مجله دیابت و لیپید ایران. دو ماهنامه آذر- دی ۱۳۹۱؛ دوره ۱۲ (شماره ۲) ۱۵۹-۱۵۴

بررسی اثر Semelil (آنژی پارس) بر روی مارکرهای ساخت و جذب استخوان در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

زهرا جوینده[۱]، مصطفی قربانی[۱]، باقر لاریجانی[۱]، شیرین حسنی رنجبر[۱*]

چکیده

مقدمه: دیابت به عنوان یک عامل خطر مهم در ابتلا به استئوپروز، ساخت و تخریب استخوان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. با توجه به افزایش روزافزون شیوع استئوپروز در ایران و به دنبال آن افزایش عوارض، مرگ و میر و هزینه‌های اقتصادی ناشی از آن در جامعه، شناسایی و استفاده از داروهای جدید در درمان این بیماری ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به اثرات مفید داروی گیاهی جدید آنژی پارس در بهبود و درمان زخم‌های دیابتی، بررسی اثرات این داروی جدید بر سایر ارگان‌ها از جمله استخوان و مارکرهای ساخت و جذب آن ضروری و البته مفید خواهد بود.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی دو سویه کور، ۶۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ در دو گروه مداخله و کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران در گروه مداخله تحت درمان با ۱۰۰ میلی‌گرم آنژی پارس دو بار در روز قرار گرفتند. در گروه کنترل بیماران دارونما (یک پلیمر غیرقابل جذب) با همان دوز دریافت نمودند. بررسی‌های آزمایشگاهی پایه و ۳ ماه پس از درمان شامل مارکرهای جذب و ساخت استخوان انجام شد.

یافته‌ها: ۳۱ بیمار در گروه مداخله و ۳۰ بیمار در گروه کنترل با متوسط سن ۶/۲±۵۱/۸ و طول مدت بیماری ۴/۷±۷/۵ سال بدون هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار بین دو گروه، مورد بررسی قرار گرفتند. در پایان ۳ ماه درمان بین دو گروه هیچ تفاوت معنی‌داری در سطح پیریدینولین، استئوکلسین، کلسیم ادرار، آلکالین فسفاتاز استخوانی و TNF-α مشاهده نشد. تنها سطح کراتینین ادرار به طور معنی‌داری بعد از ۳ ماه درمان بین دو گروه متفاوت بود (P=۰/۰۲۹).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد آنژی پارس اثر مفید و یا مضری بر روی استخوان ندارد. احتمال دارد اثرات دیگری از این ترکیب جدید در پروسه گردش استخوانی دخیل باشد که نیازمند صرف زمان طولانی در مطالعات و پژوهش‌های بیشتر است.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، مارکرهای گردش استخوان، آنژی پارس، Semelil

نسخه انگلیسی این مقاله در *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences 2012, 20:84 (3 December 2012)* به چاپ رسیده است

۱- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** *نشانی*:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کدپستی: ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷، تلفن: ۸-۸۸۲۲۰۰۳۷-۰۲۱، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲-۰۲۱، پست الکترونیک: shirinhasanir@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۰۸/۱۰ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۱/۰۸/۱۵** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۸/۱۸**

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

مقدمه

دیابت به عنوان یک عامل خطر برای ابتلا به استئوپروز با سازوکارهای مختلفی متابولیسم استخوان را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱،۲]. به علاوه استئوپروز شایع‌ترین بیماری متابولیک استخوانی است که به طور چشم‌گیری موجب کاهش کیفیت زندگی و افزایش بار مالی ناشی از دیابت در این بیماران می‌شود [۳،۴]. پژوهش‌های زیادی درباره ارتباط استئوپروز و دیابت انجام شده و سازوکارهای متعددی برای استئوپروز ناشی از دیابت مطرح شده است. مطالعات بالینی همگی بر این نکته تاکید دارند که هر دو نوع دیابت، ساخت استخوان‌های جدید و همچنین کیفیت آن‌ها را دستخوش تغییر می‌کنند. تغییر در کیفیت استخوان ممکن است ناشی از تغییرات میکروواسکولار شایع در دیابت باشد [۵،۶]. عدم کنترل دقیق قند خون می‌تواند موجب هیپرکلسیوری در بیماران شود که به عنوان عامل خطری در ابتلا به استئوپروز در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مطرح می‌باشد [۷،۸]. به علاوه، کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شایع است. در مطالعه Dobing و همکاران، میانگین سطح هورمون پاراتیروئید (PTH) و استئوکلسین به طور مشخصی در بیماران درمان شده مبتلا به دیابت نوع ۲ پایین‌تر بود، لذا به نظر می‌رسد ساخت استخوان در دیابت کاهش می‌یابد [۹]. مطالعات نشان می‌دهد متابولیسم استخوان و گلوکز از طریق فعالیت استئوکلسین با یکدیگر ارتباط دارند [۱۰،۱۱]. همچنین، افزایش التهاب و سیتوکین‌های مرتبط با آن بازگردش و از دست رفتن استخوان در بیماران دیابتی را تسهیل می‌کند [۵].

