

## اثر مصرف خوراکی بخش هوایی گیاه قره قاط سیاه بر میزان گلوکز و لیپیدهای خون در موش صحرایی دیابتی

مهرداد روغنی\*، توراندخت بلوچ نژاد مجرد<sup>۱</sup>، ثمانه طاهری<sup>۲</sup>

### چکیده

**مقدمه:** کاهش سطح گلوکز و لیپیدهای سرم در بیماران دیابتی با استفاده از گیاهان دارویی از اهمیت زیادی برخوردار است. در بررسی حاضر اثر مصرف خوراکی قره قاط بر میزان گلوکز و لیپیدهای سرم موش صحرایی دیابتی مورد بررسی قرار گرفت.

**روش‌ها:** موش‌های صحرایی ماده به چهار گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با قره قاط، دیابتی و دیابتی تحت درمان با قره قاط تقسیم شدند. دو گروه تحت تیمار با قره قاط، پودر گیاه مخلوط شده با غذای استاندارد موش (۶/۲۵٪) را به مدت ۴ هفته دریافت نمودند. میزان گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول LDL و HDL سرم قبل از بررسی و در هفته های دوم و چهارم پس از بررسی تعیین گردید.

**یافته‌ها:** میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی افزایش معنی داری را در هفته چهارم در مقایسه با هفته قبل از آزمایش نشان داد ( $P < 0/001$ ) و در گروه دیابتی تحت درمان با قره قاط کاهش معنی دار در مقایسه با گروه دیابتی مشاهده شد ( $P < 0/01$ ). به علاوه سطح تری گلیسرید در هفته چهارم در گروه دیابتی تحت درمان در مقایسه با گروه دیابتی بطور معنی دار پایین تر بود ( $P < 0/05$ ). از طرف دیگر در خصوص کلسترول تام، کلسترول HDL و LDL، تغییر معنی دار در مقایسه با گروه دیابتی مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** مصرف خوراکی بخش هوایی قره قاط در مدل تجربی دیابت قندی دارای اثر هیپوگلیسمیک بوده و موجب تغییر سودمند در مورد تری گلیسرید سرم می گردد.

**واژگان کلیدی:** قره قاط، گلوکز، لیپید، دیابت قندی، موش صحرایی

۱- گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۳- دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

\* **نشانی:** تهران، بلوار کشاورز، خیابان شهید عبدالله زاده (دهکده)، دانشکده پزشکی شاهد، گروه فیزیولوژی، دکتر مهرداد روغنی، صندوق پستی: ۷۴۳۵-۱۴۱۵۵؛ تلفن: ۸۸۹۶۴۷۹۲ داخلی ۲۳۳؛ نامبر: ۸۸۹۶۶۳۱۰؛ پست الکترونیک: mehjour@yahoo.com

## مقدمه

دیابت قندی از نظر بالینی یکی از مهمترین عوامل خطر برای برخی اختلالات نظیر نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماری‌های قلبی عروقی محسوب می‌شود که بر اساس پیش بینی به عمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت [۱]. کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری با عوارض متابولیکی حاد و مزمن همراه می‌باشد [۲]. هر چند که در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای حالت دیابت قندی استفاده از انسولین و داروهای هیپوگلیسمیک می‌باشد، ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعدد نظیر افزایش ذخایر چربی، تحلیل رفتن بافت چربی در محل تزریق و بروز شوک هیپوگلیسمیک بوده و در دراز مدت بر روندهای ایجاد عوارض ناتوان کننده دیابت تأثیر ندارند. با توجه به افزایش دانش بشری در مورد هتروژنسیته این بیماری، نیاز برای یافتن ترکیبات مؤثر در درمان دیابت با عوارض جانبی کمتر احساس می‌گردد [۳]. گیاهان دارویی و مشتقات آنها اگر چه از دیر باز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده اند، ولی در مورد اثر بخشی قطعی بسیاری از آنها تا کنون شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نمی‌شود [۴]. در این خصوص، گیاه قره قاط یک گیاه دارویی با خواص ضد اسهال، جمع کننده رادیکال‌های آزاد، محافظ سلول در برابر آسیب‌های شیمیایی شامل سموم محیطی، کاهش دادن پراکسیداسیون لیپیدی و محافظت کبد در برابر انواع استرس‌ها می‌باشد که علت اصلی آن سطح بالای مواد آنتی اکسیدانت موجود در این گیاه می‌باشد [۵-۸]. از طرف دیگر بر اساس منابع طب سنتی، دم کرده برگ و میوه برای بیماری قند و فشار خون و تورم کولون و رفع اسهال مفید است. برگ آن نیز در دفع ناراحتی مخاطی مثانه و مجاری ادراری مفید است [۹، ۱۰]. با توجه به نقش استرس اکسیداتیو و تغییرات آنزیمی در بروز برخی تغییرات بیوشیمیایی و بافتی نامطلوب ناشی از دیابت بویژه نوع ۱ [۱، ۲]، لذا در این تحقیق اثر هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک تجویز خوراکی بخش هوایی قره قاط در مدل تجربی دیابت قندی القا شده بر اثر استریتوزوتوسین

