

## تأثیر عصاره هیدروالکلی برگ عناب بر سطح قند خون، لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها در رت‌های دیابتی شده با آلوکسان منوهیدرات

زهرا شیردل\*<sup>۱</sup>، حسین مدنی<sup>۲</sup>، رویا میربدل‌زاده<sup>۳</sup>

### چکیده

**مقدمه:** دیابت، شایع‌ترین بیماری آندوکراین است که در آن قند خون و به دنبال آن چربی خون افزایش می‌یابد. این بیماری دارای عوارض دراز مدت چشمی، کلیوی، عصبی و عروق خونی است. تحقیقات نشان داده‌اند که برخی عصاره‌های گیاهی اثر ضد دیابتی دارند و لذا می‌توانند در افراد مبتلا به دیابت به منظور پایین آوردن قند خون، مورد استفاده واقع شوند. لذا در این تحقیق تصمیم گرفته شد با ایجاد رت‌های دیابتی به طور آزمایشگاهی، شرایطی مشابه با دیابت نوع ۱ در موش‌های صحرایی ایجاد شود و بعد از تایید دیابت، تأثیر هیپوگلیسمیک عصاره هیدروالکلی برگ عناب و نیز تغییرات متابولیسمی گلوکز، لیپوپروتئین‌ها (LDL, VLDL, HDL)، تری‌گلیسرید و کلسترول تام مورد بررسی واقع شود.

**روش‌ها:** در این تحقیق رت‌ها به ۳ گروه ۱۰ تایی بصورت زیر تقسیم شدند: ۱- گروه شاهد: تزریق سرم فیزیولوژی (به صورت داخل صفاقی) ۲- گروه کنترل دیابتی: تزریق آلوکسان منوهیدرات ۱۲۰ mg/kg (به صورت داخل صفاقی) در سه روز متناوب (پس از این مدت قند خون بررسی و دیابت تایید شد). ۳- گروه عناب: تزریق آلوکسان منوهیدرات ۱۲۰ mg/kg (به صورت داخل صفاقی) در سه روز متناوب، پس از این مدت قند خون بررسی و دیابت تایید شده و به دنبال تایید دیابت، تزریق عصاره هیدروالکلی برگ عناب به میزان ۱۰۰ mg/kg، به صورت داخل صفاقی و به مدت ۵ روز متناوب انجام شد. پس از ۴۸ ساعت، حیوانات بیهوش شده و از همه گروه‌ها خونگیری به عمل آمد و عوامل سرمی گلوکز، لیپوپروتئین‌ها (LDL, VLDL, HDL)، تری‌گلیسرید و کلسترول تام توسط کیت‌های آنزیمی بررسی شدند.

**یافته‌ها:** نتایج حاصل از آنالیز واریانس نشان داد عصاره برگ عناب توانسته میزان سرمی گلوکز، تری‌گلیسرید، کلسترول و VLDL را در رت‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی بطور معنی‌داری ( $P=0/001$ ) کاهش دهد. در ضمن برگ عناب بطور معنی‌داری ( $P=0/02$ ) HLD خون را در رت‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد. در ضمن عصاره مذکور، میزان LDL رت‌های دیابتی را هم کم کرد ولی در مقایسه با گروه کنترل از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نداشت ( $P=0/12$ ).  
**نتیجه‌گیری:** با در نظر گرفتن یافته‌ها، مشخص می‌شود که برگ عناب می‌تواند در افراد دیابتی برای کاهش قند و چربی خون مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: عناب، قند خون، لیپید، دیابت

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور اصفهان

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان

۳- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور اردبیل

\*نشانی: خراسان شمالی، بجنورد، خیابان شهریار، دانشگاه پیام نور بجنورد، تلفن همراه: ۰۹۱۵۵۸۴۴۳۵۳؛ نمابر: ۰۵۸۴-۲۴۱۳۳۹۱

پست الکترونیک: shirdel\_58@yahoo.com

## مقدمه

دیابت شایع‌ترین بیماری آندوکراین است که مشخصه آن افزایش قند خون (هیپرگلیسمی) و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می باشد. این بیماری بر اثر اختلال در ترشح انسولین، عملکرد انسولین و یا هر دوی آنها پدید می آید و طی روند بیماری، همه دستگاه‌ها و اندام‌های بدن، درگیر می شوند. با توجه به عوارض داروهای شیمیایی پایین آورنده قند خون و نیز گران بودن آنها، دستیابی به ترکیباتی که بتوانند با حداقل عوارض جانبی، قند خون را کاهش دهند ضروری به نظر می رسد. به علت افزایش روزافزون دیابتی‌ها و عوارض مختلف دیابت، توجه به این بیماری امری ضروری است [۱،۲].

