

اثر عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه بر حساسیت به انسولین و برخی از شاخص‌های التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

نازلی نمازی*، دکتر علی طریقت اسفنجانی**، مسعود آوری***، جواد حشمتی***

IRCT: 201101235670N1

دریافت: ۹۰/۵/۱۸ ، پذیرش: ۹۰/۸/۲

چکیده:

مقدمه و هدف: دیابت ملیتوس بیماری شایعی است که تقریباً ۱/۵ میلیون نفر در ایران به آن مبتلا می‌باشند. با توجه به عوارض داروهای شیمیایی، گرایش به استفاده از گیاهان رو به افزایش است. از میان گیاهان دارویی می‌توان به گزنه اشاره کرد. هدف از این مطالعه تعیین اثر عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه بر مقاومت به انسولین و برخی از عوامل التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌باشد.

روش کار: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی یک سوکور بود که بر روی ۵۰ مرد و زن مبتلا به دیابت نوع ۲، با میانگین سنی $52/39 \pm 13/75$ سال صورت گرفت. بیماران به طور تصادفی به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم بندی شدند. آنان از ۱۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن عصاره‌ی گزنه یا دارونما به صورت منقسم در سه نوبت به مدت دو ماه استفاده کردند. در ابتدا و انتهای مطالعه سطوح انسولین ناشتا و برخی از عوامل التهابی (اینترلوکین ۶ (IL-6)، فاکتور نکروز توموری (TNF- α) و high sensitive C-Reactive Protein (hsCRP) سرم اندازه گیری شد. آنالیز آماری داده ها توسط SPSS نسخه‌ی ۱۸ و با استفاده از آزمونهای آماری تی و کولموگروف-اسپیرنوف انجام شد. $P < 0.05$ در تمام اندازه گیری‌ها معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج: hsCRP و IL-6 در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد، در پایان مطالعه کاهش معنی داری را نشان داد ($P < 0.05$). سطوح TNF- α ، انسولین ناشتا و حساسیت به انسولین در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد، تغییر معنی داری را نشان نداد. **نتیجه نهایی:** عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه پس از دو ماه مداخله سبب کاهش hsCRP و IL-6 در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شد.

کلید واژه‌ها: التهاب / انسولین / دیابت شیرین نوع ۲ / گزنه

مقدمه :

۲-۴ برابر بیشتر از سایر افراد جامعه است. در گذشته خطر ابتلا به بیماریهای قلبی-عروقی به طور عمده به هیپر گلیسمی، ناهنجاری لیپیدی و شرایط پروترومبوتیک نسبت داده می شد اما امروزه توجه عمده بر روی سطح عوامل التهابی می باشد(۳). در بیماران دیابتی سطوح عوامل التهابی بالا می باشد و این عوامل بستر تنگی عروق کرونر و بروز انفارکتوس قلبی را فراهم می آورد(۴). استفاده از داروهای شیمیایی و گیاهی در درمان دیابت رایج است، شواهد زیادی حاکی از این است که بسیاری از گیاهان با خاصیت دارویی خود، می‌توانند برای درمان

دیابت شیرین از جمله بیماری‌های متابولیکی است که با کمبود نسبی یا مطلق انسولین، افزایش گلوکز خون و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین همراه است(۱). سازمان بهداشت جهانی پیش بینی کرده است دیابت در ایران تا سال ۲۰۲۵، حدود ۶/۸ درصد جمعیت را درگیر خواهد کرد. این بیماری شایع‌ترین علت بیماری‌های کلیوی، موارد جدید نابینایی و قطع اندام غیر ترومایی می باشد (۲). شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران دیابتی

* کارشناس ارشد تغذیه دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز

** استادیار گروه بیوشیمی و رژیم درمانی دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز (tarighata@tbzmed.ac.ir)

*** کارشناس تغذیه

سپس به بیماران درباره‌ی نحوه‌ی استفاده از گزنه آموزش داده شد و مشخصات افراد توسط پرسشنامه جمع آوری گردید.

پس از اینکه بیماران از لحاظ سن، جنس و مدت زمان ابتلا به دیابت همسان سازی شدند، افراد به طور تصادفی در دو گروه مداخله و شاهد قرار گرفتند و به مدت ۸ هفته به ترتیب از عصاره‌ی گزنه و دارونما به میزان ۱۰۰ mg/kg (منقسم در ۳ نوبت و مصرف بعد از وعده‌های اصلی غذایی) درحالیکه در ۱ لیوان آب مخلوط کرده بودند، استفاده کردند.

