

مرور نظام مند پیرامون اثر بخشی و ایمنی گیاه گزنه در درمان دیابت

سیده حمیده فخرائی^۱، زهرا جوینده^۱، آوین مهری^۱، باقر لاریجانی^۱، شیرین حسنی رنجبر^{۱*}

چکیده

با شیوع روزافزون دیابت در جهان، جستجو جهت یافتن درمان‌های جدید با اثر بخشی بالا و عوارض کمتر مورد توجه قرار گرفته است. استفاده از گیاهان دارویی و ترکیبات آنها در درمان دیابت یکی از این درمان‌های جایگزین است. مطالعات مختلفی در زمینه اثر بخشی و ایمنی گیاه گزنه (*Urtica dioica*) در دنیا انجام شده است. در این مطالعه نظام‌مند، تمامی مقالات منتشر شده در بانک‌های اطلاعاتی مرتبط شامل PubMed، Google Scholar، MD Consult، Web of Sciences، Iranmedex و Scopus تا تاریخ ۱۳ مه ۲۰۱۳ با عناوین دیابت و گیاه گزنه (*Urtica dioica*) مورد جستجو قرار گرفت. مرور، شامل تمام مطالعات حیوانی با نتایج تغییر در قند خون یا دیگر عوارض وابسته به دیابت و تمامی خلاصه مقالات قابل دسترسی می‌باشد. مقالات مروری و نامه‌های به سردبیر حذف شدند. از مجموع ۱۷۷۰ مقاله حاصل از جستجوی بانک‌های اطلاعاتی ۱۱۷ مقاله، مرتبط با گیاه گزنه و دیابت بودند که از این تعداد ۳۸ مطالعه شامل ۳۳ مطالعه حیوانی و ۵ مطالعه انسانی واجد شرایط بررسی بودند. اغلب این مطالعات کاهش قابل توجه در سطح قند خون و عوارض دیابت را نشان دادند. به نظر می‌رسد گزنه می‌تواند بر هر دو راه پانکراتیک و غیر پانکراتیک مؤثر باشد. شواهد نشان می‌دهد گیاه گزنه می‌تواند به‌عنوان دارویی مؤثر در درمان دیابت و عوارض آن مورد استفاده قرار گیرد. با این حال به پژوهش‌های بیشتری برای روشن کردن عملکرد دقیق گزنه، اثرات و عوارض جانبی آن در درمان دیابت و عوارض آن نیاز است.

واژگان کلیدی: دیابت، گزنه، درمان، طب سنتی، گیاهان دارویی، طب گیاهی

۱- مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم سلولی- مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، طبقه پنجم، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۷۶، نمابر:

۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: shirinihasanir@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۵/۰۲

تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۲/۰۴/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۴/۱۰

مقدمه

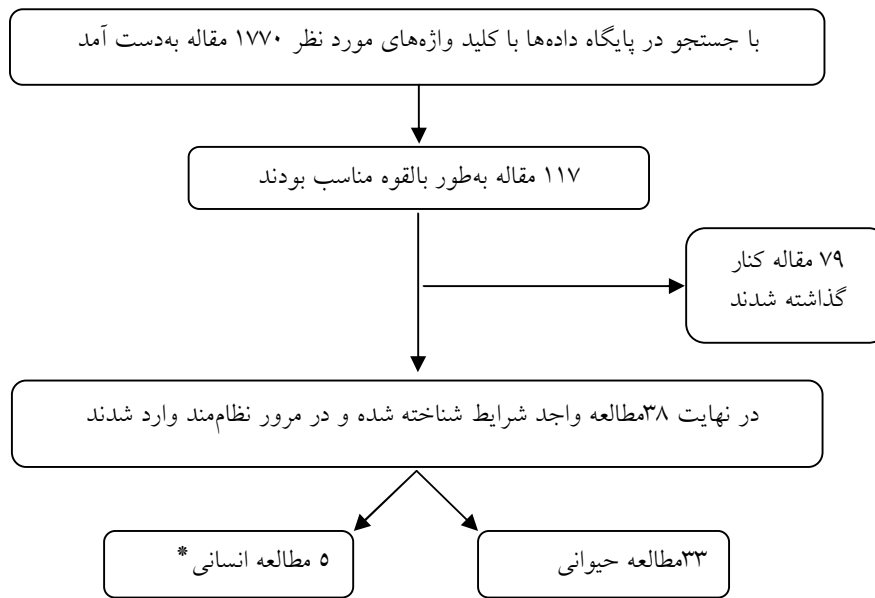
دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در جهان می‌باشد. تعداد افراد مبتلا به دیابت به دلیل رشد جمعیت، بالا رفتن سن، شهرنشینی، افزایش شیوع چاقی و کم تحرکی، به‌طور قابل ملاحظه‌ای رو به افزایش است، به‌طوری‌که این رشد روزافزون منجر به مشکلات بی‌شمار بهداشتی و اقتصادی-اجتماعی در سطح جوامع شده است. افزایش تعداد افراد در معرض خطر و افزایش مرگ و میر در جوامع، انعکاسی از شدت و وسعت این مشکلات است. به‌عنوان مثال براساس آخرین گزارش انجمن جهانی دیابت (IDF) حدود ۲۵۶۶۰۰۰ نفر (۶٪ کل جمعیت) در ایران به دیابت مبتلا هستند و شیوع آن مانند دیگر کشورهای در حال توسعه رو به افزایش است. به‌طوری‌که انتظار می‌رود این تعداد در سال ۲۰۲۵ به ۵۱۱۴۹۰۰ برسد. بر اساس آخرین برآوردها شیوع جهانی دیابت در سال ۲۰۳۰ به ۷/۷٪ (۴۳۹ میلیون) افراد بزرگسال افزایش خواهد یافت. در فاصله سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۳۰، افزایشی حدود ۶۹٪ در کشورهای در حال توسعه و ۲۰٪ در کشورهای توسعه یافته در تعداد بیماران دیابتی رخ خواهد داد [۱]. لذا، با توجه به پیامدهای اقتصادی-اجتماعی ناشی از دیابت دستیابی به درمان‌های مؤثرتر و کم عارضه‌تر ضروری به نظر می‌رسد. در سال‌های اخیر شواهد خوبی درباره اثربخشی بسیاری از گیاهان دارویی در زمینه طب سنتی به‌دست آمده است [۲، ۳]. برای زمان‌های طولانی گیاهان نقش مهمی در درمان بسیاری از بیماری‌ها داشته‌اند. استفاده از گیاهان دارویی در درمان دیابت از قرن‌ها پیش معمول بوده است. بیش از ۴۰۰ درمان گیاهی سنتی برای دیابت گزارش شده‌است اما تنها اثربخشی تعداد کمی از این گیاهان از نظر علمی مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است. عملکرد بعضی از درمان‌ها در کاهش قند خون در مدل‌های حیوانی مورد تأیید قرار گرفته است و ترکیبات متنوعی برای کاهش قند خون شناسایی شده‌اند. طب سنتی می‌تواند شواهد مفیدی جهت گسترش استفاده از داروهای خوراکی کاهش‌دهنده قند خون و مکمل‌های ساده غذایی ارائه دهد. گیاه گزنه از قرن‌ها پیش مصارف دارویی و غذایی داشته است. نام دسته *urtica* از کلمه لاتین *urere* به

معنی سوزاندن آمده است زیرا گیاه دارای زوائد مو مانند گزنده‌ای می‌باشد. نام گونه *dioica* به معنی دو خانه است، زیرا گیاه معمولاً هر دو گل نر و ماده را با هم دارا می‌باشد. گزنه معمولاً در مناطق روستایی آمریکای شمالی، شمال اروپا و اکثر نقاط آسیا به فراوانی یافت می‌شود. ترکیبات آن شامل فلاونوئیدها (۱/۸-۰/۷٪)، سالیسیلیک اسید (۴-۱٪)، یون پتاسیم (۰/۶٪)، نیترات‌ها (۳-۱/۵٪)، روغن وولاتیل (Volatile Oil)، هیستامین، سروتونین، استیل کولین، اسید فورمیک و لوکوترین‌ها (LTC4, LTD4, LTB4) می‌باشد. اثر کاهنده قند خون گزنه، در متون قدیمی نظیر دست نوشته‌های ابوعلی سینا ذکر شده است.

