

اثر عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه بر شاخص قند خون و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

دکتر علی طریقت اسفنجانی^۱، نازلی نمازی^۱، دکتر امیر بهرامی^۲، مهدی احتشامی^۱

(۱) مرکز تحقیقات تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، (۲) بخش غدد درون‌ریز، بیمارستان امام رضا (ع) تبریز، استاد دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تبریز، خیابان گلگشت، خیابان عطار نیشابوری، دانشکده‌ی بهداشت و تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه، نازلی نمازی؛ e-mail: nazli.namazi@yahoo.com

چکیده

مقدمه: پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه بر شاخص قند خون و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام گرفت. **مواد و روش‌ها:** پژوهش کنونی به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی یک سو کور روی ۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. پس از همسان سازی، افراد از نظر سن، جنس و مدت ابتلا به دیابت، به صورت تصادفی در دو گروه مداخله (۲۵ نفر) و شاهد (۲۵ نفر) قرار گرفتند. بیماران، ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه یا دارونما (منقسم در ۳ وعده) را در یک لیوان آب حل نموده و بعد از وعده‌های اصلی غذایی نوشیدند. قند خون ناشتا (FBS)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C)، غلظت انسولین ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین در ابتدا و انتهای پژوهش اندازه‌گیری شد. آزمون تی مستقل و تی زوجی توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸، برای تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ در تمام یافته‌ها، معنی‌دار در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** FBS و HbA1C در پایان هفته‌ی هشتم در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد، کاهش معنی‌داری را نشان داد، (هر دو مورد $P < 0/05$). اما تغییر معنی‌داری در غلظت انسولین ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین مشاهده نشد ($P > 0/05$). **نتیجه‌گیری:** عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه سبب کاهش FBS و HbA1C در مدت ۸ هفته مداخله در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ گردید. به نظر می‌رسد عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه بتواند به عنوان درمان کمکی در بیماران دیابتی نوع ۲ توصیه شود.

واژگان کلیدی: گزنه، قند خون، شاخص مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، شاخص قند خون

دریافت مقاله: ۹۰/۵/۶ - دریافت اصلاحیه: ۹۰/۶/۲۶ - پذیرش مقاله: ۹۰/۶/۲۹

مقدمه

دیابت نوع ۲ اختلال متابولیکی شایعی است که با افزایش قند خون، ترشح ناکافی و یا اختلال در عملکرد انسولین همراه است. آمار ابتلا به دیابت ملیتوس در سال ۲۰۰۸، ۱۹۰ میلیون نفر در کل جهان بوده است. پیش‌بینی می‌شود این آمار تا سال ۲۰۳۰ به ۳۶۶ میلیون نفر برسد.^۱

در بیماران دیابتی با عدم کنترل مناسب قند خون، در نتیجه‌ی افزایش قند خون، اتصال غیرآنزیمی گلوکز به پروتئین‌ها در داخل و خارج سلول‌ها ایجاد شده و احتمال بروز نارسایی کلیوی، آسیب چشمی، نارسایی دستگاه قلب و عروق و نارسایی سیستم عصبی مرکزی، افزایش می‌یابد. جلوگیری از اتصال غیر آنزیمی گلوکز به پروتئین‌ها ممکن است عوارض بیماری دیابت قندی را کاهش دهد.^۲ با توجه به این‌که در بیماران دیابتی نوع ۲، مقاومت به انسولین نقش

گزینه انجام گرفت. جامعه‌ی آماری این پژوهش، بیماران دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه غدد و متابولیسم بیمارستان سینا تبریز در سال ۱۳۸۹ بودند.

بیماران از راه بررسی پرونده‌های فعال موجود در درمانگاه انتخاب شدند. با بیمارانی که معیارهای ورود به پژوهش را داشتند به صورت تلفنی تماس گرفته شد، و از آن‌ها دعوت به عمل آمد تا در صورت تمایل در جلسه‌ی توجیهی شرکت نمایند.

معیارهای ورود به پژوهش عبارت بودند از سن بالای ۳۰ سال در هر دو جنس، HbA1C کمتر از ۱۰٪، مصرف داروهای رایج دیابت (متفورمین و گلی‌بن‌گلامید) و تری‌گلیسیرید (TG) کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم بر صد میلی‌لیتر. معیارهای خروج از پژوهش عبارت بودند از سابقه‌ی بیماری‌های قلبی و عروقی، کلیوی، عفونی، کبدی، تیرویدی، آلرژی، آنژین صدری و مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs)، وارفارین، داروهای استروژن و پروژسترونی، استعمال دخانیات و مصرف مکمل‌های غذایی، جوشانده‌های گیاهی، بارداری و شیردهی.

در جلسه‌ی توجیهی، هدف و روش اجرای پژوهش به بیماران شرح داده شد. از افراد شرکت‌کننده در جلسه که تمایل به شرکت در پژوهش را داشتند، خواسته شد تا رضایت‌نامه‌ی آگاهانه‌ی کتبی را مطالعه و در صورت تمایل، آن را امضا نمایند. بیماران می‌توانستند در هر مرحله از پژوهش بدون اجبار برای بیان دلیل خروج از پژوهش، از بررسی خارج شوند.

۵۰ نفر از بیماران، رضایت‌نامه‌ی آگاهانه را امضا کردند، که از این تعداد، ۴۵ نفر پژوهش را به پایان رسانیدند (نمودار ۱).