از آنجا که استفاده از گیاهان دارویی از دیرباز رواج داشته و در درمان بیماری‌های مختلف از یک یا چند گیاه یا عصاره‌های گیاهی استفاده می شده است و نقش معجزه آسای برخی از این گیاهان در درمان بیماری‌ها مشخص بوده، کاربرد این گیاهان در درمان، همچنان رو به افزایش است. تحقیقات زیادی در سال‌های اخیر نشان داده اند که برخی ترکیبات گیاهی اثر ضد دیابت دارند و لذا می‌توانند در افراد مبتلا به دیابت به منظور پایین آوردن قند خون، مورد استفاده واقع شوند. از آن جمله تاثیر هیپوگلیسمیک عصاره الکی برگ گیاه گل قاصد توسط عده زیادی از محققین به اثبات رسیده است [۳]. عصاره آبی برگ *Vernonia colorata* (از تیره کاسنی) و عصاره الکی آووکادو نیز پتانسیل هیپوگلیسمیک بالقوه ای از خود نشان داده اند [۴ و ۵]. لذا هدف از تحقیق حاضر دستیابی به ترکیبی است که بتواند با حداقل عوارض جانبی، بر دیابت موثر باشد و برای پایین آوردن قند خون در افراد دیابتی مورد استفاده واقع شود.

## روش‌ها

**حیوانات مورد استفاده:** به منظور انجام آزمایش‌ها، از موش‌های صحرایی بالغ (Rat) با نام علمی *Rattus Norvegicus Allivias* استفاده شد. حیوانات از لانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان خریداری و در لانه حیوانات دانشگاه پیام نور اصفهان نگهداری شدند. بعد از سپری شدن

دوره سازش پذیری با شرایط لانه، رت‌های هر گروه توزین و نشانه گذاری شدند و تزریق هر گروه با دوزهای مشخص انجام گردید.

برای دیابت زایی در رت‌ها از ماده آلوکسان مونو هیدرات<sup>۱</sup> (تولید کارخانه مرک آلمان) استفاده شد که از شرکت یاسا طب اصفهان خریداری گردید. این ماده به مقدار ۱۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن رت به صورت محلول در سرم فیزیولوژی (کلرور سدیم ۹ در ۱۰۰۰) و به صورت داخل صفاقی<sup>۲</sup> به هر حیوان تزریق شد. تزریق این ماده به رت‌ها باعث تشدید روند نکروز و آپوپتوز در سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس لوزالمعده می شود که این روش برای ایجاد دیابت در انواع حیوانات نیز مورد استفاده قرار گرفته است [۶]. با تزریق این ماده شرایطی مشابه دیابت نوع ۱ انسانی در موش‌های صحرایی ایجاد می شود. در این تحقیق رت‌ها به ۳ گروه ۱۰ تایی بصورت زیر تقسیم شدند:

۱- گروه شاهد: تزریق سرم فیزیولوژی (به صورت داخل صفاقی)

۲- گروه کنترل دیابتی: تزریق آلوکسان منوهیدرات ۱۲۰ mg/kg (به صورت داخل صفاقی) در سه روز متناوب (برای اثبات دیابت طی روشی به نام «روش stone» توسط لوله هماتوکریت خونگیری به عمل آمد، به طوریکه خون وریدی از سینوس اوربیتال گوشه داخلی چشم رت‌ها توسط لوله هماتوکریت جمع آوری شد. برای این کار بعد از نگه داشتن حیوان توسط انگشت شست و سبابه، انتهای لوله هماتوکریت را به آرامی در حفره داخلی چشم وارد کرده و با حرکت چرخشی ته لوله به وریدهای سینوس داخل چشمی وارد شد. مویرگ‌های موجود در این ناحیه، حساس بوده و در اثر فشار پاره می شوند و خون از سر آزاد لوله‌ها فوران می کند. بعد از خروج چند قطره درشت خون، لوله هماتوکریت، برداشته شده و لوله آزمایشی برای جمع آوری خون به آرامی با گوشه چشم تماس داده شد. در این روش می توان بیش از یک مرتبه خون وریدی را از سینوس اوربیتال رت‌ها به دست آورد

1-alloxan monohydrate

2- intraperitoneal

### محاسبات آماری

در این تحقیق از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) برای مقایسه میانگین های گروه های آزمایشی استفاده شد. آزمون فوق توسط برنامه نرم افزاری SPSS انجام پذیرفت. سپس با استفاده از اطلاعات بدست آمده از این محاسبات، کلیه نمودارهای مربوط، در برنامه نرم افزاری Excel رسم شد.