گزارش‌های دیگری نیز مبنی بر مفید بودن استفاده از دم کرده یا عصاره برگ‌ها و یا دیگر قسمت‌های گیاه به صورت تزریقی یا خوراکی در دیابت وجود دارد [۵، ۴]. علاوه بر این، گزنه به‌عنوان درمان کمکی به‌صورت داخلی و خارجی در درمان هیپر پلازی پروستات [۸-۶]، التهاب [۹] و آرتريت روماتوئید، فشار خون و رینیت آلرژیک [۱۰] استفاده شده‌است. مرور نظام‌مند حاضر، اثربخشی و ایمنی گیاه گزنه در دیابت را با مرور همه مطالعات حیوانی و انسانی بررسی می‌کند.

روش‌ها

بانک‌های اطلاعاتی Pubmed, Google scholar, Scopus و Iranmedex, MD consult, Web of science تا تاریخ ۱۳ مه ۲۰۱۳ برای یافتن مطالعاتی که از گیاه گزنه در پیش‌گیری یا درمان دیابت استفاده کرده بودند مورد جستجو قرار گرفتند. کلمات کلیدی مورد استفاده، دیابت و گزنه بود و هیچ محدودیتی در اجزاء جستجو وجود نداشت. نمودار مراحل جستجوی انجام شده در شکل ۱ آمده است. در بین مطالعات انجام شده یک مطالعه انسانی و بقیه همگی حیوانی بودند. همه مطالعات حیوانی با پیامد تغییر در قند خون و دیگر عوارض وابسته به دیابت که چکیده قابل دسترسی داشتند در مقاله وارد شدند.



* یک مطالعه هم قسمت حیوانی و هم قسمت انسانی داشت

شکل ۱. نمودار مراحل جستجو

نتایج

در جستجوی پایگاه‌های داده‌های الکترونیک ۱۷۷۰ مقاله یافت شد که ۱۱۷ عدد از آن‌ها به طور بالقوه مرتبط با دیابت و گزینه بودند. در نهایت براساس معیارهای ورود و خروج مطالعه ۳۸ مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند (جدول ۱).

جهت اطمینان از ورود تمام مطالعات واجد شرایط، مقالات مروری و نامه‌های سردبیر نیز مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات منتشر نشده نظیر پایان‌نامه‌ها وارد مطالعه نشدند. دو فرد مرورگر به طور جداگانه عنوان، چکیده و منابع هر مقاله را جهت حذف موارد تکراری مورد بررسی قرار دادند. فهرست منابع هر مقاله نیز برای یافتن سایر مقالات مرتبط، مرور شد. مرورگران اطلاعات مربوط به گیاه گزینه را به صورت دوز، درمان، طول درمان، گروه بندی، پیامد اصلی، سازوکار عمل احتمالی و عوارض خلاصه کردند (جدول ۱).

جدول ۱: مطالعات انسانی و حیوانی در مورد اثر ضد دیابت گزنه

مؤلفین	جامعه هدف	گیاهان (نام علمی)	مقدار / طول درمان	گروه ها	نتیجه اصلی	دیگر اثرات و وابسته و عوارض	سازوکار احتمالی
مطالعات انسانی							
Tarighat و همکاران [۲۰۱۲] [۱۱]	بیماران دیابتی نوع ۲ (۵۰ نفر)	الف: عصاره گزنه ب: دارونما	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز برای ۸ هفته	- مداخله - شاهد	کاهش معنی دار / TG, LDL-C / HDL-C and TC / HDL-C and SBP. افزایش HDL-C	تغییر معنی داری در LDL-TC, DBP و C دیده نشد	-
Namazi و همکاران [۲۰۱۲] [۱۲]	بیماران دیابتی نوع ۲ (۵۰ نفر)	الف: عصاره گزنه ب: دارونما	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم /روزی ۳ نوبت برای ۸ هفته	- مداخله - شاهد	افزایش معنی دار SOD و TAC	هیچ تغییری در GPX و MDA و دیده نشد	محافظت از اینستا به بیماری های قلبی عروقی با بهبود وضعیت آنتی اکسیدانت
Namazi و همکاران [۲۰۱۱] [۱۳]	بیماران دیابتی نوع ۲ (۵۰ نفر)	الف: عصاره گزنه ب: دارونما	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم / روزی ۳ نوبت برای ۸ هفته	- مداخله - شاهد	کاهش معنی دار در IL-6 و hs-CRP	هیچ تغییری در حساسیت به انسولین و ترشح آن و TNF α دیده نشد	-
Namazi و همکاران [۲۰۱۱] [۱۴]	بیماران دیابتی نوع ۲ (۵۰ نفر)	الف: عصاره گزنه ب: دارونما	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم /روز در سه قسمت برای ۸ هفته	- مداخله - شاهد	HbA1C, FBS, TG, HDL-c, (TG /HDL-c) and SBP, بهبود در غلظت	-	اثرات آنتی-اکسیدان و ضد التهابی گزنه موجب افزایش ورود گلوکز به داخل سلولها و کاهش جذب روده ای آن می-گردد- کاهش برخی عوامل خطر بیماری های قلبی عروقی
Said و همکاران [۲۰۰۸] [۱۵]	بیماران دیابتی (۱۶ نفر)	عصاره خشک برگ های Juglans regia L. برگ زیتون، برگ گزنه Atriplex halimus L.	قرص های گلوکولول ۱ قرص ۳ بار در روز برای ۴ هفته	مداخله	سطح کلوگز قابل قبول در کلینیک	- بدون عوارض جانبی - کاهش قابل ملاحظه سطح هموگلوبین A1C در ۶ بیمار	- افزایش برداشت گلوکز - ممانعت از جذب روده ای گلوکز

مطالعات حیوانی درون تنی (in vivo)						
تحریک سلول‌های بتا و افزایش انسولین سرم - برداشت بیشتر گلوکز توسط سلول‌های میوبلاست ماهیچه	کاهش مصرف آب و غذا و افزایش وزن در گروه مداخله در مقایسه با شاهد	کاهش FBS, Chol, TG, LDL سرم	الف: شاهد ب: دیابتی شاهد ج: دیابتی مداخله	الف: هیچ ب: ۰/۴- ۰/۶ میلی گرم آب مقطر ج: ۰/۴- ۰/۶ میلی گرم عصاره گزنه به مدت یک ماه خوراکی	عصاره گزنه	۳۰ موش نر ویستار آلینو Shahraki و همکاران ۲۰۱۳ [۱۶]
--	افزایش معنی دار در TG, VLDL و AST، ولی تغییری در ALP دیده نشد	کاهش معنی دار گلوکز سرم، انسولین، لپتین و LDL و نسبت LDL/HDL FIRI	الف: شاهد ب: فروکتوز ج: عصاره ۵۰ د: عصاره ۱۰۰ ه: عصاره ۲۰۰	الف: شاهد: VEHICLE ب: فروکتوز: فروکتوز ۱۰٪ هشت هفته ج: عصاره: فروکتوز ۱۰٪ هشت هفته + یک تزریق روزانه VEHICLE ۱۰۰،۵۰ یا ۲۰۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز برای ۲ هفته	عصاره هیدروالکلی گزنه	۴۰ موش نر ویستار Ahangarpour و همکاران ۲۰۱۲ [۱۷]
--	در گروه الف: نکروز و انفیلتراسیون سلول‌های تک هسته‌ای و تخریب اپیتلیوم و غدد لیبر کون، آتروفی و کوتاه شدن پرزهای روده‌ای و خونریزی و آگزودا زیاد دیده شد ولی در گروه ب: هیچ تغییری دیده نشد	کاهش معنی دار قند خون در گروه ب، تغییری در گروه الف دیده نشد	الف: دیابتیک: شاهد ب: دیابتیک: درمان	الف: استرپتوزوسین ۵۰ میلی-گرم / کیلوگرم IV/ ب: ابتدا استرپتوزوسین به مقدار بالا و سپس گزنه ۴ میلی گرم / کیلوگرم / روزانه تزریق IP	عصاره آبکی برگ‌های گزنه	۱۴ موش نر بالغ ویستار Rezaei و همکاران ۲۰۱۲ [۱۸]