تعیین حجم نمونه، از بررسی خان و همکاران،^{۱۴} براساس متغیر قند خون ناشتا، با در نظر گرفتن $\alpha=0.05$ و توان آزمون ۹۰٪ بر اساس فرمول زیر صورت گرفت که

$$n = \frac{2(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\frac{\beta}{2}})^2 s^2}{\Delta^2}$$

n = حجم نمونه، α = خطای نوع اول، β = خطای نوع دوم، Δ = اختلاف میانگین غلظت گلوکز سرم در دو گروه مداخله و شاهد است. حجم نهایی نمونه‌ی مورد نیاز با توجه به

موثری در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ ایفا می‌نماید، استفاده از عواملی که سبب کاهش مقاومت به انسولین می‌شوند، می‌تواند در کاهش قند خون و به دنبال آن، کاهش عوارض طولانی مدت دیابت موثر واقع شود.^۲ یکی از راه‌های کنترل قند خون، که بیماران تمایل بیشتری به استفاده از آن را دارند استفاده از گیاهان دارویی است. تاکنون بیش از ۱۲۰۰ گیاه دارویی شناسایی شده‌اند که می‌توانند در درمان دیابت موثر باشند،^۴ از جمله‌ی این گیاهان دارویی، می‌توان به گزینه اشاره نمود.

گزنه با نام علمی *Urtica Dioica* از خانواده‌ی Urticaceae است،^۵ ابن‌سینا در کتاب خود به اثر کاهندگی قند خون اشاره نموده است،^۶ در کشورهای اروپایی از گزنه بیش‌تر به منظور کاهش التهاب و درمان آرتريت روماتوئید استفاده می‌شود، از دیگر کاربردهای دارویی گزنه می‌توان به درمان عفونت مثانه و مجاری ادراری، بزرگ‌شدگی پروستات، حساسیت فصلی و درمان آکنه اشاره نمود.^۷

چندین پژوهش حیوانی و *in vitro*، اثر گزنه را بر سطح قند خون و هورمون انسولین در سرم مورد بررسی قرار داده‌اند.^۷ برخی از پژوهش‌ها حاکی از اثر کاهندگی گزنه بر قند خون بوده‌اند،^{۸-۱۰} برخی از پژوهش‌ها نیز عدم اثر گزنه بر تولید و ترشح انسولین خون را نشان داده‌اند.^{۱۱} سوانستون و همکاران نشان دادند گزنه نه تنها اثر کاهشی بر قند خون ندارد، بلکه سبب افزایش قند خون نیز می‌گردد.^{۱۲} به نظر می‌رسد تاکنون پژوهشی اثر گزنه را بر شاخص قند خون و مقاومت به انسولین، در مدل انسانی و در بیماران دیابتی نوع ۲ بررسی نکرده است.

با توجه به شیوع روز افزون دیابت، تمایل مردم برای استفاده از داروهای گیاهی در مقایسه با داروهای شیمیایی و توصیه‌ی سازمان بهداشت جهانی مبنی بر انجام پژوهش‌های علمی روی گیاهان با اثر احتمالی ضد دیابتی،^{۱۳} پژوهش حاضر به بررسی اثر عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه بر شاخص قند خون و مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

پژوهش کنونی به روش کارآزمایی بالینی تصادفی یک سو کور روی ۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲، ۲۵ بیمار دریافت کننده دارونما و ۲۵ بیمار دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی

به رنگ عصاره‌ی گزنه استفاده گردید. لازم به یادآوری است که بطری‌های حاوی عصاره و دارونما، شبیه هم بودند و تنها پژوهش‌گر از نوع عصاره‌ها آگاه بود.

برای اطمینان از مصرف عصاره توسط بیماران به مقدار مصرفی ۲ هفته، عصاره در اختیار آن‌ها گذاشته می‌شد، بعد از ۲ هفته، در ازای دریافت بطری‌های خالی، بطری حاوی عصاره و دارونما به آنها تحویل داده می‌شد.

بیماران می‌توانستند در صورت هر گونه سوال و یا آگاه نمودن پژوهش‌گر در مورد تغییر رژیم غذایی و یا دوز داروها به صورت تلفنی با پژوهش‌گر در ارتباط باشند. در صورت هر گونه تغییر در وضعیت رژیم غذایی، فعالیت بدنی و داروها، و یا عدم مصرف مرتب عصاره، بیماران از پژوهش‌کنار گذاشته می‌شدند.

دریافت غذایی بیماران به وسیله‌ی پرسش‌نامه‌ی یادآمد ۲۴ ساعته‌ی خوراک ۳ روزه (۱ روز تعطیل و ۲ روز معمول)، در ابتدا و انتهای پژوهش بررسی گردید. نوع الگوی غذایی مصرفی توسط پرسش‌نامه‌ی بسامد غذایی کیفی در ابتدای پژوهش مورد بررسی قرار گرفت.

میزان فعالیت بدنی به وسیله‌ی پرسش‌نامه‌ی IPAQⁱⁱ (پرسش‌نامه‌ی بین‌المللی فعالیت فیزیکی)^{۱۵} در ابتدا و انتهای بررسی به صورت مصاحبه رو در رو توسط پژوهش‌گر تکمیل گردید و میزان فعالیت بدنی به صورت خیلی سبک، سبک و متوسط طبقه‌بندی شد.