### یافته‌ها

#### مقایسه غلظت سرمی گلوکز در گروه عنباب با سایر گروه ها

همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، اختلاف میانگین در دو گروه عنباب و کنترل دیابتی، قویاً معنی دار است ( $P=0/001$ ) و نتیجه گرفته می‌شود که عصاره هیدروالکلی برگ عنباب به طور چشمگیری قندخون را کاهش داده‌است. اما اختلاف میانگین های مشاهده شده بین دو گروه عنباب و شاهد نیز معنی دار می‌باشد ( $P=0/001$ ) که موید این امر است که قند خون توسط عصاره عنباب توانسته به طور چشمگیری از مقدار  $767/82$  در رت‌های دیابتی به مقدار  $250/94 \text{mg/dl}$  کاهش یابد اما به حد گروه شاهد نرسد.

#### مقایسه غلظت سرمی تری گلیسرید گروه عنباب با سایر گروه ها

نتایج حاصل از آنالیز واریانس نشان می‌دهد که اختلاف میانگین در دو گروه عنباب و کنترل دیابتی قویاً معنی دار است ( $P=0/001$ ) و نمودار ۲ نیز گویای این واقعیت است که عنباب به طور چشمگیری تری گلیسرید را کاهش داده است و جالب این که اختلاف میانگین ها در دو گروه عنباب و شاهد معنی دار نمی‌باشد ( $P>0/05$ ) که موید این است که عنباب، تری گلیسرید را تا حد شاهد کاهش داده است.

#### مقایسه گروه عنباب با سایر گروه ها از لحاظ غلظت کلسترول خون

نتایج حاصل از آنالیز واریانس نشان می‌دهد که اختلاف میانگین غلظت کلسترول دو گروه عنباب و کنترل دیابتی معنی دار است ( $P=0/01$ ) و این بدان معنی است که عنباب

که برای آزمایش‌های مراحل اولیه یعنی حصول اطمینان دیابتی شدن موش‌ها روش مناسبی است. سپس با استفاده از کیت های آنزیمی، قند خون مورد بررسی قرار گرفته و ثبت شد).

۲- گروه عنباب: تزریق آلوکسان منویدرات به میزان  $120 \text{mg/kg}$  (به صورت داخل صفاقی) در سه روز متناوب. پس از این مدت قند خون به روش گروه دوم بررسی و دیابت، مورد تایید قرار گرفت و به دنبال تایید دیابت، تزریق عصاره هیدروالکلی برگ عنباب به میزان  $100 \text{mg/kg}$ ، به صورت داخل صفاقی و به مدت ۵ روز متناوب انجام شد.

۴۸ ساعت پس از آخرین تزریق، از همه گروه‌ها خونگیری به عمل آمد و از سرم حاصل برای اندازه گیری میزان گلوکز، کلسترول تام، تری گلیسرید و لیپوپروتئین های خون ( $\text{LDL}$  و  $\text{HDL}$ ,  $\text{VLDL}$ ) به وسیله کیت های آنزیمی (ساخت کارخانه زیست شیمی ایران) استفاده شد.

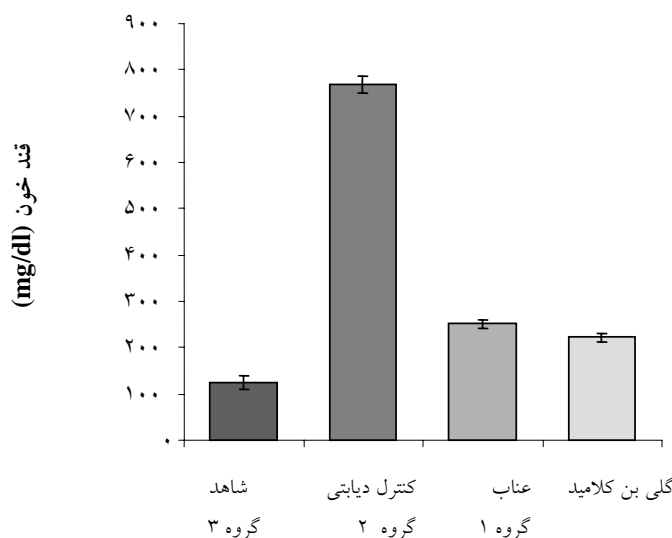
#### روش تهیه عصاره هیدروالکلی برگ عنباب