از سوی دیگر، واکنش‌های اکسیداتیو نقش مهمی در دیابت ایفا می‌کنند. مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که افزایش میزان رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌تواند موجب آسیب بافتی و ایجاد اختلال در فعالیت دفاعی آنتی- اکسیدان‌ها در دیابت شود. استرس اکسیداتیو موجب اختلال در توازن بین فعالیت آنزیم‌های پروتئولیتیک و مهارکننده‌های آنها می‌شود که می‌تواند موجب بروز و یا بدتر شدن استئوپروز در بیماران مبتلا به دیابت شود [۱۲]. مطالعات برون تنی نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو موجب مهار تمایز استئوبلاست‌ها و تحریک تخریب و آپوپتوز استئوبلاست‌ها می‌شود. بنابراین، استرس اکسیداتیو ممکن است با پاتوژنز بیماری‌های استخوانی در دیابت مرتبط باشد [۱۵-۱۳].

گیاه ناخنک Melilotus officinalis (yellow sweet clover) گونه‌ای از یک گیاه در خانواده *Feabaceae*، بومی منطقه اوراسیا و موجود در شمال آمریکا، آفریقا و استرالیاست. Melilotus officinalis حاوی کومارین، فلاونوئیدها (quercetin glycosides ,kampeferol) روغن ولاتیل و ترکیبات ساپونینی (triterpene saponins) است. Melilotus officinalis دارای اثرات ضدالتهابی و ضد ادماتوز می‌باشد به طوری که در درمان ادم التهابی و احتقانی به کار می‌رود. این گیاه بازگشت وریدی را افزایش می‌دهد و جریان لنفاتیک را بهبود می‌بخشد [۱۶]. مطالعات اخیر اثر بلقوه عصاره Melilotus officinalis را در بهبود میکروسیرکولاسیون و اثرات ضد التهابی نشان داده است. مطالعات اخیر نشان داد که Melilotus officinalis (آنژی پارس) زخم‌های پای دیابتی را بهبود می‌بخشد [۱۷،۱۸]. این ترکیب همچنین موجب کاهش سنتز نیتریک اکسید می‌شود [۱۹] که نقش مهمی در عملکرد سلول‌های استخوانی و از دست رفتن بافت استخوان ناشی از سیتوکین‌ها و التهابات دارد [۲۰].

همچنین مطالعات نشان داده‌اند که کومارین و مکمل‌های ویتامین K، مارکرهای سرمی ساخت استخوان (شامل استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز استخوانی) را افزایش می‌دهند و ممکن است ترشح ادراری کلسیم و هیدروکسی پرولین (مارکرهای استخوانی شناخته شده در جذب استخوان) را کاهش دهند. این مکمل‌ها دو ترکیب اصلی از عصاره Melilotus officinalis هستند [۲۱]. از آنجایی که انتظار می‌رود عوارض، مرگ و میر و هزینه‌های اقتصادی ناشی از استئوپروز در سال‌های آینده در ایران افزایش یابد و با در نظر گرفتن کارآیی آنژی پارس در بهبود انواع مختلف زخم‌ها که این ترکیب را به یک داروی گیاهی جدید در درمان زخم پای دیابتی تبدیل کرده است، بررسی اثرات این ترکیب در ارگان‌های مختلف از جمله استخوان ضروری به نظر می‌رسد. به دلیل نیاز به یک دارودرمانی جایگزین و مکمل که نتایج بهتر و عوارض کمتری در مقایسه با روش‌های قبلی در درمان استئوپروز ناشی از دیابت داشته

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

باشد [۳،۲۲،۲۳]، تصمیم گرفتیم یک کارآزمایی بالینی تصادفی برای بررسی اثر عصاره Melilotus officinalis بر روی مارکرهای ساخت و جذب استخوان در بیماران دیابتی مبتلا به استئوپروز طراحی و اجرا نماییم.