در ابتدا و انتهای پژوهش پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی (عدم مصرف هیچ ماده‌ی غذایی به جز آب) از بیماران ۵ سی‌سی خون وریدی گرفته شد. توصیه گردید ۱۴-۱۲ ساعت قبل از ناشتایی با وجود ناشتا بودن، دارو و عصاره‌ی خود را سر وقت و به میزان تجویز شده، استفاده نمایند.

پس از خون‌گیری، سرم آن‌ها بلافاصله توسط سانتریفوژ با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه جدا شد و در میکروتیوپ ۱ میلی‌لیتری ریخته و تا زمان اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی در فریزر با دمای ۶۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد.

گلوکز سرم به روش آنزیمی، با کیت تجاری فرزان طب و دستگاه اتوآنالیزر (Alcyon 300، آمریکا - فرانسه) و هموگلوبین گلیکوزیله توسط کیت مخصوص (Nycocard،

سطح اطمینان ۹۵٪ ($\alpha=0/05$)، توان آزمون ۹۰٪ و احتمال ریزش ۲۵٪ نمونه‌ها، ۵۰ نفر (۲۵ نفر در هر گروه) محاسبه گردید.

در ابتدای پژوهش، مصاحبه‌ی چهره به چهره توسط پژوهش‌گر با بیماران انجام شد و پرسش‌نامه‌ی مربوط به ویژگی‌های عمومی بیماران تکمیل گردید. وزن افراد توسط ترازوی سکا، با دقت ۱۰۰ گرم، با کمترین لباس و بدون کفش، و قد آن‌ها توسط قد سنج سکا با دقت ۰/۵ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. سپس نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) افراد با فرمول وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر، محاسبه گردید.

پس از همسان‌سازی افراد بر اساس سن، جنس و مدت زمان ابتلا به دیابت (از زمان تشخیص) به طور تصادفی، بیماران در دو گروه مداخله (۲۵ نفر) و شاهد (۲۵ نفر) قرار گرفتند. از افراد درخواست شد در طول ۸ هفته مطالعه، میزان فعالیت بدنی و رژیم غذایی خود را تغییر ندهند و در صورت هر گونه تغییر در میزان یا نوع دارو توسط پزشک، پژوهش‌گر را آگاه سازند. در طول مداخله، بیماران باید در حین استفاده از داروهای تجویزی توسط پزشک، ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه یا دارونما را به صورت منقسم در ۳ وعده (هر ۴ ساعت یکبار، بعد از مصرف وعده‌های غذایی اصلی)، در حالی‌که آن را در ۱ لیوان آب ولرم حل می‌کردند، مصرف می‌نمودند. در حالت پایه و انتهای هفته‌ی هشتم مداخله، اندازه‌گیری بیوشیمیایی، ارزیابی رژیم غذایی، فعالیت بدنی و تن‌سنجی از بیماران به عمل آمد.

این طرح تحقیقاتی توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تصویب گردیده و کد اخلاق به شماره‌ی ۸۹۴۳ را دریافت نموده است.

در پژوهش حاضر از عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه که حاوی اتانول و آب به ترتیب به میزان ۴۵٪ و ۵۵٪ بود، استفاده شد. میزان ماده‌ی خشک (بخش هوایی گیاه گزنه)، ۲/۷ گرم در یک لیتر عصاره و نیز نسبت عصاره‌ی تولیدی به برگ گزنه مصرفی ۱ به ۴ بود. این عصاره‌ی گیاهی توسط شرکت گیاه اسانس گرگان تهیه گردید.

دارونما نیز با نسبت الکل و آب مشابه عصاره‌ی گزنه، تهیه و از رنگ خوراکی مجاز برای شبیه کردن رنگ دارونما

جدول ۱- ویژگی عمومی بیماران در دو گروه مداخله و شاهد در ابتدای مطالعه

متغیرها	گروه مداخله تعداد=۲۴	گروه شاهد تعداد=۲۱
جنس (مرد، زن) (درصد)	* (۵۴٪، ۴۶٪)	(۴۷٪، ۵۳٪)
سن (سال)	* ۵۳/۹ ± ۶/۸۲	۵۳/۱۶ ± ۷/۷۶
مدت زمان ابتلا به دیابت (سال)	۱۰/۲ ± ۵/۳	۱۰/۸ ± ۵/۸
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۸/۶۲ ± ۲/۹۸	۲۹/۹۷ ± ۶/۰۲
میانگین مصرف قرص متفورمین (تعداد قرص در روز)	۲/۴۳ ± ۱/۱۵	۲/۲۰ ± ۲/۲۰
میانگین مصرف قرص گلی‌بنکلامید (تعداد قرص در روز)	۲/۲۸ ± ۱/۷۹	۲/۱۶ ± ۱/۴۷
مصرف کنندگان داروی کاهنده‌ی فشار خون (درصد)	٪۲۸	٪۳۶
زنان یائسه (درصد)	٪۶۴	٪۷۰

* اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

یافته‌ها

با توجه به همسان‌سازی افراد از نظر سن، جنس و مدت زمان ابتلا به دیابت (از زمان تشخیص) تفاوت آماری معنی‌داری از این نظر بین دو گروه، مشاهده نشد. تفاوت آماری معنی‌داری در ابتدای پژوهش، از نظر نمایه‌ی توده‌ی بدن نیز در دو گروه دیده نشد.