ابتدا برگ عنباب تحت نظر کارشناس، از منابع طبیعی شهر اصفهان خریداری و پس از شستشو، با استفاده از آسیاب پودر آن تهیه شد و با کمک ترازوی حساس،  $100$  گرم از آن جدا گردیده و درون ارلن یک لیتری ریخته شد و  $400$  سی سی الکل  $96$  درصد به آن اضافه گردید به گونه ای که سطح پودر را بپوشاند. ارلن به مدت  $24$  ساعت بر روی دستگاه تکان دهنده قرار گرفت، سپس بوسیله قیف بوخنر و کاغذ صافی، محلول صاف شده و مجدداً به تفاله باقیمانده، الکل  $75$  درصد اضافه شد و این بار نیز ارلن به مدت  $12$  ساعت بر روی تکان دهنده قرار داده شد. در نهایت محلول صاف شده توسط دستگاه تقطیر در خلاء (که روی دمای  $50$  درجه و سرعت چرخش  $90$  دور در دقیقه تنظیم شده بود) تا  $1/3$  حجم اولیه تغلیظ گردید. برای جدا نمودن پروتئین ها و تصفیه مواد، محلول صاف شده  $3$  بار توسط کلروفرم دکانته شد. محلول دکانته شده در انکوباتور و دمای زیر  $50$  درجه قرار داده، بعد از چند روز پودر خشک شده بدست آمد که محتوی ماده خالص و موثر گیاه می‌باشد.

آماري معنی دار است ( $P = 0/02$ ) و نتیجه گرفته می شود که عناب بطور چشمگیری سبب افزایش HDL در رت های دیابتی شده است. اختلاف میانگین دو گروه عناب و شاهد از نظر آماري معنی دار است ( $P = 0/04$ ) که نشان میدهد هر چند عناب توانسته HDL را از مقدار  $26/58$  در رت های دیابتی به مقدار  $38/50$  mg/dl افزایش دهد، اما نتوانسته آنرا به حد شاهد برساند (نمودار ۵).

### مقایسه غلظت سرمی LDL گروه عناب با سایر گروه ها

نتایج حاصل از آنالیز واریانس حاکی از آن است که اختلاف میانگین مشاهده شده در دو گروه عناب و کنترل دیابتی معنی دار نیست ( $P = 0/12$ ) و نتیجه می شود عناب نتوانسته است بطور چشمگیر سبب کاهش LDL خون شود هر چند که مقدار LDL را از  $39/04$  mg/dl در رت های دیابتی به مقدار  $29/68$  mg/dl کاهش داده است. بین دو گروه عناب و شاهد نیز از نظر آماري اختلاف میانگین معنی داری وجود ندارد ( $P = 0/29$ ) که نشان می دهد عناب نتوانسته LDL را تا حد شاهد پائین بیاورد (نمودار ۶).



نمودار ۱- مقایسه غلظت سرمی گلوکز در گروه عناب

#### با سایر گروه ها

روش آماری: (ANOVA)