در شروع و پایان مطالعه از بیماران ۵ میلی لیتر خون وریدی پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی (عدم مصرف مواد غذایی و نوشیدنی‌ها به جز آب و عدم تغییر در زمان مصرف دارو و عصاره‌ی گزنه) گرفته شد، سرم آنها بلافاصله توسط سانتریفیوژ در ۲۰۰۰ دور به مدت ۱۰ دقیقه جدا شد و تا زمان اندازه‌گیری در فریزر ۶۰- درجه‌ی سانتیگراد نگهداری شد.

انسولین ناشتا توسط شرکت راندوکس و شاخص‌های التهابی توسط روش الایزا توسط کیت پارس آزمون اندازه‌گیری شد، برای اندازه‌گیری حساسیت به انسولین از فرمول کاتس (۱۰) استفاده گردید.

$QUICKI = \frac{1}{\text{لگاریتم انسولین ناشتا} + \text{لگاریتم گلوکز ناشتا}}$

در طول مداخله، ۱ نفر در گروه مداخله به علت حالت تهوع و ۴ نفر در گروه شاهد، به دلیل آغاز تزریق انسولین (۲ نفر) و کبودی محل خونگیری در مرحله‌ی اول (۲ نفر) مطالعه را ترک کردند.

مشخصات عصاره: عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه که حاوی اتانول و آب به ترتیب به مقادیر ۴۵ و ۵۵ درصد بود. میزان ماده‌ی خشک (بخش هوایی گیاه گزنه) ۲/۷ گرم در یک لیتر عصاره بود و نسبت عصاره‌ی تولیدی به برگ گزنه مصرفی ۱ به ۴ بود. این عصاره‌ی گیاهی از شرکت گیاه اسانس گرگان تهیه گردید.

دارونما نیز با نسبت الکل و آب مشابه عصاره‌ی گزنه، تهیه شد، از رنگ خوراکی مجاز برای شبیه سازی رنگ دارونما به رنگ عصاره‌ی گزنه استفاده شد. شایان ذکر است که بطری‌های حاوی عصاره و دارونما، شبیه هم بودند و تنها محقق از نوع عصاره‌ها

دیابت و پیشگیری از عوارض بعدی مفید باشند از جمله‌ی گیاهان دارویی، که در طب سنتی نیز بدان اشاره شده است، گزنه را می‌توان نام برد (۵).

گزنه (Nettle) یکی از گیاهان دارویی با نام علمی *Urtica Dioica* و از خانواده‌ی *Urticaceae* است (۶) در ترکیه و مراکش از گیاه گزنه به طور سنتی برای کنترل قند خون استفاده می‌شود، در کشورهای اروپایی از گزنه به منظور کاهش التهاب و درمان آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود (۷). بیشتر مطالعات انجام شده بر روی خاصیت ضد التهابی گزنه بر روی حیوانات آزمایشگاهی و یا به صورت *in vitro* بوده است (۸،۹). با بررسی‌های بعمل آمده به نظر می‌رسد که مطالعه‌ی انسانی در دراز مدت اثر گزنه را به صورت عصاره‌ی هیدروالکلی بر حساسیت به انسولین و عوامل التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی نکرده است بهمین منظور این مطالعه با هدف تعیین اثر عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه بر حساسیت به انسولین و عوامل التهابی در بیماران دیابتی نوع ۲ انجام گرفت.

روش کار:

این مطالعه پس از دریافت تأییدیه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز به صورت کارآزمایی بالینی یک سوکور بر روی ۵۰ نفر از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام گرفت. از طریق اطلاعیه در درمانگاه دیابت بیمارستان سینای تبریز و انجمن دیابت استان آذربایجان شرقی، بیماران با معیارهای ورود شامل سن بالای ۳۰ سال در هر دو جنس، HbA1C کمتر یا مساوی ۱۰٪، مصرف داروهای رایج دیابت (متفورمین و گلی بنکلامید) و معیارهای خروج شامل سابقه‌ی بیماری قلبی-عروقی، کلیوی، عفونی، کبدی، تیروئیدی، آلرژی و آنژین صدری و مصرف مرتب داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی، وارفارین، مصرف الکل، جوشانده‌ی گیاهی، مکمل غذایی و ویتامینی، تزریق انسولین، زنان باردار و شیرده، تری‌گلیسیرید کمتر از ۴۰۰ mg/dl انتخاب شدند. در طول مطالعه بیماران که بیشتر از ۳ روز مبتلا به سرماخوردگی بودند از مطالعه خارج شدند. از بیماران جهت حضور در جلسات توجیهی دعوت به عمل آمد و در حدی که سبب خطا در نتایج طرح نشود در مورد مطالعه و مراحل انجام کار اطلاعاتی به آنها داده شد. افرادی که تمایل داشتند فرم موافقت نامه‌ی کتبی را تکمیل نمودند،

مطلع بود.