تجزیه و تحلیل آماری در انتهای پژوهش حاکی از عدم تغییر در رژیم غذایی و فعالیت بدنی در گروه‌ها نسبت به ابتدای پژوهش بود. همچنین، از نظر مقدار داروهای کاهنده‌ی قند خون، تعداد زنان یائسه در هر گروه، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد، (در تمام موارد $P > 0.05$).

میانگین و انحراف معیار شاخص قند خون و مقاومت به انسولین قبل و بعد از انجام مداخله در جدول ۲ نشان داده شده است.

میزان قند خون ناشتا و HbA_{1c} در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری را (به ترتیب $P = 0.013$ و $P = 0.001$) در انتهای ۸ هفته مداخله نسبت به ابتدای پژوهش نشان داد (جدول ۲).

غلظت انسولین ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین در ابتدای پژوهش تفاوت آماری معنی‌داری را بین دو گروه مداخله و شاهد نشان نداد.

نروژ) براساس آزمون تمایل برونیک اسید، توسط دستگاه Nycocard reader اندازه‌گیری شد. غلظت انسولین ناشتا به روش Chemiluminescent immunoassay (Liaison، ایتالیا) توسط کیت مربوطه (DRG، Frawenbergstr، آلمان) بر حسب میکروواحد بر میلی‌لیتر سنجیده شد. برای محاسبه‌ی شاخص مقاومت به انسولین از فرمول $HOMA-IR$ استفاده شد:

$$\times (میکرولیتر در میلی‌لیتر) انسولین ناشتا = HOMA-IR \\ 405 / [(میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر) گلوکز ناشتا]$$

دقت کیت‌های مورد آزمایش در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد براساس ضریب اطمینان (درصد) به شرح زیر بودند:

ضریب تغییرات درون و برون آزمون برای کیت گلوکز، انسولین و HbA_{1c} به ترتیب: ۱/۴۱٪، ۱/۷۴٪، ۶/۹۱٪، ۶/۲۳٪، ۱/۵۶٪، ۱/۸۷٪ بودند. حساسیت کیت گلوکز، انسولین و HbA_{1c} به ترتیب ۵ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر، ۱/۷۶ میکروواحد در میلی‌لیتر، ۱/۲٪ بود.

توزیع داده‌ها از نظر نرمال بودن با آزمون آماری کولموگروف - اسمیرنوف مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ انجام شد، داده‌ها به صورت میانگین (\pm انحراف معیار) و فراوانی (درصد) به ترتیب برای متغیرهای کمی و کیفی نشان داده شدند.

برای مقایسه‌ی میزان فعالیت بدنی و رژیم غذایی بیماران در دو گروه به ترتیب از آزمون مجذور خی و تی مستقل استفاده شد. به منظور مقایسه‌ی میانگین متغیرهای بیوشیمیایی بعد از انجام مداخله با تعدیل عوامل مداخله‌گر و اندازه‌گیری‌های پایه‌ی متغیرها، تحلیل کواریانس به کار رفت. مقایسه‌ی میانگین متغیرهای بیوشیمیایی قبل و بعد از انجام مداخله در داخل هر گروه توسط آزمون تی زوجی صورت گرفت. مقدار $P < 0.05$ در تمام داده‌ها معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۲- مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار میزان قند خون، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در ابتدا و انتهای مطالعه در دو گروه مورد بررسی

مقدار P*	شاهد		مداخله		متغیر
	انتها	ابتدا	انتها	ابتدا	
۰/۰۱۳ [‡]	۱۳۹/۹±۳۵/۵	۱۴۱/۴±۳۸/۶	۱۱۱/۵±۳۵/۵	۱۲۹/۶±۳۱/۸ [†]	قند خون ناشتا (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)
۰/۰۰۱	۷/۳۹±۱/۴۱	۷/۴۴±۱/۳۵	۶/۱۱±۱/۱۹	۷/۳۰±۱/۴۰	HbA1C (درصد)
۰/۵۵	۱۱/۹۳±۷/۴۷	۱۴/۲۹±۷/۳۰	۹/۹۱±۹/۹۲	۱۲/۷۱±۳/۹۲	انسولین ناشتا (میکروواحد)
۰/۲۱	۳/۶۵±۴/۴۸	۴/۳۴±۱/۶۱	۳/۵۰±۲/۵۳	۴/۰۰±۲/۳۰	مقاومت به انسولین بر اساس HOMA-IR

* مقدار $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار است، [†] اعداد به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده‌اند، [‡] تفاوت معنی‌دار در سطح کمتر از ۰/۰۵ در مقایسه‌ی دو گروه در انتهای مطالعه وجود دارد.

که به طور کلی می‌توان این سازوکارهای احتمالی را به دو دسته‌ی اثرات پانکراسی و خارج پانکراسی تقسیم‌بندی نمود. اثرات پانکراسی شامل آن دسته از عواملی هستند که به طور مستقیم بر تولید یا ترشح انسولین موثر بوده و یا سبب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود. از طرفی دیگر، ترکیبات موجود در گزنه ممکن است به صورت غیر مستقیم، بر ترشح انسولین موثر باشد.