به مدت ۴ هفته در موشهای صحرایی ماده بررسی قرار گرفت.

## روش‌ها

**حیوانات:** در این مطالعه تحقیقاتی از نوع تجربی از ۳۶ راس موش صحرایی ماده سفید نژاد ویستار با وزن  $7/5 \pm$  ۲۱۳ گرم استفاده شد. تمام حیوان‌ها در دمای ۲۱-۲۳ درجه سانتی گراد در گروه‌های ۳ تا ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوان‌ها آزادانه به آب لوله کشی و غذای مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس، کرج) و یا غذای مخلوط شده با پودر بخش هوایی قره قاط به نسبت ۱/۱۶ به مدت ۴ هفته دسترسی داشتند. موش‌ها به طور تصادفی به چهار گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با قره قاط، دیابتی، و دیابتی تحت تیمار با قره قاط تقسیم شدند.

**تهیه غذای موش حاوی گیاه:** برای تهیه غذای خاص حاوی گیاه، پس از تهیه (بازار محلی، تهران) و تأیید علمی بر اساس مشخصات ریخت شناسی توسط بخش گیاه شناسی دانشکده علوم دانشگاه شهید بهشتی، پودر بدست آمده از آسیاب نمودن با یک نسبت وزنی ۱/۱۶ با غذای پودر شده و استاندارد موش مخلوط و مجدداً غذای موش در محل دانشکده پزشکی (دانشگاه شاهد) توسط دستگاه غذا ساز تولید گردید [۱۱].

**روش کار:** در این بررسی از آن دسته موش‌های صحرایی ماده استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه داری میزان گلوکز سرم آنها کمتر از  $250 \text{ mg/dl}$  بود [۱۲]. در این خصوص از شبکه رترواوبیتال و لوله موئینه برای خونگیری استفاده شد. برای کاهش دادن درد، در این مرحله موش‌ها توسط اتر بیهوش شدند. برای دیابتی نمودن موش‌ها از داروی استریتوزوتوسین (STZ) به صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان  $60 \text{ mg/kg}$  حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد استفاده شد. اندازه‌گیری میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (زیست شیمی) قبل از انجام کار و در طی هفته‌های ۲ و ۴ پس از بررسی به انجام رسید. همچنین مقدار کلسترول تام، تری‌گلیسرید، و HDL کلسترول توسط کیت‌های مربوطه (زیست شیمی،

یک کاهش معنی دار در مقایسه با هفته قبل بررسی ( $P < 0/05$ ) مشاهده گردید. از طرف دیگر، تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت درمان با قره قاط در حد معنی دار نبود، هرچند که میزان وزن در گروه دیابتی تحت تیمار بیشتر از گروه دیابتی تیمار نشده بود. از سوی دیگر، تیمار گروه کنترل با گیاه تغییر معنی دار در مقایسه با گروه کنترل از این نظر ایجاد نمود (جدول ۱).

**میزان گلوکز سرم:** از نظر میزان گلوکز سرم مشخص شد که در هفته قبل از بررسی تفاوتی معنی دار بین گروه‌ها یافت نمی‌شود، در هفته های ۲ و ۴ میزان گلوکز سرم در دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار با قره قاط در حد معنی دار ( $P > 0/001$  و  $P > 0/005$ ) بیشتر از گروه کنترل

تهران) و بر اساس دستورالعمل مربوطه مورد اندازه گیری قرار گرفت. در پایان، مقدار کلسترول LDL توسط فرمول Friedewald تعیین گردید [۱۳].