<p>Golalipour و همکاران [۲۰۱۱]۱۹</p>	<p>موش‌های دیابتی: لوله‌های سمینفر</p>	<p>عصاره گزنه</p>	<p>۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز عصاره گزنه IP برای ۵ روز و تزریق STZ در روز ششم، پس از ۵ هفته بیضه‌ها برداشته شد</p>	<p>- شاهد - دیابتیک - مداخله</p>	<p>نقش محافظتی در تغییرات لوله‌های سمینفر</p>	<p>اندازه خارجی لوله‌های سمینفر و بلندسادی سلول‌های اپیتلیال سمینفر در گروه مداخله در مقایسه با دیابتی‌ها به‌طور معنی‌دار افزایش یافت (P<0.05)</p>	<p>بهبود در قند خون ناشتا و بازسازی سلول‌های بتا، سازوکار احتمالی دیگر در رابطه با اکسیداتیو استرس (OS) می‌باشد</p>
<p>Golalipour و همکاران [۲۰۱۱]۲۰</p>	<p>۲۱ موش آلبینو ویستار نر</p>	<p>عصاره هیدرو الکلیک گزنه</p>	<p>۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/وزن بدن/برای ۵ روز قبل از ایجاد دیابت به‌صورت IP</p>	<p>الف- شاهد ب- دیابتی ج- حفاظت شده (دیابتی‌های درمان‌شده با گزنه)</p>	<p>هیچ تاثیر معنی‌داری در محافظت از آستروسیت‌ها در شیار دندان‌ها دار دیده نشد</p>	<p>-</p>	<p>-</p>
<p>Qujeq و همکاران [۲۰۱۱]۲۱</p>	<p>موش‌ها</p>	<p>شاهد: نرمال سالین مداخله: عصاره آبکی، عصاره الکلی</p>	<p>شاهد: نرمال سالین ۰/۷ میلی لیتر مداخله: ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز عصاره برای ۱۴ روز</p>	<p>شش گروه: الف- شاهد ب- عصاره آبکی ج- عصاره الکلی د- گروه HP ه- گروه HP که با عصاره آبکی درمان شده اند و- گروه HP که با عصاره الکلی درمان شده‌اند</p>	<p>کاهش معنی‌دار قند خون و افزایش انسولین در گروه درمان شده با عصاره الکلی</p>	<p>افزایش معنی‌دار فعالیت ACC و فعالیت NDPK در گروه-های درمان شده با عصاره آبکی و الکلی</p>	<p>کاهش قند خون ممکن است به‌دلیل افزایش فعالیت ACC به‌عنوان گیرنده گلوکز برای ترشح انسولین و افزایش NDPK که در متابولیسم انرژی سلولی نقش دارد، باشد</p>
<p>Das و همکاران [۲۰۱۱]۲۲</p>	<p>موش‌های بالغ دیابتی شده با STZ (نوع ۱)</p>	<p>عصاره آبکی برک‌های گزنه</p>	<p>۱/۲۵ گرم/۱۰ میلی لیتر آب/کیلوگرم وزن بدن برای ۲۱ روز</p>	<p>- چهار گروه</p>	<p>کاهش معنی‌دار سطح گلوکز سرم و افزایش ترشح انسولین در گروه درمان شده با گزنه</p>	<p>کاهش معنی‌دار وزن بدن و CRP پانکراس</p>	<p>اثرات ضد التهابی عصاره گیاه بر سلول‌های بتا پانکراس</p>

Tootoonchi و همکاران ۲۰۱۱ [۲۳]	موش های نر ویستار	عصاره آبکی گزنه	محلول ۲۱٪ فروکتوز در آب برای ۸ هفته و سپس عصاره آبکی گزنه ۱۰٪ برای ۸ هفته دیگر	- کاهش قند خون و ادرار	مقادیر قند خون، انسولین پلاسما، قند ادرار و حجم ادرار پس از ۸ هفته تغذیه با فروکتوز زیاد، به طور معنی دار افزایش یافت. عصاره گزنه در مقایسه با گروه کنترل تغذیه شده با فروکتوز زیاد، موجب کاهش قند خون و ادرار شد
Morshed و همکاران ۲۰۱۱ [۲۴]	موش های دیابتی (۵- ۸ عدد در هر گروه)	عصاره آبکی برگ های گزنه	۱/۲۵ گرم / کیلوگرم برای ۸ روز	اثرات کاهش بر قند خون	- شاهد - دیابتیک - مداخله
Ghafari و همکاران ۲۰۱۱ [۲۵]	موش های دیابتی: تغییرات لوله های سمینفر در بیضه (تعداد ۱۸)	عصاره هیدروالکلی برگ های گزنه	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم / روز IP برای ۲۸ روز	هیچ تغییر درمانی در لوله های سمینفر دیده نشد	- شاهد - دیابتیک - مداخله
Fazeli و همکاران ۲۰۱۰ [۲۶]	موش های دیابتی: اثرات محافظتی عصاره گزنه بر سلول های عصبی، مؤثر در ضخامت سلول های پیرامیدال در CA3 هیپوکامپ (۲۰ عدد)	عصاره هیدرو الکی گزنه	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در روز برای ۴ هفته	اثرات محافظتی قابل ملاحظه ای براز دست رفتن سلول های عصبی پیرامیدال در ناحیه CA3 هیپوکامپ، ناشی از دیابت نداشت	- شاهد - دیابتیک - محافظتی: عصاره از ۵ روز قبل از دیابتی سازی دریافت می شود - مداخله: یک هفته بعد از دیابتی سازی عصاره دریافت می شود