در پژوهش رزاقی و کاظمیان^{۱۶} مشخص شد که بعد از مصرف عرق گزنه، به دنبال کاهش قند خون، نیاز به تزریق انسولین کاهش می‌یابد. یافته‌های پژوهش حاضر با یافته‌های بررسی فرزامی و همکاران، که روی موش صحرایی صورت گرفت، متفاوت است. یافته‌های بررسی یاد شده، نشان‌دهنده‌ی تاثیر عصاره‌ی آبی گزنه در افزایش ترشح انسولین در موش‌های صحرایی سالم و دیابتی بود.^۸ در صورتی‌که پژوهش حاضر، حاکی از عدم اثر عصاره‌ی گزنه بر انسولین می‌باشد. شهرکی و همکاران در پژوهش خود روی موش‌های صحرایی نر،^{۱۷} به این نتیجه رسیدند که مقدار انسولین مورد نیاز در گروه دریافت‌کننده‌ی جوشانده‌ی گزنه کاهش یافت، و سازوکار احتمالی آن را کاهش مقاومت به انسولین عنوان نمودند که با یافته‌های پژوهش متفاوت است. یافته‌های بررسی حاضر با یافته‌های پژوهش ریاضی و همکاران،^{۱۸} همخوانی دارد. بررسی یاد شده نشان داد بعد از تزریق صفاقی عصاره‌ی گزنه در موش، میزان انسولین سرم تغییری نکرد، و گزنه از راه افزایش حساسیت به انسولین موجب کاهش قند خون در موش می‌گردد. از نظر عدم تغییر در میزان انسولین، آن مطالعه مشابه پژوهش حاضر بود، اما

مقایسه‌ی غلظت انسولین ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین در ابتدا و انتهای پژوهش در هر گروه حاکی از کاهش این دو متغیر، در داخل هر گروه می‌باشد که البته این کاهش داخل گروهی، از نظر آماری معنی‌دار نبود. (جدول ۲). مقایسه‌ی غلظت انسولین ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین بین گروهی نشان داد که کاهش آماری معنی‌داری از نظر این دو متغیر در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد مشاهده نشده است (به ترتیب $P = 0.055$ و $P = 0.021$) (جدول ۲).

بحث

در پژوهش حاضر، مشاهده شد عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه سبب کاهش قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله می‌شود، بدون این‌که سبب تغییر معنی‌داری در غلظت انسولین ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین شود. با توجه به این‌که تاکنون بررسی اثرات گزنه بر شاخص قند خون و مقاومت به انسولین در مدل انسانی و در بیماران مبتلا به دیابتی نوع ۲ صورت نگرفته است، و از طرفی به دلیل تفاوت در نوع شکل به کار گرفته‌شده‌ی گزنه (جوشانده، عصاره با حلال‌های الکلی متفاوت)، مدت مداخله و دوز مصرفی در پژوهش‌های حیوانی و *in vitro* نمی‌توان به طور قطعی سازوکار اثر گزنه در بیماران دیابتی را بیان نمود. بنابراین نیاز به انجام پژوهش‌های بیشتری به منظور شناسایی ماده‌ی موثر موجود در گزنه و نحوه‌ی عملکرد آن بر قند و انسولین سرم مشاهده می‌گردد. پژوهش‌های انجام شده، سازوکارهای احتمالی مختلفی را در مورد نحوه‌ی اثر گزنه بر کاهش قند خون را بیان کرده‌اند،

B می‌گردد. به این ترتیب، گزنه این مسیر مهم در تولید سیتوکین‌ها را مهار می‌نماید.^{۲۲} اگرچه در این بررسی، غلظت سیتوکین‌های التهابی اندازه‌گیری نشده، اما ممکن است در پژوهش کنونی تاثیر گزنه در مهار تولید عوامل التهابی یک سازوکار بالقوه در توجیه کاهش قند خون باشد.

هموگلوبین گلیکوزیله شاخص وضعیت گلیکوزیله شدن پروتئین‌های سرم بیماران مبتلا به دیابت به شمار می‌رود.^{۲۰} Bensch و همکاران، نشان دادند که ویتامین C به علت شباهت ساختمانی با گلوکز می‌تواند از راه رقابت با گلوکز، میزان گلیکوزیله شدن هموگلوبین را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش دهد.^{۲۳} ویتامین C به مقدار فراوان در برگ‌های گیاه گزنه وجود دارد. وجود مقدار فراوان ویتامین C در برگ گیاه گزنه می‌تواند یکی از علل کاهش گلیکوزیله شدن هموگلوبین در گروه مداخله باشد. اگرچه حرارت موجب کاهش مقدار ویتامین C می‌شود. با این حال، به احتمال زیاد مقدار ویتامین C باقیمانده در عصاره در کنار سایر ترکیبات موجود در گزنه و اثرات سینرژیک آن‌ها می‌تواند در کاهش درصد HbA1C موثر باشد. علاوه بر سازوکارهای یاد شده، گزنه حاوی مقادیر زیادی فلاونوئید است.^{۲۴} در میان آن‌ها، کرسستین از خانواده‌ی پلی‌فنول‌ها، از سایر ترکیبات فلاونوئیدی موجود در برگ گزنه، بیش‌تر است، کوئرستین با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود عملکرد سلولی را تغییر می‌دهد، فلاونوئیدها می‌توانند در بهبود شاخص‌های قند خون موثر باشند.^{۲۵} گل‌علی پور و همکاران^{۲۶} به این نتیجه رسیدند عصاره‌ی هیدرو الکلی گزنه از راه خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود و پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد سبب بازسازی سلول‌های بتای پانکراس شده، و از این راه سبب کاهش میزان قند خون موش‌های صحرایی شده است. این پژوهش‌گران در سال ۲۰۰۷ در مطالعه‌ی خود به این نتیجه رسید که گزنه اثر محافظتی بر افزایش قند خون داشته است، بدون این‌که آسیب کلیوی به دنبال داشته باشد.^{۲۷}

در پژوهش کمال خان و همکاران^{۲۸} مصرف پلی‌فنول به طور معمول موجب کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله بعد از ۴۵ روز در موش‌های دیابتی شد، در حالی‌که بر شاخص‌های قند موش‌های سالم تاثیری نداشت.