روش‌ها

یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور بر روی بیماران دیابتی که به کلینیک دیابت بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران ارجاع شده بودند، طراحی و انجام شد. ابتلا این بیماران به دیابت نوع ۲، براساس معیارهای انجمن دیابت آمریکا (ADA) قطعی شده بود. ۶۱ بیمار دیابتی،۴۰-۶۰ ساله، تحت درمان با اصلاح شیوه زندگی و/ یا داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون و بدون هیچ گونه بیماری التهابی یا عفونی در ۴-۶ هفته گذشته و یا در طول کارآزمایی بالینی، وارد مطالعه شدند. بیماران با سابقه ابتلا به بیماری‌های مزمن مانند نارسایی مزمن کلیه (کراتینین سرم ۲۷۰< µmol/L)، نارسایی مزمن کبدی و نارسایی قلب جبران نشده از مطالعه خارج شدند. سایر شرایط خروج از مطالعه عبارت بودند از: جراحی بای پس عروق کرونر، بیماری‌های عفونی دستگاه تنفس، رتینوپاتی پرولیفراتیو، زنان باردار یا شیرده، زنان در سنین باروری بدون روش پیشگیری مطمئن، زخم یا گانگرن پای دیابتی، مصرف سیگار، مصرف الکل، HbA_1C>۹٪، مصرف هر نوع از داروهای ضد حساسیت، بدخیمی پستان، کبد، دستگاه تناسلی، بیماری‌های عروقی، سابقه شکستگی طی سه سال اخیر، مصرف مولتی ویتامین و سایر داروهای سنتی در ۴-۶ هفته اخیر، مصرف داروهایی که بر متابولیسم استخوان اثر می‌گذارند مانند داروهای آنالوگ هورمون‌های آزاد کننده گنادوتروپین‌ها (GNRH)، داروهای ضد تشنج، هپارین، آنتی اسیدهای حاوی آلومینیوم، هورمون تیروئید، تیازیدها، مکمل‌های حاوی کلسیم و سایر مواد معدنی. همه بیماران شرکت کننده در این مطالعه سبک زندگی یکسانی داشتند و داروهای ضد قند خوراکی یکسانی (متفورمین/ گلی بنکلامید) دریافت می‌کردند.

شرکت بیماران در این مطالعه کاملاً آگاهانه و داوطلبانه بود. به هر بیمار توضیحات کامل راجع به اهداف مطالعه، عوارض جانبی احتمالی دارو و حقوق بیماران طی انجام مطالعه داده شد. سپس، فرم رضایت آگاهانه قبل از درمان برای هر بیمار تکمیل گردید. پروتکل مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران به تصویب رسید (کد اخلاق: ۰۰۱۱).

در این مطالعه، تصادفی کردن به روش Permuted "Balanced Block"توسط یک مشاور آمار انجام شد. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه مداخله (تعداد:۳۱) و کنترل (تعداد:۳۰) قرار گرفتند. Semelil (آنژی پارس) توسط شرکت داروسازی پارس روس تهیه و آماده گردید. در گروه مداخله، هر یک از بیماران روزانه دوبار ۱۰۰ میلی‌گرم آنژی پارس دریافت کردند. در گروه کنترل بیماران دارونما (یک پلیمر غیرقابل جذب) با همان دوز دریافت نمودند. همه بیماران شیوه زندگی یکسانی داشتند. بیماران برای یک دوره زمانی۳ ماهه پیگیری شدند. برای ارزیابی اولیه، مجموعه‌ای از بررسی‌های کامل به این شرح انجام شد:

۱) تهیه یک شرح حال کامل از سابقه بیماری‌های قبلی و معاینه کامل از هر بیمار توسط یک پزشک و تکمیل فرم‌های تغذیه در ابتدا و انتهای مطالعه، ۲) اندازه‌گیری تراکم توده استخوانی و گزارش T-score و Z-score در ابتدای مطالعه برای حصول اطمینان از این که تفاوت چشم‌گیری از این نظر بین دو گروه وجود ندارد، ۳) خون‌گیری به میزان ۲۰ میلی‌لیتر (بعد از حدود ۱۲ ساعت ناشتایی) از هر بیمار و سانتریفیوژ طی ۳ ساعت بعد از خون‌گیری برای جداسازی سرم. فریز کردن نمونه‌ها در ۸۰- و انتقال بلافاصله آنها به آزمایشگاه هورمون پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران واقع در بیمارستان شریعتی. آزمایش‌های پایه شامل شمارش کامل سلول‌های خونی، قند خون ناشتا، HBA_1C، آلکالین فسفاتاز استخوانی، استئوکلسین، سطح TNF-α سرم، کلسیم، کراتینین و پیریدینولین ادرار بودند، ۴) تکمیل مستندات قبول درمان و عوارض آن برای بیماران به صورت ماهانه و ۵) ثبت هرگونه عوارض جانبی احتمالی واقدامات ضروری مورد نیاز.