از نظر آماری، تمامی نتایج بصورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد (SEM) بیان گردید. پس از مشخص نمودن توزیع داده ها، برای مقایسه نتایج هر پارامتر در هر یک از گروه‌ها قبل و بعد از بررسی از آزمون Repeated measure ANOVA و Student's paired t-test و برای مقایسه گروه‌ها با هم در هر یک از پیوندهای زمانی از آزمون One-way ANOVA و Tukey's Post-hoc test استفاده گردید. بعلاوه سطح معنی دار  $P < 0/05$  برای تمامی آنالیزها در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

**وزن حیوانات:** در این خصوص، در دو گروه دیابتی و غیر دیابتی تحت تیمار با بخش هوایی قره قاط در هفته چهارم

جدول ۱- اثر تجویز خوراکی بخش هوایی قره قاط بر وزن موش های صحرائی کنترل و دیابتی

وزن بدن (گرم)			
گروه	هفته قبل از بررسی	هفته ۲	هفته ۴
کنترل	۱۹۶/۲ $\pm$ ۶/۹	۱۹۵/۵ $\pm$ ۵/۷	۲۰۳/۴ $\pm$ ۷/۲
کنترل + قره قاط	۲۰۳/۴ $\pm$ ۷/۱	۲۰۱/۷ $\pm$ ۶/۸	۱۹۷/۴ $\pm$ ۵/۱
دیابتی	۲۰۵/۱ $\pm$ ۸/۷	۱۷۹/۱ $\pm$ ۷/۳*	۱۷۱/۳ $\pm$ ۶/۸**
دیابتی + قره قاط	۱۹۸/۲ $\pm$ ۵/۸	۱۹۰/۴ $\pm$ ۵/۴	۱۷۸/۵ $\pm$ ۶/۵*

\*  $P < 0/05$ ، \*\*  $P < 0/01$  (در مقایسه با قبل بررسی) (ANOVA با اندازه گیری مکرر). نتایج

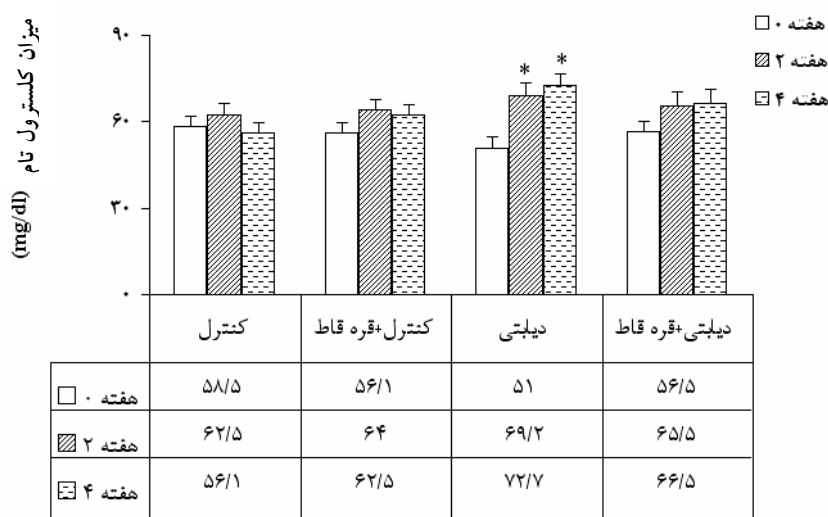
بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ( $n=8$ ) بیان شده است.

جدول ۲- اثر تجویز خوراکی بخش هوایی قره قاط بر گلوکز سرم در موش های صحرائی کنترل و دیابتی

میزان گلوکز سرم (میلی گرم بر دسی لیتر)			
گروه	هفته قبل از بررسی	هفته ۲	هفته ۴
کنترل	۱۳۴/۱ $\pm$ ۶/۴	۱۴۷/۱ $\pm$ ۷/۲	۱۴۵/۳ $\pm$ ۵/۶
کنترل + قره قاط	۱۴۷/۱ $\pm$ ۵/۹	۱۲۸/۲ $\pm$ ۶/۶	۱۲۵/۴ $\pm$ ۶/۵
دیابتی	۱۲۹/۶ $\pm$ ۷/۵	۳۹۸/۷ $\pm$ ۱۰/۳**	۴۰۴/۳ $\pm$ ۱۱/۷**
دیابتی + قره قاط	۱۴۱/۳ $\pm$ ۶/۹	۲۷۸/۶ $\pm$ ۱۱/۵*	۴۰۴/۳ $\pm$ ۱۲/۴*