آنالیز آماری: برای آنالیز آماری داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ استفاده شد. ابتدا داده‌ها از نظر توزیع نرمال توسط آزمون کولموگروف-اسپیرنف مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت توزیع غیر نرمال داده‌ها، ابتدا توسط تبدیل لگاریتمی توزیع داده‌ها، نرمال شد و سپس آنالیز آماری بر روی آنها انجام گرفت. مقایسه‌ی تفاوت میانگین‌ها قبل و بعد از مداخله توسط آزمون تی جفتی انجام گرفت. مقایسه‌ی تفاوت میانگین‌ها بین دو گروه، توسط آزمون تی مستقل انجام شد. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

با توجه به اینکه بیماران در ابتدای مطالعه پس از همسان سازی از نظر سن، جنس و مدت زمان ابتلا به دیابت به طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند، بنابراین نتایج به دست آمده تحت تاثیر این عوامل مخدوشگر قرار نگرفته است. ویژگی‌های عمومی بیماران به تفکیک گروه‌ها در جدول ۱ آمده است.

در ابتدای مطالعه، تفاوت آماری معنی داری در شاخص‌های بیوشیمیایی اندازه گیری شده در بین گروه مداخله و شاهد مشاهده نشد. مقدار انسولین ناشتا، حساسیت به انسولین و $TNF-\alpha$ در ابتدا و انتهای مطالعه در مقایسه‌ی بین دو گروه تفاوت آماری

معنی داری را نشان ندادند ($P > 0.05$) ولی در انتهای مطالعه در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد، کاهش معنی داری در IL-6 و hs-CRP مشاهده شد (جدول ۲). شایان ذکر است که عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه پس از دو ماه مداخله سبب کاهش میانگین قند خون ناشتا (FBS) و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) به ترتیب به میزان ۱۴/۵٪ و ۱۵/۵٪ در گروه مداخله نسبت به وضعیت پایه شد، این تغییرات در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد معنی دار بودند ($P = 0.001$).

جدول ۱: مشخصات عمومی در دو گروه مداخله و شاهد در وضعیت پایه

ارزش P	گروه شاهد	گروه مداخله	
	۲۱	۲۴	تعداد نمونه
			سن (سال)
۰/۷۳	۵۳/۱۶±۷/۷۶	۵۳/۹۲±۶/۸۲	
			جنس
۰/۵۴ / ۰/۶۶	۱۰ مرد / ۱۱ زن	۱۳ مرد / ۱۱ زن	
			مدت ابتلا به دیابت (سال)
۰/۷۱	۸/۷۹±۴/۵۲	۸/۲۵±۵/۰۴	
			تعداد متفورمین مصرفی در روز
۰/۸۲	۲/۲۸±۰/۸۹	۲/۳۳±۰/۸۵	
			تعداد گلی بن کلامید مصرفی در روز
۰/۷۶	۱/۴۰±۰/۹۰	۱/۷۳±۰/۹۲	
			نمایه توده بدن (Kg/m^2)
۰/۳۴	۳۰/۱۸±۱۰/۷۳	۲۸/۶۲±۲/۹۸	

جدول ۲: مقایسه‌ی اندازه گیری‌های بیوشیمیایی در ابتدا و انتهای مطالعه در دو گروه مداخله و شاهد

ارزش P	گروه شاهد		ارزش P	گروه مداخله		
	انتها	ابتدا		انتها	ابتدا	
۰/۶۸	۳/۴۹±۰/۵۴	۴/۱۱±۱/۰۷	†۰/۰۰	۱/۱۹±۰/۲۷	*۳/۵۲±۲/۱۱	IL-6 (pg/ml)
۰/۹۰	۱۰/۰±۰/۹	۱۰/۵±۰/۵۰	۰/۹۵	۱۰/۰±۰/۸۳	۱۱/۵±۰/۶۲	TNF- α (pg/ml)
۰/۶۰	۲/۹۵±۰/۸۷	۳/۰۱±۱/۰۷	†۰/۰۳	۱/۳۷±۰/۱۱	۲/۵۲±۱/۰۶	hsCRP (mg/l)
†۰/۰۰	۱۴/۹۳±۷/۴۷	۱۱/۲۹±۷/۳۰	†۰/۰۰	۱۲/۷۱±۳/۹۲	۹/۹۱±۹/۰۷	انسولین ناشتا ($\mu U/ml$)
۰/۰۷	۰/۳۲±۰/۰۱	۰/۳۳±۰/۰۲	۰/۰۶	۰/۳۱±۰/۰۲	۰/۳۲±۰/۰۳	حساسیت به انسولین