توزیع متغیرهای کیفی با تست کولوموگروف- اسمیرنوف ارزیابی شد. داده‌های توصیفی، شامل میانگین، میانه و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

درصدها برای توصیف جمعیت مورد مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. تست‌های Mean-Whitney U و یا T و Chi-square به ترتیب برای مقایسه متغیرهای کمی و کیفی بین گروه‌ها استفاده شد. از تست آنالیز کوواریانس (ANCOVA) برای مقایسه نتایج بین دو گروه مداخله و کنترل استفاده شد. آنالیز داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ انجام شد. برای همه تست‌ها سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ مد نظر قرار گرفت.

یافته‌ها

حدود ۸۰٪ (۷۸/۷٪) از شرکت کنندگان در مطالعه زن بودند. میانگین سنی شرکت کنندگان در دو گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۶/۲۱ ± ۵۱/۸۷ و ۵/۳۷ ± ۵۱/۴۳ سال بود. مشخصات پایه شرکت کنندگان در جدول ۱ نشان داده شده است. هیچ تفاوت معنی‌داری در مشخصات پایه و سطح مارکرهای استخوانی بین دو گروه A و B مشاهده نشد. بعد از ۳ ماه درمان، هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مداخله و کنترل در سطح استئوکلسین، کلسیم ادرار، آلکالین فسفاتاز استخوانی و TNF-α مشاهده نشد.

تنها سطح کراتینین سرم بعد از ۳ ماه درمان، بین دو گروه مداخله و کنترل به طور معنی‌داری تغییر کرد (P:۰/۰۲۹). جدول ۲ میانگین مارکرهای استخوانی وتفاوت آنها درون و بین گروه‌های مداخله و کنترل نشان می‌دهد.

جدول ۱- مشخصات پایه افراد مورد مطالعه (میانگین± انحراف معیار)

متغیر پایه	گروه دارو	گروه کنترل	P-value
سن (سال)	۵۱/۸۷±۶/۲۱	۵۱/۴۳±۵/۳۷	۰/۶۵۴
نمایه توده بدنی(kg/m^2)	۲۸/۲۲ ±۳/۹۷	۲۹/۹۸±۵/۳۲	۰/۲۶۹
T-score کمر	-۰/۳۶±۱/۰۴	-۰/۲۵±۱/۳۹	۰/۷۳۱
T-score فمور	۰/۲۷±۰/۹۷	۰/۲۱±۱/۰۹	۰/۸۳۳
قند خون ناشتا	۱۶۶/۵۱±۵۱/۹۷	۱۸۰/۸۰±۷۴/۹۹	۰/۱۴۸
طول مدت ابتلا به دیابت	۶(۸)	۸/۵(۶/۵)	۰/۱۵۴
جنس(زن)	۲۵(۸۰/۶٪)	۲۳(۷۶/۷٪)	۰/۷۶۲

گروه A: بیماران دیابتی دریافت کننده دارو، گروه B: گروه کنترل، طول مدت ابتلا به دیابت بر اساس میانه (IQR) ذکر شده است
IQR: صدک ۷۵- صدک ۲۵، جنسیت بر اساس عدد (درصد) آمده است.