حجم نمونه: هر گروه ۱۰ رت نر بالغ

گروه ۲ و ۳:  $p = 0/001$

گروه ۱ و ۳:  $p = 0/001$

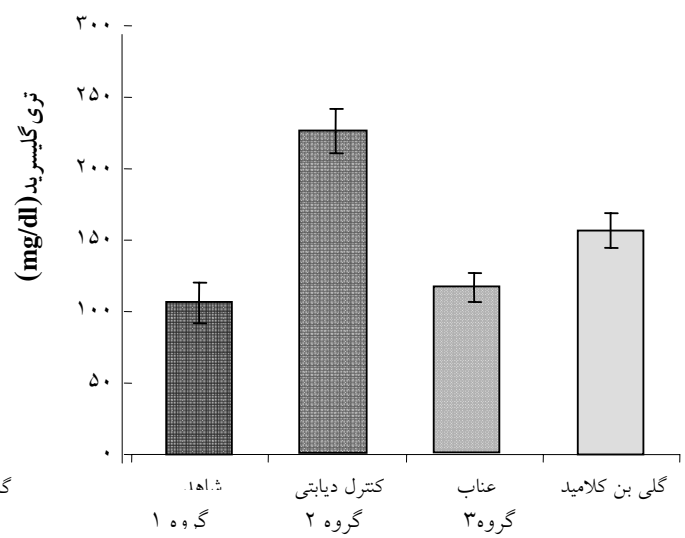
کلسترول را بطور قابل قبولی کاهش داده است. اما بین دو گروه عناب و شاهد از نظر آماري اختلاف معنی داری مشاهده نمی شود ( $P > 0/05$ ) که با کمی دقت در نمودار ۳، می توان دریافت که عناب، کلسترول را به حد شاهد، حتی کمی پایین تر از شاهد رسانده است.

### مقایسه گروه عناب با سایر گروه ها از لحاظ غلظت VLDL خون

نتایج حاصل از آنالیز واریانس حاکی از آن است که اختلاف میانگین دو گروه عناب و کنترل دیابتی از نظر آماري معنی دار است ( $P = 0/001$ ) که نشان می دهد عناب به طور چشمگیری VLDL پلاسما را کاهش می دهد. بین دو گروه عناب و شاهد از نظر آماري اختلاف معنی داری از نظر آماري مشاهده نمی شود ( $P > 0/05$ ) که نشان می دهد عناب نتوانسته است میزان VLDL خون را تا حد شاهد کاهش دهد (نمودار ۷).

### مقایسه غلظت سرمی HDL گروه عناب با سایر گروه ها

نتایج حاصل از آنالیز واریانس حاکی از آن است که اختلاف میانگین دو گروه عناب و کنترل دیابتی از نظر



نمودار ۲- مقایسه غلظت سرمی تری گلیسرید گروه

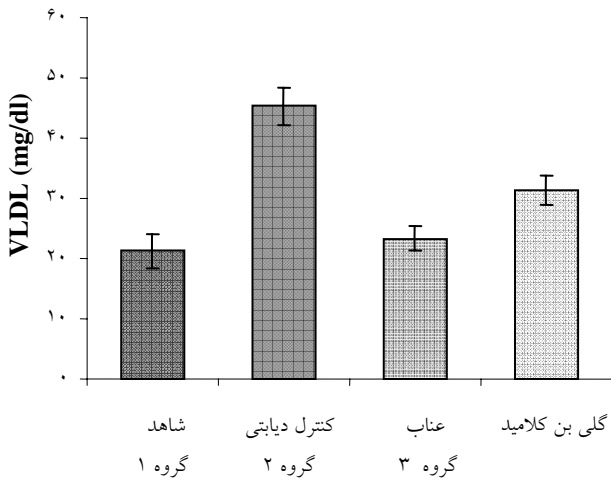
#### عناب با سایر گروه ها

روش آماری: (ANOVA)

حجم نمونه: هر گروه ۱۰ رت نر بالغ

گروه ۲ و ۳:  $p = 0/001$

گروه ۱ و ۳:  $p > 0/05$



نمودار ۴- مقایسه غلظت سرمی VLDL گروه

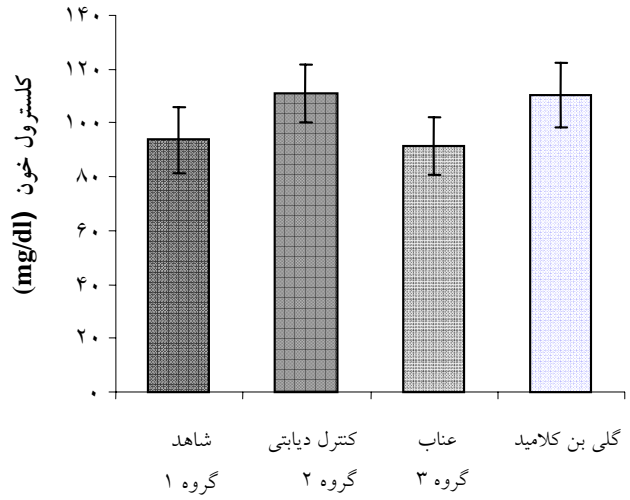
عناب با سایر گروه

روش آماری: (ANOVA)