موش های STZ: عصاره هیدرو الکلی گزنه	Golalipour و همکاران ۲۰۱۰ [۲۷]	تغییرات کمی سلول های بتا	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در روز به صورت داخل پریتونن (I.P) به مدت ۴ هفته	- شاهد: سالین - دیابتی: سالین سپس ایجاد دیابت - درمان: عصاره - محافظتی: عصاره سپس ایجاد دیابت	بین کاهش گلوکز خون، افزایش تعداد سلول های بتا و تجویز گزنه قبل از ایجاد دیابت ارتباط دیده شد	-	ممکن است گزنه خصوصیت آنتی اکسیدانی یا حذف رادیکال آزاد را باشد
موش های دیابتی که در زمان نوزادی به وسیله استرپتوزوسین مبتلا شده اند	Bnouham و همکاران ۲۰۱۰ [۲۸]	Ammoides pusilla (Ap)+ Urtica dioica (Ud) - B: Arbutus unedo (Au)+ Thymelaea hirsuta (Th)	۴۰۰ میلی گرم در لیتر برای ۵ هفته در آب خوراکی آ: ۱۵۰ میلی گرم/کیلوگرم ب: ۱۵۰ میلی گرم/کیلوگرم برای ۵ هفته	- شاهد سالم - موش های دیابتی مبتلا شده توسط استرپتوزوسین در نوزادی (n-STZ) - n-STZ + تولیوتامید - گروه n-STZ + عصاره آبکی گیاهان	درصد تأثیر در کاهش گلوکز پلاسما به ترتیب زیر بود: Au, Ap, Th, U و تولیوتامید ۳۱.۶، ۲۷.۴، ۲۸.۲، ۱۳.۹ و ۳۳.۹٪ در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کاهش قابل ملاحظه سطح گلوکز خون پس از مصرف بیش از حد گلوکز در مقایسه با گروه کنترل	-	اثر عصاره آبکی Th, Au قابل ملاحظه نبود
موش های نر دیابتی نوع ۲	Das و همکاران ۲۰۰۹ [۲۹]	عصاره آبکی گزنه	۱/۲۵ گرم/کیلوگرم برای ۱۴ روز	- شاهد - کنترل با آب (۶ عدد) - کنترل NIDDM با گلی بن کلامید (۶ عدد) - مداخله NIDDM با گزنه (۸ عدد)	اثرات معنی دار کاهش قند خون ناشتا	افزایش معنی دار وزن بدن، اثرات بهبودی در چربی ها ولی غیر معنی دار آماری	بهبود بافتی و عملکرد سلول های بتا
موش های STZ: بررسی تغییرات بافت شناسی و مورفومتریک کلیه (۳۰ عدد)	Golalipour و همکاران ۲۰۰۹ a [۳۰]	عصاره هیدرو الکلی گزنه	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در روز برای ۵ روز قبل از ایجاد دیابت به وسیله STZ در حیوان	- شاهد - دیابتی - محافظتی	گزنه اثر محافظتی بر قند خون و تغییرات بافت شناسی و مورفومتریک کلیه در موش های STZ دارد	-	-
موش های دیابتی: تغییرات اندازه های و کمی در سلول های پاراننشیمال کبد موش ها (تعداد ۳۰)	Golalipour و همکاران ۲۰۰۹ b [۳۱]	عصاره هیدرو الکلی گزنه	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در روز برای ۴ هفته	- شاهد - دیابتیک - مداخله	گزنه می تواند موجب بهبود مختصر در شاخص های اندازه ای (مورفومتریک) کبد نظیر نواحی هپاتوسیت ها، هسته و هستک در ناحیه پری پورتال و اطراف سیاهرگی شود	-	-
موش های دیابتی: تعداد آستروسیت ها در شکنج دندان دار مغزی موش های دیابتی (۲۱ عدد)	Jahanshahi و همکاران ۲۰۰۹ [۳۲]	عصاره هیدرو الکلی گزنه	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در روز برای ۴ هفته	- شاهد - دیابتی درمان شده با گزنه - دیابتی درمان نشده با گزنه	در مقایسه با موش های دیابتی درمان نشده، گزنه موجب بهبودی آستروسیت ها در شکنج دندان دار موش های دیابتی درمان شده بود	-	-

Shahraki و همکاران ۲۰۰۹ [۳۳]	موش های نر سالم و یستار آلبینو (۲۸ عدد)	محلول جوشانده گزنه	-	شاهد: رژیم معمولی مداخله: الف- رژیم دارای ۶۶٪/فروکتوز(۶۶٪) سپس ۴۰-۶۰ میلی گرم جوشانده گزنه ب- رژیم دارای ۶۶٪/فروکتوز(۶۶٪) سپس ۴۰-۶۰ میلی گرم آب مقطر	کاهش معنی دار قند خون و انسولین در موش های نر تغذیه شده با فروکتوز که جوشانده گزنه دریافت کرده بودند	کاهش مصرف آب و غذا در موش های نر تغذیه شده با فروکتوز که جوشانده گزنه دریافت کرده بودند	جوشانده گزنه موجب کاهش مقاومت به انسولین در موش های نر تغذیه شده با فروکتوز شد
Fazeli و همکاران ۲۰۰۸ [۳۴]	موش های و یستار دیابتی: آنسفالوپاتی و ضخامت سلول های دانه دار (گرانوله درشکنج دنداندار موش های دیابتی (۲۴ عدد)	عصاره هیدرو الکلی برگ گزنه Stinging nettle .	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در روز برای ۴ هفته بصورت داخل پریتون (IP)	- شاهد - دیابتی - محافظتی - مداخله	نسبت به موش های دیابتی ، ضخامت در موش های درمان شده بیشتر بود . گزنه می تواند به بهبود از دست رفتن سلول های دانه دار در شکنج دنداندار موش های دیابتی کمک کند .	استفاده محافظتی از عصاره اثر مفیدی نداشت.	-
Said و همکاران ۲۰۰۸ [۱۵]	موش های دیابتی	عصاره خشک برگهای Juglans regia L , زیتون , برگ گزنه , Atriplex halimus L	۲۵ گرم/کیلوگرم برای ۲ تا ۳ هفته	- مداخله - شاهد	کاهش قابل ملاحظه سطح قند خون [above ۴۰۰ +/- ۵۰ mg/dl to ۲۱۰ +/- ۲۲ mg/dl]	بهبود قابل ملاحظه برداشت قند در طی تست تحمل گلوکز	-
Golalipour و همکاران ۲۰۰۷ [۳۵]	موش های دیابتی: اثرات گزنه بر شاخص های اندازه ای (مور فومتریکی کلیه	عصاره هیدرو الکلی گزنه	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم برای ۴ هفته	- شاهد - دیابتیک - مداخله: درمان با گزنه	هیچ اثری در شاخ های اندازه ای کلیه در موش های دیابتی شده دیده نشد	-	-
Golalipour و همکاران ۲۰۰۷b [۳۶]	موش های دیابتی : افزایش قند خون و سلول های بتا (۳۰ عدد)	عصاره هیدرو الکلی گزنه	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم برای ۵ هفته	- سالم - دیابتی - مداخله	گزنه موجب کاهش قند خون و محافظت سلول های بتا - لانگر هانس شد	-	-
Khouri و Golalipour ۲۰۰۶ [۳۷]	موش های و یستار دیابتی (۳۰ عدد)	عصاره هیدرو الکلی گزنه	۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم /روز به صورت I.P برای ۴ هفته	- شاهد - دارای قند خون بالا - مداخله	مصرف مزمن گزنه اثری در کاهش قند خون و بازسازی سلول های بتا لانگر هانس نداشت	-	-