* میانگین \pm انحراف معیار

† از آزمون تی جفتی برای مقایسه‌ی داخل گروهی استفاده شد

بحث:

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که عصاره هیدروالکلی گزنه می‌تواند سبب کاهش IL-6 و hs-CRP پس از دو ماه مداخله در بیماران دیابتی نوع ۲ شود.

تیوچر و همکاران در یک مطالعه *in vitro* در آلمان نشان دادند که عصاره‌ی گزنه موجب مهار شدید و وابسته به دوز ترشح TNF- α و IL-6 می‌شود (۱۱). همچنین نتایج بررسی روتر و همکاران نشان داد کافئیک مالیک که عمده ترین جزء فنولی گیاه گزنه است سنتز سیکلوکسیژنازها را به صورت وابسته به دوز مهار می‌کند. مکانیسم پیشنهادی دیگر در این مطالعه، مهار تولید سیتوکین‌ها از طریق مهار NF κ -B (Nuclear factor kappa-light-chain- γ enhancer of activated B cells) می‌باشد. NF κ -B در حالت باند شده با زیر واحد مهاري I κ B (Inhibitor kappa light polypeptide gene enhancer in B cells inhibitor-alpha) به شکل کمپلکس غیرفعال در سیتوپلاسم وجود دارد و فسفریلاسیون این زیر واحد مهاري موجب تغییر شکل فضایی آن و جدا شدن از کمپلکس و فعال شدن NF κ -B می‌شود (۸). اما نتایج مطالعه‌ی حاضر، حاکی از عدم تغییر در TNF- α است ولیکن مانند مطالعات فوق، سطوح IL-6 و hs-CRP در بیماران دیابتی نوع ۲ که به مدت دو ماه از عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه استفاده می‌کردند کاهش معنی داری نسبت به گروه شاهد نشان دادند. دوز، مدت زمان مصرف، شکل تجویزی گزنه (عصاره، جوشانده)، نوع حلال و روش کار می‌تواند دلیل بر مشاهده‌ی نتایج متفاوت بین مطالعات باشد.

پژوهشگران در مطالعه آلمان به بررسی اثرات گیاه گزنه بر ترشح سیتوکین‌ها در افراد سالم پرداختند، بدین ترتیب ۲۰ فرد سالم به طور تصادفی انتخاب شدند و روزانه ۴ کپسول حاوی عصاره‌ی برگ گزنه را به مدت ۲۱ روز مصرف کردند قبل از مداخله و سپس در روزهای ۷ و ۲۱ مداخله غلظت سرمی TNF و IL-6 اندازه‌گیری شد که در گروه مداخله به ترتیب ۲۴٪ و ۳۹/۳٪ کاهش نشان داد (۱۱). محققین نتیجه گیری کردند که عصاره‌ی گزنه حاوی ترکیبات گوناگون فارماکولوژیکی با زیست‌دسترسی متفاوتی بوده که در نتیجه اثر تقویت‌کنندگی آنها سبب کاهش عوامل التهابی می‌شود. نتایج این مطالعه از نظر اثر گزنه بر IL-6 مشابه مطالعه حاضر می‌باشد اما تفاوت نتایج در تغییرات TNF- α ممکن است به دلیل انجام مطالعه بر

گروه‌های هدف متفاوت بوده باشد. در آن مطالعه، بررسی بر روی افراد سالم و در مطالعه‌ی حاضر مطالعه بر روی بیماران دیابتی انجام گرفته است.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که غلظت سرمی انسولین در گروه مداخله از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد ندارد. در مطالعه‌ی رزاقی و کاظمیان، غلظت سرمی انسولین اندازه‌گیری نشده بود و فقط مقدار انسولین تزریقی مورد نیاز بیماران بررسی شد. نتایج مطالعه مذکور نشان داد بعد از مصرف عرق گزنه، به دنبال کاهش قندخون، نیاز به تزریق انسولین کاهش می‌یابد (۹).