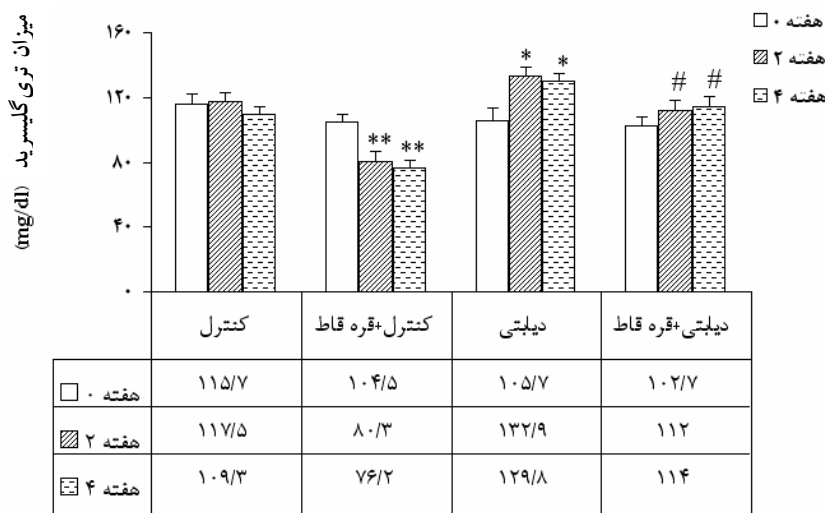
\*  $P < 0/005$ ، \*\*  $P < 0/001$  (در مقایسه با گروه کنترل در همان هفته) (ANOVA یکطرفه). نتایج بصورت

میانگین  $\pm$  انحراف معیار ( $n=8$ ) بیان شده است.



نمودار ۱- اثر تجویز خوراکی و مزمن بخش هوایی قره قاط به مدت ۲ و ۴ هفته بر میزان کلسترول تام سرم را در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین

\* $P < 0.05$  (در مقایسه با هفته قبل از بررسی) (ANOVA با اندازه گیری مکرر). نتایج بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ( $n=8$ ) بیان شده است.



نمودار ۲- اثر تجویز خوراکی و مزمن بخش هوایی قره قاط به مدت ۲ و ۴ هفته بر میزان تری گلیسیرید سرم را در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین

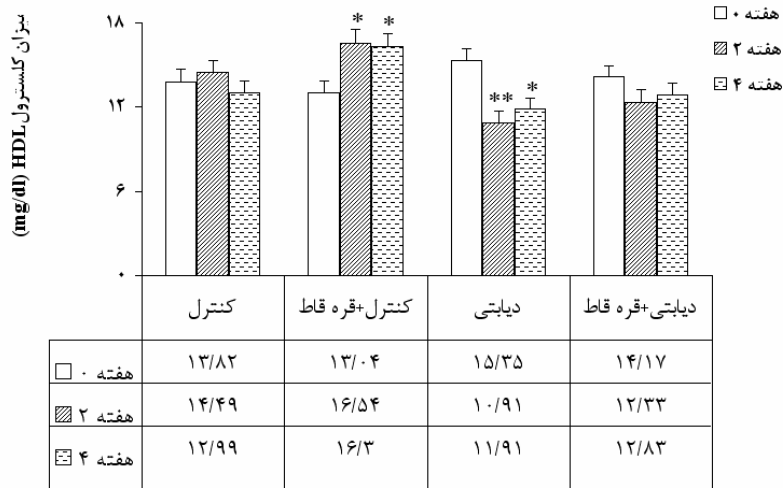
\* $P < 0.05$ ، \*\* $P < 0.01$  (در مقایسه با هفته قبل از بررسی) و # $P < 0.05$  (در مقایسه با گروه دیابتی در همان هفته) (ANOVA با اندازه گیری مکرر). نتایج بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ( $n=8$ ) بیان شده است.