حجم نمونه: هر گروه ۱۰ رت نر بالغ

گروه ۲ و ۳:  $P=0/01$

گروه ۱ و ۳:  $P>0/05$



نمودار ۳- مقایسه غلظت سرمی کلسترول گروه

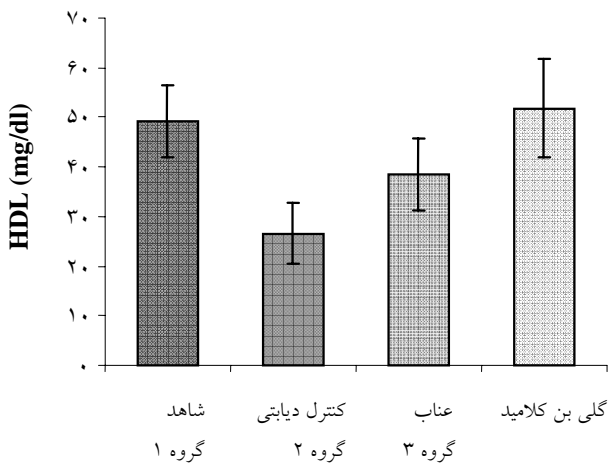
عناب با سایر گروه ها

روش آماری: (ANOVA)

حجم نمونه: هر گروه ۱۰ رت نر بالغ

گروه ۲ و ۳:  $P=0/01$

گروه ۱ و ۳:  $P>0/05$



نمودار ۵- مقایسه غلظت سرمی گلوکز در گروه

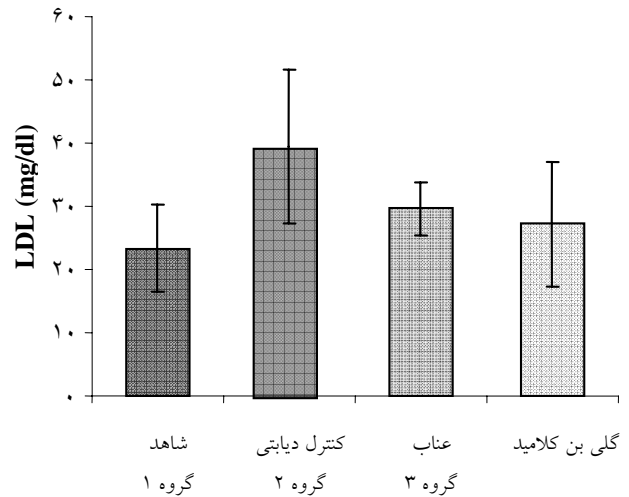
عناب با سایر گروه ها

روش آماری: (ANOVA)

حجم نمونه: هر گروه ۱۰ رت نر بالغ

گروه ۲ و ۳:  $P=0/02$

گروه ۱ و ۳:  $P=0/04$



نمودار ۶- مقایسه غلظت سرمی گلوکز در گروه

عناب با سایر گروه ها

روش آماری: (ANOVA)

حجم نمونه: هر گروه ۱۰ رت نر بالغ

گروه ۲ و ۳:  $P=0/12$

گروه ۱ و ۳:  $P=0/29$

## بحث

در این تحقیق افزایش گلوکز پلاسما که با تخریب سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس و توسط ماده آلوکسان منویدرات انجام شد، مشابه با یافته‌های JD,Byung [7] Hyung و کاهش قند خون توسط عصاره هیدروالکی برگ عناب مشابه نتایج Fahlettin Kelestimur و Aydin Erenmemisoglu می‌باشد [8]. یکی از اثرات عصاره مذکور، احتمالاً مهار کردن فسفریلاز کبدی است تا این که از تجزیه گلیکوژن در سلول‌های کبدی جلوگیری کند و همچنین بتواند تا حدودی فعالیت آنزیم‌هایی را که موجب پیشبرد سنتز گلیکوژن می‌شوند، افزایش دهد.