نتایج مطالعه‌ی حاضر با نتایج بررسی فرزامی و همکاران که بر روی موش صحرایی انجام گرفت، مغایرت دارد. نتایج بررسی آنان نشان‌دهنده‌ی تأثیر عصاره‌ی آبی گزنه در افزایش ترشح انسولین در موش‌های صحرایی سالم و دیابتی بود (۱۲). گرچه در مطالعه‌ی حاضر غلظت انسولین ناشتا افزایش یافته بود اما این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود.

نتایج بررسی حاضر همسو با نتایج مطالعه ریاضی و همکاران است. نتایج مطالعه‌ی مذکور نشان داد که بعد از تزریق صفاقی عصاره‌ی گزنه در موش‌ها، میزان انسولین سرم تغییری نمی‌کند، آنان بیان کردند که گزنه از طریق افزایش حساسیت به انسولین موجب کاهش قند خون در موش‌های صحرایی شده است (۱۳).

مطالعات پیشین نشان داده‌اند که TNF- α و IL-6 اثر مهاري بر بیان ژن GLUT-4 دارند و افزایش سیتوکین‌های مذکور، موجب مقاومت به انسولین می‌شود (۱۴). از طرف دیگر افزایش سیتوکین‌های سرم با افزایش مقاومت به انسولین ارتباط مستقیم وابسته به دوز دارد (۱۷-۱۵). اما در مطالعه‌ی حاضر تغییرات معنی داری در حساسیت به انسولین و TNF- α مشاهده نشد.

با توجه به مطالعات محدود در این زمینه، نیاز به مطالعات بیشتر در خصوص روشن تر شدن مکانیسم گزنه بر عوامل التهابی و حساسیت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ وجود دارد.

نتیجه نهایی:

با توجه به اثر کاهشی عصاره‌ی هیدروالکلی گزنه بر hs-CRP و IL-6، به نظر می‌رسد که می‌توان گزنه را به صورت درمان کمکی به بیماران دیابتی نوع ۲ توصیه کرد.

568-579.

8. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and TNF-a, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *Biol Chem* 2003; 278: 45777-84.
9. Razaghi A, Kazemian N. [Effect of *Urtica Dioica* on diabetes type1]. Dissertation. Tehran university of medical science, 2002. (Persian).
10. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7), 2402-10.
11. Teucher T, Obertries 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(9): 906-1000. (German)
12. Farzami B, Vardaspi M. Induction of insulin secretory by a component of *urtica dioica* leave extract. *J Ethnopharmacol* 2003;89:47-53.
13. Riazi Gh, Hassani H. [Effects of *Urtica Dioica* on glucose in rats]. Dissertation Tehran university of Medical Science; 2001. (Persian)
14. Dovic A, Angeli A. Cytokines and type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc* 2001;286:2233.
15. Brouhard B. Cytokines and the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med* 2005;59:629-33.
16. Spranger J, Kroke A, Mohlig M. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:812-18.
17. Halse R, Pearson S, McCormack J. Effects of tumor necrosis factor-a on insulin action in cultured human muscle cells. *Diabetes* 2001; 50:1102-1109.

سپاسگزاری:

از انجمن طب سنتی آذربایجان شرقی و شرکت گیاه اسانس که در تهیه‌ی عصاره هیدروالکلی گزنه و دارونما ما را یاری نمودند و همین طور کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که حمایت مالی این طرح تحقیقاتی را بر عهده گرفتند بسیار سپاسگزاریم.

منابع:

1. Sarah SB, Griffiths H. Dietary antioxidant interventions in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *Br J Diabetes Vascular Dis* 2011; 11(2): 62-8.
2. Larijani B, Aghakhani SH. Epidemiology of diabetes mellitus in Iran. *Shiraz E-Medical J* 2003;4(4):451-89.
3. Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, Beigi S, Assadi M, Azizi F, et al. elevated high sensitivity C reactive protein in associated with type II diabetes mellitus: The Persian gulf healthy heart study. *Endocr J* 2008;55(4):717-22.
4. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH, Ajani UA. Microalbuminuria and concentrations of antioxidants among US adults. *Am J Kidney Dis* 2005;45(2):248-55.
5. Iranian Traditional and Complementary Medicine "Darmangar. Available from <http://www.darmangaronline.com/Fa/Default.aspx/content=Magazine&articleID=124>. 2005.
6. Newell CA, Philipson JD. *Herbal Medicine: A guide for healthcare professionals*. London: The Pharmaceutical Press. 1996.
7. Julia E, Chrubasika B, Hildebert Wagner S, Sigrun Ch. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II. *Urticae radix*. *Phytomedicine* 2007;14(1):