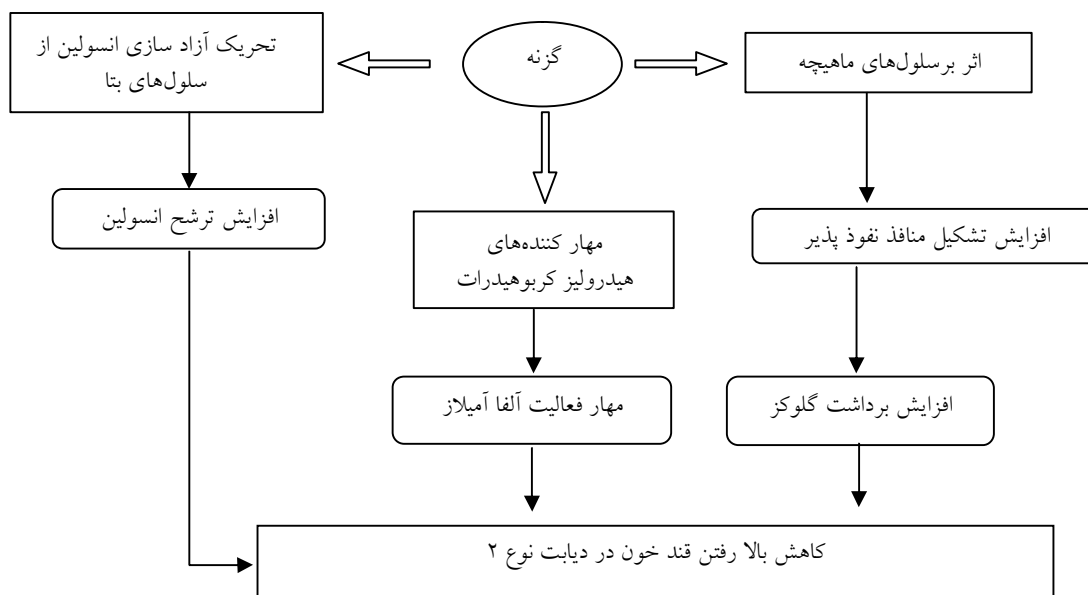
<p>Fathi Azad و همکاران [۳۸]۲۰۰۵</p>	<p>موش های دیابتی</p>	<p>عصاره هیدرو الکلی گزنه به صورت خوراکی یا I.P</p>	<p>۱۰۰۰، ۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم</p>	<p>دو گروه: - شاهد: خود به دو گروه تقسیم شده بود - دیابتی: خود به دو گروه تقسیم شده بود</p>	<p>هر دو عصاره خوراکی و I.P موجب کاهش گلوکز خون فقط در موش های دیابتی شد</p>	<p>گزنه موجب افت قند خون در موش های سالم نشد</p>
<p>Petlevski و همکاران [۳۹]۲۰۰۳</p>	<p>موش های دیابتی: اثرات آنتی اکسیدان گزنه (۱۸ عدد)</p>	<p>Centaurii herba ۱۲/۳٪ کاسنی ۱۷/۷٪، ابهل (Juniperi fructus) Millefolii herba، ۶/۲٪ Myrtilli folium، ۳/۵٪ Phaseoli، ۶/۶٪ Pericarpium ۴/۴٪ Taraxaci radix، ۹/۷٪ گزنه ۱۴/۷٪، سنبل الطیب Mori folium، ۷/۴٪، ۷/۸٪</p>	<p>۲۰ میلی گرم/کیلوگرم روزانه مخلوط با غذای آزمایشگاهی</p>	<p>- گروه الف: موش های سالم NOD - گروه ب: موش های دیابتی NOD - گروه ث: موش های دیابتی NOD که با عصاره گیاهی به مدت ۷ روز درمان شده بودند</p>	<p>موجب پراکسیداسیون چربی ها و افزایش فعالیت آنتی اکسیداتیو گلوکوتایون S - ترانسفراز در کبد موش های دیابتیک NOD شد</p>	<p>کاهش قند خون که موجب تأخیر در ایجاد عوارض طولانی مدت دیابت که وابسته به بالا بودن قند خون هستند می شود</p>
<p>Farzami و همکاران [۴۰]۲۰۰۳</p>	<p>موش های دیابتی</p>	<p>عصاره آبکی برگ های گزنه</p>	<p>-</p>	<p>- شاهد: نرمال سالیین - مداخله: ترکیب قطعات گزنه (F1) و نرمال سالیین</p>	<p>افزایش سطح انسولین و کاهش سطح گلوکز</p>	<p>افزایش ترشح انسولین توسط جزایر لانگرهانس</p>
<p>Bnouham و همکاران [۴۱]۲۰۰۳</p>	<p>موش های دیابتی</p>	<p>عصاره آبکی گزنه</p>	<p>۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم عصاره گزنه</p>	<p>- شاهد: آب مقطر - مداخله: عصاره خوراکی</p>	<p>کاهش گلوکز خون به میزان ۳.۴٪-۳۳٪ از مقدار کنترل یکساعت پس از مصرف گلوکز</p>	<p>کاهش جذب روده ای گلوکز</p>
<p>Petlevski و همکاران [۴۲]۲۰۰۱</p>	<p>موش های NOD (۶۶ عدد)</p>	<p>Vaccinium myrtillus L (برگ قره قاط)، Taraxacum officinale Web، برگ کاسنی صحرائی Juniperus communis L (برگ ابهل) Centaurium Phaseolus ، umbellatum Gilib vulgaris، برگ بومادران، برگ شاتوت، برگ سنبل الطیب اروپائی، برگ گزنه</p>	<p>عصاره ۱: اتانول عصاره ۲: عصاره الکلی که در آن الکل توسط یک تبخیر کننده چرخان در دمای ۴۵° C تبخیر شده بود. ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم به مدت ۷ روز</p>	<p>- گروه A: عصاره ۱ - گروه B: عصاره ۲ - گروه C: طبیعی بدون مداخله - گروه D: شاهد به مدت ۷ روز عصاره ۲ - گروه F: آکاربوز</p>	<p>سطح گلوکز و فروکتوز آمین در موش های NOD درمان شده با عصاره ۲ به طور قابل ملاحظه نسبت به موش های NOD درمان نشده پایین تر بود و سطح گلوکز و فروکتوز آمین در موش های NOD دیابتی شده به وسیله آلوکسان به طور قابل ملاحظه کاهش یافته بود</p>	<p>کاهش سطح خونی گلوکز و فروکتوز آمین در گروه F (گروه آکاربوز) نسبت به گروه شاهد موش های NOD (گروه D)</p>

		گزنه هیچ اثر محافظتی نداشت و حتی موجب افزایش نفروتوکسیسیته شد	- گروه ۱: شاهد - گروه ۲: ۲۵۷ گروه‌های مداخله	طول درمان ۱۰۰ روز گروه ۲: ۰/۳ میلی لیتر /در هر موش به صورت سبترات بافر داخل رگ (IV) و آب خوراکی گروه ۳: ۲٪ از جوشانده دانه R. patientia (حماض) خوراکی گروه ۴: ۰/۵٪ محلول برگ گزنه خوراکی گروه ۵: ۶۵ میلی گرم/کیلوگرم STZ به صورت داخل رگ (IV) و آب خوراکی گروه ۶: ۶۵ میلی گرم/کیلوگرم STZ به صورت داخل رگ (IV) و ۲٪ R. patientia (حماض) خوراکی گروه ۷: ۶۵ میلی گرم/کیلوگرم STZ به صورت داخل رگ (IV) و ۰/۵٪ گزنه خوراکی	Rumex patientia عصاره آبکی grains (تخم حماض) و گزنه	موش‌های دیابتی STZ: متغیرهای خون و ادرار و بافت شناسی کبد و کلیه	Gunes و همکاران [۴۳]۱۹۹۹
		گزنه اثری بر میزان گلوکز نداشت	-	گاواژ دهانی عصاره الکلی	گزنه	موش‌های نرسویسی	Neef و همکاران [۴۴]۱۹۹۵
		گزنه موجب افزایش خفیف قند خون شد	- مداخله - شاهد	-	-	خرگوش‌ها پس از ایجاد افزایش قند خون موقتی	Ramos و همکاران [۴]۱۹۹۲
		گزنه باعث بدتر شدن دیابت شد	- شاهد - دیابتی‌های STZ	به صورت رژیم غذایی (۶/۲۵٪ وزن) و/یا به صورت جوشانده یا دم کرده که به ظرف آب به مدت ۲۸ روز اضافه شده است	گزنه	موش‌های دیابتی	Swanston-Flatt و همکاران [۵]۱۹۸۹

STZ: استرپتوزوسین، I.V: داخل سپاهرگ، IP: داخل پریتون (Intra peritoneal)، NOD: Non – obese diabetic (دیابتی غیر چاق)

بود [۱۳-۱۱]. به علاوه، مطالعات حیوانی کاهش قابل ملاحظه گلوکز خون بعد از درمان با گزنه را نشان داده بودند [۴۲-۴۰، ۳۸، ۳۶، ۳۳، ۳۰-۲۸، ۲۴، ۲۳، ۲۱، ۱۸-۱۵]. همچنین یک مطالعه حیوانی بی‌اثر بودن گزنه در حیوانات درمان شده را نشان داده بود [۳۷]. و مطالعه دیگری نشان داده بود که گزنه می‌تواند دیابت را بدتر کند [۵]. چهار مطالعه حیوانی نشان داده‌اند که ترکیبات فعال گزنه می‌تواند سطح انسولین خون را در دیابت طبیعی و دیابت ایجاد شده به وسیله استرپتوزوتوسین بالا ببرد [۴۰، ۲۴، ۲۲، ۲۱]. سازوکار عمل احتمالی گزنه در کاهش قندخون در شکل ۲ نشان داده شده است.