از طرفی، تانن و کاروتنوئیدها هم از مواد تشکیل‌دهنده گزنه محسوب می‌شوند. پژوهش‌های قبلی نشان داده‌اند که

در بررسی کنونی، تغییری در حساسیت به انسولین دیده نشد، که می‌توان آن را به دلیل تفاوت در نوع حلال (آب یا الکل) مورد استفاده در تهیه‌ی عصاره‌ی گزنه دانست. از طرفی، به دلیل استفاده از غذای سرشار از فروکتوز، علائم ابتلا به مقاومت انسولین در موش‌ها پدیدار شد، اما دریافت گزنه، به دلیل داشتن ترکیباتی که هنوز این اجزای مفید به طور قطعی شناخته نشده‌اند، سبب کاهش مقاومت به انسولین و افزایش ورود قند خون به سلول شده است، در نتیجه، اثر تحریکی قند از سلول‌های بتای پانکراس حذف شده و ترشح انسولین کاهش یافته است. مبصری و همکاران^{۱۱} به این نتیجه رسیدند که عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه، سبب افزایش حساسیت به انسولین در سلول‌های ماهیچه‌ای انسان نمی‌شود که مشابه یافته‌های پژوهش کنونی است.

دومین دسته از اثرات گزنه، اثرات غیر پانکراسی مانند اثر بر سطح جذبی روده و یا آنزیم‌های تجزیه‌کننده‌ی کربوهیدرات می‌باشد. یافته‌های یک پژوهش *in vitro* نشان داد که خاصیت ضد دیابت گیاه گزنه به علت دارا بودن مهارکننده‌ی آلفا گلوکوزیداز می‌باشد.^{۱۹} همچنین، یافته‌های بررسی‌های دیگری که بر روی موش‌های صحرایی انجام شد، بیان‌کننده‌ی نقش گزنه در کاهش جذب روده‌ای گلوکز بوده است.^{۱۸} در بررسی حاضر نیز هم با توجه به کاهش قند خون، به احتمال زیاد کاهش جذب روده‌ای گلوکز یکی از سازوکارهای اثر گزنه در بهبود شاخص‌های قند خون است.

Teucher و همکاران، در یک پژوهش *in vitro* نشان دادند که عصاره‌ی گزنه موجب مهار شدید و وابسته به دوز ترشح فاکتور نکروز تومور ($TNF-\alpha$) و اینترلوکین ۶ (IL-6) می‌شود.^{۲۰} همچنین، یافته‌های بررسی Oberteris و همکاران، نشان داد، کافئیک مالیک که عمده‌ترین جز فنلی گیاه گزنه محسوب می‌شود، سنتز سیکلواکسیژنازها را به صورت وابسته به دوز مهار می‌نماید، و از این راه موجب مهار تولید سیتوکین‌ها می‌گردد.^{۲۱} گزنه می‌تواند از راه مهار مسیر فاکتور نکروزی (NFk-B) تولید سیتوکین‌ها را مهار نماید. NFk-B در حالت باند شده با زیرواحد مهاری $I\kappa B-\alpha$ به شکل کمپلکس غیرفعال در سیتوپلاسم وجود دارد و فسفریلاسیون این زیرواحد مهاری موجب تغییر شکل فضایی آن، جدا شدن از کمپلکس و فعال شدن NFk-B می‌شود. گزنه، فسفریلاسیون و دگرگونی ساختمان پروتئینی $I\kappa B-\alpha$ را مهار می‌کند و موجب پایداری زیرواحد مهاری $I\kappa B-\alpha$ می‌گردد. در نتیجه، موجب غیرفعال باقی ماندن NFk-

از جمله محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به عدم توانایی در ثابت نگه داشتن عوامل استرس‌زا در طول پژوهش اشاره کرد که این خود می‌تواند یکی از علل اثرگذار و مخدوش‌گر به ویژه در اندازه‌ی قند خون ناشتا باشد. پیشنهاد می‌شود اثر گزنه در بیماران دیابتی نوع ۲ با حجم نمونه‌ی بیشتری در مدت زمان طولانی‌تر بررسی گردد. با وجود این‌که پژوهش‌های حیوانی صورت گرفته حاکی از عوارض جانبی بسیار نادر گزنه بوده است،^{۳۱} اما بررسی عوارض جانبی گزنه در دراز مدت می‌تواند عامل تعیین کننده‌ای در کاربرد پزشکی گزنه در بیماران دیابتی به عنوان درمان کمکی باشد.