جدول ۲- میانگین مارکرهای استخوان قبل و سه ماه بعد از درمان در گروه‌های دارو (A) و کنترل (B)

متغیرها	گروه دارو (A)			گروه کنترل (B)			اختلاف		**P
	قبل از درمان	پس از ۳ ماه	*P	قبل از درمان	پس از ۳ ماه	*P	گروه A	گروه B	
پیریدینولین	۵۱/۱۷±۸۷/۹۰	۱۳/۰۶±۵/۸۱	۰/۷۶۶	۴۱/۰۱±۳۸/۹۴	۱۵/۶۷±۱۱/۰۵	۰/۲۶۸	-۴۰/۸±۹۶/۵	-۲۸/۲±۴۲/۶	۰/۶۵۶
استئوکلسین	۲/۲۰±۰/۴۷	۲/۵±۰/۵۸	۰/۵۶۴	۲/۲۲±۰/۶۰	۲/۲۴±۰/۸۲	۰/۲۳۰	۰/۳۷±۰/۸۰	۰/۲۳±۰/۹۶	۰/۳۹۰
کلسیم ادرار	۹/۰۹±۹/۰۸	۸/۱۰±۶/۹۸	۰/۰۴۵	۶/۹۵±۵/۰۳	۵/۷۷±۶/۳۱	۰/۰۴۴	-۱±۹/۱	۰/۲۱±۵/۹	۰/۶۸۳
کراتین ادرار	۱۲۰/۵۵±۵۸/۵۹	۱۰۸/۲۳±۴۸/۹۹	۰/۲۷۳	۱۱۱/۶۸±۷۲/۳۹	۱۳۰/۳۹±۶۸/۴۷	۰/۰۰۳	-۱۱/۲±۶۴	۳۴/۶±۴۹/۲	۰/۰۲۹
آلکالین فسفاتاز استخوانی	۲۴/۹±۷	۲۰/۸±۱۹/۷	۰/۰۱۴	۲۳/۸±۱۰/۴	۲۰/۶±۷/۵	۰/۰۴۸	-۴/۵±۷	-۳ ±۱۰/۸	۰/۳۶۴
TNF-a	۹۱/۶۸±۵۲/۹۲	۸۸/۸۴±۵۵/۷۵	۰/۰۰۶	۹۰/۸۵±۲۷/۲۱	۸۰/۹۴±۲۸/۷۳	۰/۰۲۶	-۴/۲±۲۶/۱	-۱۲/۴±۲۸/۲	۰/۲۶۷

گروه A: بیماران دیابتی دریافت کننده دارو، گروه B: گروه کنترل، * P-value براساس Paired T-test، ** P-value براساس ANCOVA test

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

بحث

فرضیات مختلفی از جمله استرس اکسیداتیو، درباره سازوکار بیماری‌های استخوانی در دیابت مطرح شده است [۱۳]. افزایش چشم‌گیر ابتلا به استئوپروز در سال‌های اخیر، به خصوص به عنوان یکی از عوارض دیابت، موجب افزایش نیاز به روش‌های دارودرمانی جایگزین با نتایج بهتر و عوارض کمتر نسبت به روش‌های قبلی شده است [۳]. اثربخشی آنژی پارس (Semelil) داروی گیاهی جدیدی که از گیاهی به نام Melilotus officinalis به دست می‌آید در درمان زخم‌های دیابتی در یک کارآزمایی بالینی در ایران مورد بررسی قرار گرفته است [۲۴].

موثر بودن Melilotus officinalis در کاهش التهاب، تنظیم سیستم ایمنی و بهبود جریان خون در عروق اثبات شده است که به نظر می‌رسد ناشی از اثر مهاری کومارین‌های طبیعی بر روی تخریب و ساخت DNA اکسیداتیو باشد [۲۵،۲۶]. هیچ مطالعه انسانی یا حیوانی راجع به اثرات آنژی پارس بر روی مارکرهای استخوانی در بیماران دیابتی منتشر نشده است. هرچند Leilei Bao و همکاران [۲۷] به ترکیباتی از Melilotus officinalis دست یافتند که توانایی بلقوه برای مهار سنتز استئوکلاستوژن‌ها داشتند که منجر به افزایش توانایی بازجذب استئوکلاست‌ها می‌شود، در این مطالعه هیچ تغییر معنی‌داری در مارکرهای استخوانی به دنبال درمان با آنژی پارس مشاهده نشد.

آنژی پارس داروی گیاهی جدیدی است که کارآیی آن در ترمیم زخم‌های پای دیابتی به اثبات رسیده هرچند سازوکار عمل آن هنوز به طور دقیق مشخص نمی‌باشد. مطالعه ما نشان می‌دهد این دارو هیچ اثر مفید و یا مضری بر روی ساخت و یا تخریب استخوان در بیماران دیابتی ندارد.

محدودیت‌های این مطالعه شامل حجم مطالعه کم و مدت زمان کوتاه انجام آن بود. انجام مطالعه دیگری برای مدت ۶ ماه و با دوز بالاتر آنژی پارس برای دستیابی به نتایج بهتر احتمالی پیشنهاد می‌گردد.