مجموعاً پنج مطالعه انسانی یافت شد. در یک مطالعه انسانی برگ گزنه با برگ زیتون *Atriplex halimus* L. و *juglans regia* L. به شکل قرص‌های گلوکولول ترکیب شده بود. در این مطالعه مشخص شده بود، در بیمارانی که گلوکولول مصرف کرده بودند سطح قابل قبول گلوکز به دست آمده بود [۱۵]. در چهار مطالعه انسانی دیگر عصاره گزنه موجب کاهش معنی‌دار در سطح FBS سرم، هموگلوبین A1C [۱۳] و نیز کاهش TG، نسبت LDL-C/HDL-C و فشار خون سیستولیک، افزایش غلظت HDL-C، افزایش سوپراکسیداز دیسموتاز (SOD) و قابلیت کلی آنتی‌اکسیدان (TAC) و همچنین کاهش اینترلوکین ۶ و hs-CRP شده



شکل ۲. سازوکار احتمالی اثرات گزنه در کاهش بالا رفتن قند خون

آستروسیت‌ها در شکنج دندانه‌ای مغزی (Dentate Gyrus) در موش‌های دیابتی شده است [۳۲، ۳۴]. ولی در مطالعه‌ای دیگر عصاره هیدروالکلی گزنه بر این سلول‌ها بی‌اثر

گزارش‌هایی مبنی بر تغییرات داخل سلولی در حیواناتی که گزنه دریافت کرده بودند به دست آمده بود. دو مطالعه نشان دادند که عصاره هیدروالکلی گزنه موجب کاهش ضخامت

و بسیاری کشورهای دیگر به طور سنتی مورد استفاده بوده است. مطالعه حاضر به مرور اثرات گزنه در دیابت می‌پردازد. اکثر مطالعات وارد شده نشان می‌دهند که گزنه می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای قند خون را کاهش دهد. محققین سازوکارهای مختلفی برای این فرایند پیشنهاد کرده‌اند.

اثرات احتمالی گزنه می‌تواند در دو گروه لوزالمعده‌ای و خارج لوزالمعده‌ای تقسیم‌بندی شود. در زمینه اثرات لوزالمعده‌ای، حدس زده می‌شود که گزنه عملکرد ترش‌جی سلول‌های لانگرهانس را بالا می‌برد و همچون محرکی قوی برای آزاد شدن انسولین از سلول‌های بتا عمل می‌کند [۴۰]. اثرات محافظتی گزنه بر سلول‌های بتا در موش‌های دارای قند خون بالا نشان داده شده است [۳۴].

عملکرد خارج لوزالمعده‌ای که گزنه از آن طریق بر هموستاز گلوکز اثر می‌گذارد مهار جذب روده‌ای گلوکز [۴۱]، مهار فعالیت آلفا آمیلاز به صورت وابسته به دوز [۴۵] و تشکیل منافذ قابل نفوذ منحصر بفرد برای تسهیل برداشت گلوکز [۴۶] می‌باشد.

از سوی دیگر، محققین دریافته‌اند که گزنه بر روی عوارض دیابت نیز اثرات مفیدی دارد و می‌تواند موجب تأخیر در پیشرفت عوارض دراز مدت دیابت در اثر بالا بودن قند خون شود. آنها نشان دادند که گزنه می‌تواند موجب بازسازی سلول‌های گرانولار در شکنج دندان‌دار مغزی که در اثر دیابت تخریب شده‌اند شود، لذا گزنه می‌تواند موجب بهبود نقایص شناختی ناشی از دیابت شود [۳۲، ۳۴].

اثر دیگر گزنه در کبد می‌باشد. اثرات آنتی‌اکسیدان گزنه در کبد می‌تواند موجب پراکسیداسیون چربی و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیداتیوگلوکوتاتیون اس - ترانسفراز در کبد شود [۳۹] و نیز موجب تعدیل مختصر در شاخص‌های مورفومتریک آن گردد [۳۰]. به علاوه تجمع بیش از حد پلاکت‌ها یکی از علل بیماری‌زایی دیابت می‌باشد که گزنه اثرات کاهنده بر آن دارد و بدین طریق می‌تواند از عوارض قلبی عروقی دیابت پیش‌گیری نماید [۴۷].

در مورد اثرات آن بر کلیه اختلاف نظر وجود دارد. از بین مطالعات صورت گرفته در این زمینه، تنها یک مطالعه اثرات

بود [۲۰]. مطالعه دیگری اثبات کرد که این عصاره در موش‌های جوان دیابتی که بر اثر دیابت دچار از دست‌دادن سلول‌های هرمی در نواحی CA3 هیپوکامپ شده‌اند اثر مفید حفاظتی قابل ملاحظه‌ای ندارد [۲۶]. سه مطالعه به اثر گزنه در عوارض کلیوی دیابت اشاره داشتند. در مطالعه‌ای دیگر اثر محافظتی گزنه در تغییرات بافتی و مورفولوژیک ارگان‌ها در موش‌هایی که به وسیله استرپتوزوتوسین دچار دیابت شده بودند گزارش گردیده است [۳۰].

مطالعه‌ای دیگر نشان داد که گزنه نه تنها هیچ اثر محافظتی در عوارض کلیوی دیابت ندارد بلکه حتی موجب نفرو توکسیسمی می‌شود [۴۳]. اثر گزنه بر لوله‌های سمینفر در دو مطالعه بررسی گردیده که در یکی بی‌اثر گزارش شده [۲۵] و در دیگری دارای نقش محافظتی عنوان شده است [۱۹]. نقش محافظتی گزنه بر سلول‌های اپی‌تلیوم پره‌های روده‌ای [۱۸] نشان داده شده است. مطالعه دیگری نشان داده است که گزنه در اندازه‌های مورفومتریک موش‌های دیابتی هیچ اثری نداشته است [۳۵].

یک مطالعه نشان داد که گزنه می‌تواند شاخص‌های مورفومتریک کبد نظیر ناحیه هپاتوسیت‌ها، هسته و هستک در مناطق اطراف پورت و مناطق اطراف سیاهرگی را تغییر دهد [۳۱]. مطالعه دیگری نشان داد که گزنه دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی در دیابت است که بر پراکسیداسیون چربی و فعالیت آنتی‌اکسیداتیوگلوکوتاتیون اس - ترانسفراز در کبد موش‌های دیابتی NOD اثر می‌گذارد [۳۹]. پژوهشگران در سال ۲۰۰۷ اثر محافظتی گزنه بر سلول‌های بتا لانگرهانس در موش‌های دارای قند خون بالا را نشان دادند [۳۶]. به علاوه در سه مطالعه دیگر تاثیر گزنه بر کاهش کلسترول، تری گلیسرید و CPR و نیز کاهش LDL و LDL/HDL نشان داده شده است [۱۶، ۱۷، ۲۴].

بحث

نگاهی به گذشته اثبات می‌نماید که درمان‌های طبیعی نقش مهمی در زندگی روزمره مردم در اکثر نقاط جهان داشته‌اند. بعضی گیاهان به طور سنتی در درمان دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود. گزنه در مراکش، ترکیه، برزیل، اردن، ایران

بهبود مشکلات اکسیداتیو و ایمونولوژیک در ديابت نوع ۱ ایمونوژنیک شد ولی قندخون را بهبود نداد [۵۵]. البته مستندات مبتنی بر شواهد در مورد تأثیر و ایمنی گزنه در درمان ديابت بسیار کم و نیاز به کارآزمایی‌های بالینی بیشتر و دقیق‌تر می‌باشد. IMOD محتوی گزنه مثال خوبی برای این فرضیه می‌باشد و در کولیت تجربی [۵۶] در سپسیس شدید انسانی [۵۷] و به‌عنوان یک تعدیل‌کننده سیستم ایمنی [۵۸] مفید بوده است. همچنین، برای روشن‌شدن سازوکار دقیق عمل گزنه نیاز به مطالعات تجربی بهتری می‌باشد.