در پژوهش حاضر، عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه سبب کاهش میزان قند خون در بیماران دیابتی نوع ۲ پس از ۲ ماه مداخله شد. به نظر می‌رسد گزنه می‌تواند به عنوان داروی کمکی برای کاهش میزان قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ توصیه شود. تعیین سازوکار دقیق اثر گزنه بر کاهش قند خون نیازمند بررسی‌های بیشتری می‌باشد.

سپاسگزاری: مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی اثر عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه بر قند، الگوی لیپیدی و استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به شماره IRCT201101235670N1 می‌باشد که در مرکز ثبت کار آزمایشی بالینی به ثبت رسیده است. از مرکز تحقیقات تغذیه‌ی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که حمایت مالی این طرح تحقیقاتی را بر عهده گرفتند، کمال تشکر را داریم. همچنین، از انجمن طب سنتی تبریز و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به منظور همکاری با این طرح و تهیه‌ی عصاره و دارونما بسیار سپاسگزاریم.

References

1. Azimi-Nezhad M, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh MR, Safarian M, Esmaili H, Parizadeh SM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with gender, urbanisation, education, marital status and occupation. *Singapore Med J* 2008; 49: 571-6.
2. Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Lerman Garber I, Rull JA. HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. *Arch Med Res* 2010; 4: 302-8.
3. Ginsberg H. Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Investigation* 2000; 106: 453-8.
4. Hasani-Ranjbar SH, Mohammad Abdollahi BL. A systematic review of Iranian medicinal plants useful in diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2008; 3: 285-92.

این ترکیبات هم می‌توانند در بهبود شاخص‌های قند خون موثر باشند.^{۳۱}

سعید و همکاران در سال ۲۰۰۸،^{۳۰} به بررسی عصاره‌ی خشک شده‌ای که به شکل قرص در آمده بود، و مخلوطی از برگ گیاهان گزنه، گردو، زیتون و اسفناج بود، پرداختند. بعد از مداخله‌ی ۱ ماهه، کاهش معنی‌داری در HbA1c ۶ نفر از ۳۰ بیمار مورد مطالعه دیده شد، با توجه به این‌که در پژوهش عنوان شده از مخلوط چند گیاه استفاده گردید، می‌توان گفت نقش تقویت‌کنندگی آن‌ها که سبب کاهش HbA1c و تنظیم هوموستاز گلوکز و افزایش برداشت گلوکز شده، ممکن است به دلیل تفاوت زیاد بین قند خون تنها در ۶ نفر از ۳۰ نفر کاهش را نشان داده باشد که با طولانی کردن مدت مداخله اثر کاهشی این عصاره در HbA1c سایر بیماران نیز مشاهده گردد، از طرفی، نمی‌توان گفت این اثر تنها به دلیل وجود گزنه در این عصاره است زیرا در پژوهش یاد شده سازوکارهای احتمالی برای اثر عصاره، افزایش برداشت گلوکز خون و مهار جذب روده‌ای گلوکز و تنظیم هوموستاز خون عنوان گردید.

با توجه به این‌که کاهش هر ۱٪ از HbA1c، در بیماران دیابتی نوع ۲، سبب کاهش ۲۵٪ مرگ و میر ناشی از دیابت و ۱۸٪ کاهش در احتمال خطر ابتلا به اختلال میوکارد می‌شود^{۳۲} بنابراین عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه، نه تنها می‌تواند اثر درمانی در راستای کاهش قند خون داشته باشد، بلکه برای پیش‌گیری از عوارض دیابت نیز می‌تواند مفید باشد.

5. Yarnell E. Stinging Nettle: A Modern View of an Ancient Healing Plant. *Alternative and Complementary Therapies* 2005; 2: 180-2.
6. Salehi Sormaghi MH. Medicinal plants and treatment diseases. Tehran: World of Nutrition Journal 2010: 70-4. [Farsi]
7. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: urticae radix. *Phytomedicine* 2007; 14: 568-79.
8. Farzami B, Ahmadvand D, Vardasbi S, Majin FJ, Khaghani Sh. Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfused Islets of Langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2003; 89: 47-53.
9. Kavalalı G, Tuncelb H, Göksele S, Hatemi H. Hypoglycemic activity of *Urtica pilulifera* in streptozotocin-diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2003; 84: 241-5.