با بالا رفتن مقدار قند خون در رت‌های دیابتی متعاقب تزریق آلوکسان، میزان تری‌گلیسرید نیز افزایش یافت که مشابه یافته‌های Tan Bk و Zhang XF و نشان دهنده نقش انسولین در تنظیم متابولیسم لیپید هاست [9]. عصاره هیدروالکی برگ عناب مطابق با یافته‌های Amarlaj و Ignacimuthu باعث کاهش تری‌گلیسرید گردید [10]. کاهش چشمگیر در میزان تری‌گلیسرید توسط عصاره هیدروالکی برگ عناب را می‌توان بدین صورت توجیه نمود: با بهبود کنترل گلیسمیک و کاهش گلوکز خون توسط عصاره زنجبیل، مصرف شدن گلوکز بجای چربی‌ها برای تولید انرژی، افزایش یافته و استیل‌کوآنزیم A حاصل از اسید پیرویک بجای این که وارد مرحله سنتزی تری‌گلیسریدها گردد، وارد چرخه کربس شده و سبب متابولیسم نهایی گلوکز می‌گردد [9].

با کاهش تری‌گلیسرید توسط برگ عناب، میزان VLDL نیز مطابق یافته‌های Amarlaj و Ignacimuthu بطور معنی‌داری کم می‌شود. در این رابطه باید گفت افزایش تری‌گلیسرید داخل سلولی، سبب افزایش سنتز VLDL می‌گردد. از آنجا که میزان تری‌گلیسرید توسط عصاره نامبرده بطور چشمگیری کاهش یافت، در نتیجه باید انتظار داشت که سنتز VLDL نیز کم شود.

افزایش غلظت پلاسمایی کلسترول بدنال تزریق آلوکسان مطابق با نتایج بررسی‌های Moorthy, Yadaw, Baquer می‌باشد [11]. تزریق عصاره میزان کلسترول را کاهش داد که این نتیجه مطابق یافته‌های Amarlaj و Ignacimuthu

است [10 و 12]. با دیابتی شدن رت‌ها میزان LDL افزایش و میزان HDL کاهش می‌یابد که مطابق نتایج Abou-Seif MA, Ishla, Bhartnagar, Winocour, Durrington و Yusef AA می‌باشد. [13 و 14]. عصاره هیدروالکی برگ عناب توانست میزان LDL را کاهش و HDL را افزایش دهد. با توجه به این که VLDL به طور غیر مستقیم در تشکیل ذرات LDL دخالت می‌کند، لذا افزایش میزان VLDL پلاسما منجر به افزایش LDL پلاسما می‌گردد. از آنجا که عصاره نامبرده سبب کاهش چشمگیر VLDL شد، لذا انتظار می‌رود که میزان LDL نیز کاهش یابد. با توجه به این که غلظت HDL پلاسما با تری‌گلیسرید رابطه عکس دارد و با در نظر گرفتن این که برگ عناب توانست میزان تری‌گلیسرید را کاهش دهد، لذا باید انتظار داشت که با کاهش میزان تری‌گلیسرید، HDL افزایش یابد. در ضمن با بهبود مسیر متابولیسمی گلوکز، متابولیسم پروتئین‌ها نیز بجای گرایش به سمت اثرات کاتابولیک، مسیرهای آنابولیک را خواهند پیمود که در نتیجه آن، سنتز پروتئین‌هایی نظیر Apo-A1 که ۷۰٪ ساختمان HDL را می‌سازند، افزایش می‌یابد که به نوبه خود منجر به افزایش غلظت HDL در رت‌ها می‌گردد [15 و 16].

## نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌ها مشخص می‌شود که برگ عناب می‌تواند به عنوان دارویی برای کاهش قند و چربی خون در افراد دیابتی استفاده شود. در ضمن با توجه به این که کاهش HDL در افراد دیابتی یک عامل خطر برای بیماری‌های قلبی و عروقی است و هر  $1 \text{ mmol/lit}$  کاهش در میزان HDL خطر بیماری‌های قلبی را  $1/5$  برابر افزایش می‌دهد [17]، پس شاید بتوان گفت که مصرف عصاره مذکور می‌تواند خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی را کاهش دهد که مسلماً نیاز به تحقیقات بیشتری خواهد بود.

## پیشنهاد‌های تحقیقاتی

۱- سنجش میزان هورمون انسولین قبل و بعد از تزریق عصاره برگ عناب.

۴- بررسی دقیق متابولیسم لیپیدها و پروتئین ها در شرایط دیابت قبل و بعد از تزریق عصاره.

۵- بررسی های بافتی لوزالمعده، پیش و پس از تزریق آلوکسان منوهیدرات، و پس از تزریق عصاره (عدم بررسی بافتی پانکراس یکی از نقاط ضعف کار بوده است).