سپاسگزاری

این مطالعه حاصل یک مطالعه داخلی در پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، و با حمایت این پژوهشگاه صورت گرفته است.

محافظتی گزنه بر روی تغییرات بافتی و مورفومتریک ديابت را نشان داده است [۳۰].

در تعدادی از مطالعات درون‌تنی (In Vivo) و برون‌تنی (In Vitro) گزنه اثری بر ديابت نداشت و یا بالعکس دارای اثرات مخرب بر کبد و کلیه بوده است [۴، ۵، ۴۳] و در مورد سازوکار عملکرد آن همچنان اختلاف نظر وجود دارد [۴۸]. در نتیجه، با در نظر گرفتن تمامی شواهد موجود مصرف هم‌زمان داروهای شیمیایی با گزنه ممکن است در درمان ديابت امکان‌پذیر و قابل توصیه باشد.

به‌عنوان یک واقعیت ترکیب آنتی‌اکسیدانی گزنه به‌عنوان یک ماده مؤثر عالی در درمان ديابت و عوارض آن می‌بایستی مدنظر قرارگیرد [۴۹-۵۴].

در سال‌های اخیر، گزنه در ترکیب با گل نسترن کوهی (Tanacetum vulgare، Roza canina) و سلنیوم با روش الکترومغناطیسی (با عنوان IMOD نام‌گذاری و ثبت شده) بر روی موش‌های دارای ديابت نوع ۱ آزمایش شده و موجب

ماخذ

1. Sicree R, Shaw J, Zimmet P. Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. Delice Gan Diabetes Atlas, 3rd edition, *International Diabetes Federation* 2007.
2. Hasani-Ranjbar S., Larijani B., Abdollahi M. A systematic review of the potential herbal sources of future drugs effective in oxidant-related diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8(1): 2-10.
3. Hasani-Ranjbar S., Larijani B., Abdollahi M. A systematic review of Iranian medicinal plants useful in diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2008; 4, 3: 285-292.
4. Roman Ramos R, Alarcon-Aguilar F, Lara-Lemus A, Flores-Saenz JL. Hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. *Arch Med Res* 1992; 23(1):59-64.
5. Swanston-Flatt SK, Day C, Flatt PR, Gould BJ, Bailey CJ. Glycemic effects of traditional European plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetes Res* 1989; 10(2):69-73.
6. Hirono T, Homma M, Oka K. Effects of Stinging Nettle root extracts and their steroidal components on the Na, K: ATPase of the benign prostatic hyperplasia. *Planta Med* 1994; 60(1): 30-3.
7. Krzeski T, Kazon M, Bordowski A, witeska A, Kuczera J. Combined extracts of *Urtica dioica* and *pygeum africanum* in treatment of benign prostatic hyperplasia: double-blind comparison of two doses. *Clin Ther* 1993; 15(6): 1011-20.
8. Kayser K, Bubenz J, Kayser G, Eichhorn S, Bovin NV, Andres S et al. Expression of lectin, interleukin-2 and histopathologic blood group binding sites in prostate cancer and its correlation with integrated optical density and syntactic structure analysis. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology* 1995; 17: 135-142.
9. Obertreis B, Giller K, Teucher T, Behnke B, Schmitz H. Anti-inflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid. *Arzneimittel Forschung* 1996; 46(1): 52-6.
10. Mittman P. Randomized double blind study of freeze-dried *Urtica dioica* in the treatment of allergic rhinitis. *Planta Med*. 1990 56(1): 44-7.
11. Tarighat esfehani A, Namazi N, Bahrami A. Effect of Hydro-alcoholic Nettle Extract on

- Lipid Profiles and Blood Pressure in Type 2 Diabetes Patients. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; 13 (5): 449-58.
12. Namazi N, Tarighat A, Bahrami A. The Effect of Hydro Alcoholic Nettle (*Urtica dioica*) Extract on Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *Pak J Biol Sci* 2012 ;15 (2) : 98-102.
 13. Namazi N, Esfehani AT, Heshmati J, Bahrami A. The effect of hydro alcoholic Nettle (*Urtica dioica*) extracts on insulin sensitivity and some inflammatory indicators in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind control trial. *Pak J Biol Sci* 2011; 14(15):775-9.
 14. Namazi N, Tarighat Esfehani A, Asghari M, Bahrami A. The Effect of Hydroalcoholic Nettle (*Urticadioica*) Extracts on Some Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes. *J Med Sci* 2011;11(3) :138-144
 15. Said O, Fulder S, Khali K, Azaizeh H, Kassis E, Saad B. Maintaining a physiological blood glucose level with Glucoselevel, a combination of four anti-diabetes plants used in traditional Arab herbal medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008; 5(4):421-8.
 16. Shahraki MR, Mirshekari H, Sahraki AR, Shafiqhi E. The Effect of *Urtica Dioica* Decoction on Serum Glucose and Lipid Profile in Diabetic Male Rats Induced by Streptozotocin. *Zahedan Journal of research in medical sciences* 2013; 15(2), 29-32.
 17. Ahangarpour A, Mohammadian M, Dianat M. Antidiabetic effect of hydroalcoholic *urtica dioica* leaf extract in Male Rats with Fructose- Induced Insulin Resistance. *Iran J Med Sci* 2012; 37(3): 181-6.
 18. Rezaei Aref, T, Minaii Zangii, B, Latifpour, M. Protective effects of *urtica dioica* extract on the damage of rat small intestinal mucosa caused by diabetes. *Journal of Babol University of Medical Sciences* 2012; 14(3): 31-7.
 19. - Golalipour MJ, Kabiri Balajadeh B, Ghafari S, Azarhosh R, Khori V. Protective Effect of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) on Morphometric and Morphologic Alterations of Seminiferous Tubules in STZ Diabetic Rats. *Iran J Basic Med Sci* 2011; 14(5): 472-77.
 20. Golalipour M.J. , Ghafari S ,Latifimoghadam M.H., Kaboli S. Alteration of dentate gyrus astrocytes in diabetic rats: Protective role of *Urtica dioica*. *International Journal of Morphology* 2011; 29(4): 1307-12.
 21. Qujeq D, Davary S, Moazzi Z, Mahjoub S. Effect of *Urtica dioica* leaf extract on activities of nucleoside diphosphate kinase and acetyl coenzyme, a carboxylase, in normal and hyperglycemic rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2011; 5(6): 792-96.
 22. Das M, Sarma B.P, Rokeya B, Parial R, Nahar N, Mosihuzzaman M et al. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of *Urtica dioica* on type 2 diabetic model rats. *Journal of Diabetology* 2011; 2:2.
 23. Tootoonchi AS, Goodarzi MT, Karimi J, Panah MH. Antidiabetic effects of the aqueous extract of *Urtica dioica* on high-fructose fed rats. *Clin Biochem* 2011; 44(13):332.
 24. Morshed MA, Alam J, Das M, Haque A, Ali L, Rokeya B. Antidiabetic and anti-inflammatory activity of *Urtica Dioica* leaves on STZ induced type 1 diabetic model rats. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research* 2011; 2(5):1182-87.
 25. Ghafari S, Kabiri Balajadeh B, Golalipour MJ. Effect of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) on Testicular Tissue in STZ- induced Diabetic Rats. *Pak J Biol Sci* 2011; 4(16): 798-804.
 26. Fazeli SA, Gharravi AM, Ghafari S, Jahanshahi M, Golalipour MJ. Effects of *Urtica dioica* extract on CA3 hippocampal pyramidal cell loss in young diabetic rats. *Neural Regeneration Research* 2010; 5(12): 901-5.
 27. Golalipour MJ, Ghafari S, Kouri V, Kestkar AA. Proliferation of the β - Cells of Pancreas in Diabetic Rats Treated with *Urtica Dioica*. *International Journal of Morphology* 2010; 28(2):399-404.
 28. Bnouham M, Merhfour F, Ziyyat A, Aziz M, Legssyer A, Mekhfi H. Antidiabetic effect of some medicinal plants of Oriental Morocco in neonatal non-insulin-dependent diabetes mellitus rats. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29(10) : 865-71.
 29. Das M, Sarma BP, Khan AKA, Mosihuzzaman M, Nahar N, Ali L et al. The Antidiabetic and Antilipidemic Activity of Aqueous Extract *Urtica dioica* L. on Type2 Diabetic Model Rats. *Journal of Bio-Science* 2009; 17:1-6.
 30. Golalipour MJ, Gharravi MA, Ghafari S, Azarhoush A. Protective effect of *Urtica dioica* on renal morphometric and histologic alterations in streptozotocin diabetic rats. *Journal of Babol University of Medical Sciences* 2009a; 10(6): 14-22.
 31. Golalipour MJ, Ghafari S, Farsi MH. Effect of *Urtica dioica* L Extract on Quantitative Morphometric Alterations of Liver Parenchymal Cells in STZ Diabetic Rats. *Int J Morphol* 2009b; 27(4):1339-44.
 32. Jahanshahi M, Golalipour MJ, Afshar M. The effect of *Urtica dioica* extract on the number of astrocytes in the dentate gyrus of diabetic rats. *Folia morphol* 2009; 68(2):93-7.
 33. Shahraki MR, Mirshekari H, Shahraki AR, Shahraki E, Divnband KH. Effect of *Urtica dioica* boiling on serum glucose, insulin and lipids in fructose-fed male rats. *Ofoogh-e-danesh, Journal of Gonabad University of Medical Sciences And Health Services* 2008;14(3): 10-15.
 34. Fazeli SA, Gharravi AM, Ghafari S, Jahanshahi M, Golalipour MJ. The granul density of the