در مجموع، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد آنژی پارس اثر مفید و یا مضری بر روی استخوان ندارد. احتمال دارد اثرات دیگری از این ترکیب جدید بر روی بازگردش استخوانی و مارکرهای آن وجود داشته باشد که شناسایی آنها نیازمند صرف زمان طولانی در مطالعات و انجام مطالعات بیشتر است.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات دارویی و نیز تمام افراد شرکت کننده در این مطالعه ابراز می‌نماید و همچنین از شرکت پارس روس برای تامین دارو و دارونما تشکر می‌نماید.

مأخذ

1. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl 2:S493-514 .
2. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22(9):1317-28.
3. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006; 38(2):4-9.
4. Altindag O, Erel O, Soran N, Celik H, Selek S. Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol Int* 2008; 28(4):317-21.
5. Schwartz A. Diabetes mellitus: does it affect bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73(6):515-9.
6. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, et al. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12(2):283-9.
7. RASKIN P, STEVENSON MRM, BARILLA DE,et al. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin Endocrinol* 1978; 9(4):329-35.
8. Brandi M. Bone health and diabetes. *Medicographia* 2010; 32:364-9.
9. Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Roth M, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9):3355-63.
10. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, et al. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3):827-32.
11. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 45-9.
12. Banfi G, Iorio EL, Corsi MM. Oxidative stress, free radicals and bone remodeling. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(11):1550-5.
13. Hamada Y, Fujii H, Fukagawa M. Role of oxidative stress in diabetic bone disorder. *Bone* 2009; 45.
14. Pasco JA, Nicholson GC, Ng F, et al. Oxidative stress may be a common mechanism linking major depression and osteoporosis. *Acta Neuropsychiatr* 2008; 20(3):112-6.
15. Bai X, Lu D, Bai J, et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314(1):197-207.
16. Abdollahi M, Farzamfar B, Salari P, et al. Evaluation of acute and sub-chronic toxicity of Semelil (ANGIPARS™), a new phytotherapeutic drug for wound healing in rodents. *DARU* 2008; 16(Suppl 1).
17. Larijani B, Heshmat R, Bahrami A, et al. Effects of intravenous Semelil (ANGIPARS™) on diabetic foot ulcers healing: A multicenter clinical trial. *DARU* 2008; 16(Suppl 1).
18. Ranjbar H. Overview of diabetic foot; novel treatments in diabetic foot ulcer. *DARU* 2008; 16(Suppl 1).
19. Pleşca‐Manea L, Pârvu AE, Pârvu M, et al. Effects of Melilotus officinalis on acute inflammation. *Phytother Res* 2002; 16(4):316-9.
20. Sheweita S, Khoshhal K. Calcium metabolism and oxidative stress in bone fractures: role of antioxidants. *Curr Drug Metab* 2007; 8(5):519-25.
21. Vermeer C, GIJSBERGS B, GRACIUN A, et al. Effects of vitamin K on bone mass and bone metabolism: Nutritional advances in human bone metabolism. *J Nutr* 1996; 126(4):1187S-91S.
22. Hasani-Ranjbar S, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of Iranian medicinal plants useful in diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2008; 4(3):285-92.
23. Mehri A, Hasani-Ranjbar S, Larijani B, et al. A systematic review of efficacy and safety of Urtica dioica in the treatment of diabetes. *Int J Pharmacol* 2011; 7(2):161-70.
24. Hemmatabadi M, Abdollahi M, Bakhshayeshi S, et al. Benefits of Semelil (ANGIPARS™) on oxidant-antioxidant balance in diabetic patients; A randomized, double-blind placebo controlled clinical trial. *DARU* 2010; 17(Suppl 1): 50-5.
25. Kaneko T, Tahara S, Takabayashi F. Inhibitory effect of natural coumarin compounds, esculetin and esculin, on oxidative DNA damage and formation of aberrant crypt foci and tumors induced by 1, 2-dimethylhydrazine in rat colons. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(11):2052-7.
26. Farzamfar B MB, Mobtaker M, Salari P, et al. Effect of electromagnetic form of Melilotus Officinalis extract on dermal wound healing in diabetic Mice. *Pharmacologyonline* 2008; 2:246 –54.
27. Bao L, Qin L, Liu L, et al. Anthraquinone compounds from Morinda officinalis inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *Chem Biol Interact* 2011; 194(2):97-105.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]