10. Bnouham M, Merhfour FZ, Ziyat A. Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia* 2003; 74: 677-81.
11. Mobasser M, Zargami N, Aliasgarzadeh A, Rhamati M, Delazar A, Najafipour F, et al. Effect of Total Extract of *Urtica Dioica* on Insulin and CPeptide Secretion From Rat (RIN5F) Pancreatic β Cells and Glucose Utilization by Human Muscle Cells. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2010; 11: 721-7. [Farsi]
12. Swanston-Flatt SK, Flatt PR, Gould BJ, Bailey CJ. Glycaemic effects of traditional European plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetes Res* 1989;10: 69-73.
13. WHO Expert Cmmittee on Diabetes Mellitus [editorial]. 2nd Report. World Health Organ Tech Rep Ser 1980; 1-80.
14. Khan A, Safdar M, Muzaffar M, Khattak KN, Anderson R. Cinnamon Improves Glucose and Lipids of Pepole With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3215-18.
15. Hagströmera M, Bidlack WR, Randdolph K. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr* 2006; 755-62.
16. Razaghi A, Kazemian N. Effect of *Urtica Dioica* on diabetes type1[dissertation]. Tehran: Tehran University of Medical Science; 2002. [Farsi]
17. Shahraki M, MirshekariH, Shahraki A, Shahraki E. Effects of *Urtica Dioica* on glucose, insulin and lipid profile in diabetic rat. *Gonabad University of Medical Science Journal* 2008; 3: 121-4. [Farsi]
18. Riazi Gh, Hassani H. Effects of *urtica dioica* on glucose in rats. [dissertation]. Tehran: Tehran University of Medical Science; 2001. [Farsi]
19. Onal S, Timur S, Okutucu B, Zihnioğlu F. Inhibition of alpha-glucosidase by aqueous extracts of some potent antidiabetic medicinal herbs. *Prep Biochem Biotechnol* 2005; 35: 29-36.
20. Teucher T, Obertreis B, Ruttkowski T, Schmitz H. [Cytokine secretion in whole blood of healthy subjects following oral administration of *Urtica dioica* L. plant extract]. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 906-10.
21. Obertreis B, Teucher T. Anti-inflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract In companson to caffeic malicacid. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 52-56.
22. Chevassus H, Mourand I, Molinier N, Lacarelle B, Brun JF, Petit P. Assessment of single-dose benzodiazepines on insulin secretion, insulin sensitivity and glucose effectiveness in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over trial [ISRCTN08745124]. *BMC Clin Pharmacol* 2004; 4: 3.
23. Bensch KG, Koerner O, Lohmann W. On a possible mechanism of action of ascorbic acid: formation of ionic bonds with biological molecules. *Biochem Biophys Res Commun* 1981; 101: 312-6.
24. Mehri A, Larijani B, Abdollahi M. A Systematic Review of Efficacy and Safety of *Urtica dioica* in the Treatment of Diabetes. *International Journal of Pharmacology* 2011; 7: 161-70.
25. Song Y, Manson JE, Buring JE, Sesso HD, Liu S. Associations of dietary flavonoids with risk of type 2 diabetes, and markers of insulin resistance and systemic inflammation in women: a prospective study and cross-sectional analysis. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 376-84.
26. Golalipour M, Khori V, Ghafari S, Mohammad Gharravi A, Chronic Effect of the Hydroalcoholic Extract of *Urtica dioica* Leaves on Regeneration of β -cells of Hyperglycemic Rats. *Pak J Biol Sci* 2006; 9: 1482-5.
27. Golalipour MJ, Khori V. The protective activity of *Urtica dioica* leaves on blood glucose concentration and β -cell in Streptozotocin-diabetic rats. *Pak J Biol Sci* 2007; 8: 1200-4.
28. Kamalakkannan N, Prince PS. Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 97-103.
29. Holden JM, Beecher GR, Forman MR, Lanza E. Carotenoid content of fruits and vegetables: an evaluation of analytic data. *J Am Diet Assoc* 1993; 93: 284-96.
30. Fulder S, Khalil K, Azaizeh H, Kassis E, Saad B. Maintaining a physiological blood glucose level with 'glucoselevel', a combination of four anti-diabetes plants used in the traditional arab herbal medicine. *Vid Based Complement Alternat Med* 2008; 5: 421-8.
31. Mehri A, Larijani B, Abdollahi M. A Systematic Review of Efficacy and Safety of *Urtica dioica* in the Treatment of Diabetes. *International Journal of Pharmacology* 2011; 7: 161-70.

Original Article

Effect of Hydroalcoholic extract of Nettle (*Urtica Dioica*) on Glycemic Index and Insulin Resistance Index in Type 2 Diabetic Patients

Tarighat Esfanjani A¹, Namazi N¹, Bahrami A², Ehteshami M¹

¹Nutrition Research Center, Faculty of Health and Nutrition, and ²Department of Endocrinology, Imam Reza Hospital of Tabriz, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R. Iran

e-mail: nazli.namazi@yahoo.com

Received: 28/07/2011 Accepted: 20/09/2011

Abstract

Introduction: The aim of the present study was to investigate the effect of the hydroalcoholic extract of Nettle (*Urtica dioica*) on the glycemic and insulin resistance indices in type 2 diabetes patients. **Materials and Methods:** A single-blind, randomized clinical trial was conducted on 50 type 2 diabetes patients. after adjusting for age, sex and duration of diabetes, patients were randomly divided into two groups; Intervention group (25 patients) and the controls (25 patients) Patients, consumed 100 mg/kg hydro alcoholic extract of nettle or placebo (divided into 3 portions) daily, by dissolving the extract in a glass of water and taking it after their main meals. Fasting blood sugar (FBS), glycated haemoglobin (HbA1C), fasting Insulin concentration and insulin resistance index were measured at the beginning and end of the eighth week of the intervention. Student t test and paired sample t-test were used with SPSS software version 18.0 for statistical analyses, $P < 0.05$ being considered significant. **Results:** FBS and HbA1C showed a significant decrease in the intervention group compared to controls at the end of the eighth week of study ($P < 0.05$). No significant changes however in fasting Insulin concentration, and Insulin resistance index were seen at the end of the study ($P > 0.05$). **Conclusion:** The hydro alcoholic extract of nettle reduced FBS and HbA1C after 8 weeks intervention in type 2 diabetic patients, and can hence be recommended as auxiliary therapy in these patients.

Keywords: Nettle, Blood glucose, Insulin resistance index, Diabetes type 2, Glycemic index