۲- بررسی تغییرات گلوکونئوزنز و گلیکوژنولیز کبدی قبل و بعد از تزریق عصاره مذکور.

۳- بررسی میزان و فعالیت آنزیم های لیپوپروتئین لیپاز و لیپاز حساس به هورمون قبل و بعد از تزریق عصاره.

## مآخذ

- Jodeph F.smith. Antidiabetic drugs , *Medical library* 2003; 5 : 5-6.
۲. فیلیپ بارنت ، وگلن برونستین ، دیابت قندی - مبانی طب داخلی سسیل . دکتر سیامک ملکی ( ویراستار) بیماری های متابولیک ، غدد بهداشت زنان - ویرایش ۵ تهران انتشارات ارجمند ۱۳۸۲؛ صفحه ۱۰۳.
- Hussain Z,Waheed A , Qureshi RA , Burdi dk verspohl EJ , Kan N , et al , The effect of medical plant's on Islamabad and murree rejoin of Pakistan on insulin secretion from INS-1 cell's *Phytother Res* 2004; 18(1) : 73-77.
- Sy GY , Cisse A,Nongonierma RB , Sarr M , Mbodj NA , Faye B , Hypoglycemic and antidiabetic activity of acetonec extract of *Veronia clorata* leaves in normoglycemic and alloxan - induced diabetic rats . *J Ethnopharmacol* 2005; 98 (1-2):171-175.
- Gondwe M,Kamadyaapa DR . T ufts AM , C huturgwoon AA , Ojewole JA, Musabayane CT.Effects of persea Americana Mill (Lauracea)Avocado ethanolic leaf extract on blood glucose and kidney function in STZ-induced diabetic rats and on kidney cell lines of the proximal and distal tubules .2008; 30(1):25-35.
- Soto C, del Razo LM, Neri L. Alloxan decreases intracellular potassium content of the isolated frog skin epithelium . *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2001; 130(1): 19-27.
- Byung-Hyun Park,Jin-Woo Park.The protective effect of Amomum xanthides extracts against alloxan-induced diabetic rats through the suppression of NF  $\kappa$ B activation. *Experimental and Medicine* 2001;33: 64-68.
- Aydin Erenmemisoglu,Fahrettin Kelestimur , Huluci Koker A,Huseyin Ustun,Yal cin Tekol, Muzaffar Ustadal,Hypoglycemic effect of *Ziziphus jujube* leaves .*J Pharm Phamacol* 1994; 47:72-4.
- Zhang X F , Tan B K H , Effects of an ethanolic extract of *Gynura procumbens* on serum glucose,cholesteron and triglyceride levels in normal and streptozotocin- induced diabetic rats. *Singapore Med J* 2003;41(1) : 1-6.
- Ignacimuthu S,Amarlag T,Effect of leaf of *Ziziphus jujube* on diabetic rats. *Indian journal of Pharmacology* 1998; 30:107-108.
- Yadav UC.Moorthy K, Baquer NZ. Effects of sodium-orthovanadate and *Trigonella foenum-graecum* seeds on hepatic and renal lipogenic enzymes and lipid profile during alloxan diabetes. *J Biosci* 2004; 29(1): 81-91.
- Ashok K.Tiwari & J.Madhusudana Rao.Diabetes mellitus and Multiple therapeutic approach of phytochemicals.present status and future prospects. *Current science*.2002 ; 83(1):30-38.
- Winocour PH, Durrington PN, Bhatnagar D, Ishola M, Arrol S, Mackness M, Abnormalities of VLDL, IDL and LDL characterize insulin dependent diabetes mellitus. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992;12:920-928.
- Abou-Seif MA,Yussef AA,. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clin Chem Acta* 2004; 346(2):161-170.
۱۵. نقش ، نوشین • بررسی ارتباط لیپیدها و لیپوپروتئین های پلاسما با منیزیم درون و برون سلولی در رت های دیابتی شده، پایان نامه کارشناسی ارشد ، دانشکده علوم ، دانشگاه اصفهان ۱۳۷۸-۱۳۷۹
- Georg P, Ludvic B, Lipids and diabetes. *J clin Basic CXardio l*2000; 3:159-162 .
- Peter P.Toth, The good cholesterol. High-Density lipoprotein.American heart association 2005; 111: e89-e91.