- dentate gyrus following administration of *Urtica dioica* extract on young diabetic rats. *Folia morphologica* 2008; 67(3):196-204.
35. Gotalipour MJ, Khouri V. The protective activity of *Urtica dioica* leaves on blood glucose concentration and beta-cells in streptozocin-diabetic rats. *Pak J Biol Sci* 2007a; 10(8):1200-4.
 36. Gotalipour MJ, Gharravi AM, Ghafari S, Afshar M. Effect of *Urtica dioica* on morphometric indices of kidney in streptozocin diabetic rats. A sterological study. *Pak J Biol Sci* 2007b; 10(21):3875-9.
 37. Khouri V, Gotalipour MJ. Chronic effect of the Hydroalcoholic extract of *Urtica Dioica* leaves in regeneration of β -cells of hyperglycemic STZ rats. *Journal of medical plants* 2006 ;(5): 23-30.
 38. Fathi Azad F, Garjani AR, Maleki N, Ranj Doost S. Study of the hypoglycemic activity of the hydro alcoholic extract of *Urtica Dioica* in normal and diabetic rats. *Pharmaceutical Sciences, Journal of Faculty of Pharmacy* 2005; (2): 65-9.
 39. Petlevski R, Hadzija M, Slijepcević M, Juretić D, Petric J. Glutathione S-transferases and malondialdehyde in the liver of NOD mice on short-term treatment with plant mixture extract P-9801091. *Phytother res* 2003; 17(4):311-4.
 40. 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 streptozocin diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology* 2003; 89(1):47-53.
 41. Bnouham M, Merhfour FZ, Zyyat A, Mekhfi H, Aziz M, Legssyer A. Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia* 2003; 74(7-8):677-81.
 42. Petlevski R, Hadzija M, Slijepcević M, Juretić D. effect of antidiabetic herbal preparation on serum glucose and fructosamine in NOD mice. *J Ethnopharmacol* 2001; 75(2-3):181-4.
 43. Gunes H.V, Degrimenci I, Aydin M, Bozan B, Aral E, Tunalier Z et al. The Effects of *Rumex patientia* L. and *Urtica dioica* L. on Some Blood and Urine Parameters, and Liver and Kidney Histology in Diabetic Rats. *Turkish Journal of Medical Sciences* 1999; 29(3): 227-32.
 44. Neef H, Declercq P, Laekeman G. Hypoglycemic activity of selected European plants. *Phytotherapy Research* 1995; 9(1): 45-8.
 45. Nickavar B, Yousefian N. Evaluation of α -amylase inhibitory activities of selected antidiabetic medicinal plants. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* 2011; 6(2):191-5.
 46. Domola MS, Vu V, Robson-Doucette CA, Sweeney G, Wheeler MB. Insulin mimetics in *Urtica dioica*: structural and computational analyses of *Urtica dioica* extracts. *Phytotherapy Research*. 2010; 24(2): S175–S182.
 47. El Haouari M, Jardin I, Mekhfi H, Rosado JA , Salido GM. *Urtica dioica* extract reduces platelet hyperaggregability in type 2 diabetes mellitus by inhibition of oxidant production, Ca^{2+} mobilization and protein tyrosine phosphorylation. *J App Biomed* 2007; 5(2): 105-13.
 48. Mobasser M, Bahrami A, Zargami N, Aliasgarzadeh A, Rahmati M, Delazar A et al. Effect of Total Extract of *Urtica Dioica* on Insulin and C-Peptide Secretion from Rat (RIN5F) Pancreatic β Cells and Glucose Utilization by Human Muscle Cells. *Iranian Journal of Endocrinology & Metabolism* 2009; 11(6):721-27.
 49. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother* 2005; 59(7):365-73.
 50. Momtaz Saeideh, Abdollahi Mohammad. An update on pharmacology of *Satureja* species; from antioxidant, antimicrobial, antidiabetes and anti-hyperlipidemic to reproductive stimulation. *International Journal of Pharmacology* 2010; 6(4):346.
 51. Sarkhail P, Rahmanipour S, Fadyevatan S, Mohammadirad A, Dehghan G et al. Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacol Res* 2007; 56(3):261-6.
 52. Mohseni Salehi Monfared SS, Larijani B, Abdollahi M. Islet transplantation and antioxidant management: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2009; 15(10):1153-61.
 53. Milani E, Nikfar S, Khorasani R, Zamani MJ, Abdollahi M. Reduction of diabetes-induced oxidative stress by phosphodiesterase inhibitors in rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2005; 140(2):251-5.
 54. Malihi F, Hosseini-Tabatabaei A, Esmaily H, Khorasani R, Baeri M, Abdollahi M. Improvement of inflammatory and toxic stress biomarkers by silymarin in a murine model of type one diabetes mellitus. *Central European Journal of Biology* 2009; 4(3):369-80.
 55. Mohseni-Salehi-Monfared SS, Habibollahzadeh E, Sadeghi H, Baeri M, Abdollahi M. Efficacy of Setarud (IMOD™), a novel electromagnetically-treated multi-herbal compound, in mouse immunogenic type-1 diabetes. *Arch Med Sci* 2010; 6(5):663-9.
 56. Baghaei A, Esmaily H, Abdolghaffari AH, Baeri M, Gharibdoost F, Abdollahi M. Efficacy of Setarud (IMOD®), a novel drug with potent anti-toxic stress potential in rat inflammatory bowel disease and comparison with dexamethasone and infliximab. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* 2010; 47: 219-26.

57. Mahmoodpoor A, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Ahmadi A, Dehnadi-Moghadam A, Eslami K et al. Examination of Setarud (IMOD™) in the management of patients with severe sepsis. *DARU* 2010; 18(1): 23-8.
58. Khairandish P, Mohraz M, Farzamfar B, Abdollahi M, Shahhosseiny MH, Madani H et al. Preclinical and phase 1 clinical safety of Setarud (IMOD™), a novel immunomodulator. *DARU* 2009; 17(3): 148-56.