میزان کلسترول تام سرم: در این خصوص، در موش‌های دیابتی درمان نشده، افزایش معنی‌دار سطح کلسترول در هفته‌های ۲ و ۴ پس از بررسی در مقایسه با هفته قبل از بررسی مشاهده گردید ( $P < 0.05$ ). به علاوه سطح کلسترول تام در گروه دیابتی تحت تیمار در همین هفته‌ها تغییر معنی‌دار در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده نشان نداد. از طرف دیگر، تجویز این گیاه در مورد گروه کنترل تغییر

بود هر چند که در گروه دیابتی تحت درمان میزان گلوکز سرم بطور معنی‌دار در هفته‌های ۲ و ۴ کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود ( $P < 0.01$ ). به علاوه گروه کنترل تحت تیمار تفاوت معنی‌دار را در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد هر چند که میزان گلوکز در گروه کنترل تحت درمان به میزان مختصر کمتر بود (جدول ۲).

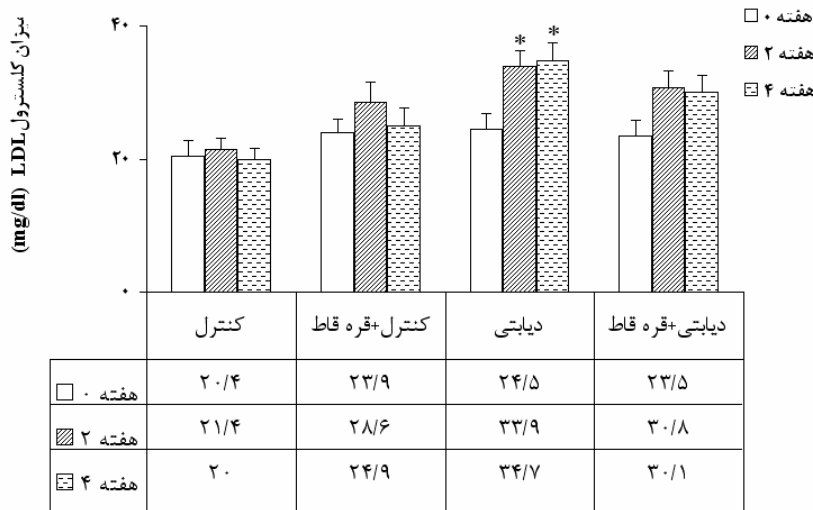
همین هفته ها در حد معنی دار بود ( $P < 0/05$ ). همچنین، گروه کنترل تحت تیمار نیز کاهش معنی دار را در مقایسه با گروه کنترل در همین دوره های زمانی نشان داد ( $P < 0/01$ ) (نمودار ۲).

معنی دار در مقایسه با هفته قبل از بررسی ایجاد نمود (نمودار ۱). میزان تری گلیسرید سرم: گروه دیابتی درمان نشده یک افزایش معنی دار را در مقایسه با هفته قبل از بررسی در هفته های ۲ و ۴ نشان داد ( $P < 0/05$ ). از طرف دیگر، تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار در



نمودار ۳- اثر تجویز خوراکی و مزمن بخش هوایی قره قاط به مدت ۲ و ۴ هفته بر میزان کلسترول HDL سرم را در موش های صحرایی کنترل و دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین

$P < 0/05$  \*\*  $P < 0/01$  (در مقایسه با هفته قبل از بررسی) (ANOVA با اندازه گیری مکرر). نتایج بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ( $n = 6-7$ ) بیان شده است.



نمودار ۴- اثر تجویز خوراکی و مزمن بخش هوایی قره قاط به مدت ۲ و ۴ هفته بر میزان کلسترول LDL سرم را در موش های صحرایی کنترل و دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین

$P < 0/05$  \* (در مقایسه با هفته قبل از بررسی) (ANOVA با اندازه گیری مکرر). نتایج بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ( $n = 6-7$ ) بیان شده است.

میزان کلسترول HDL و LDL: در این ارتباط مشخص گردید که میزان کلسترول در موش‌های دیابتی در مقایسه با هفته قبل بررسی بطور معنی دار کاهش یافته ( $P < 0/01$ ) و ( $P < 0/05$ ) و درمان موش‌های دیابتی با قره قاط تغییر معنی دار این پارامتر در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده ایجاد نمی نماید (نمودار ۳). در همین خصوص تجویز گیاه به حیوانات گروه کنترل موجب افزایش معنی دار این پارامتر در مقایسه با گروه کنترل گردید ( $P < 0/05$ ). بعلاوه از نظر تغییرات کلسترول LDL مشخص شد که حالت دیابت در هفته های ۲ و ۴ موجب افزایش معنی دار این پارامتر در مقایسه با هفته قبل بررسی گردیده ( $P < 0/05$ ) و تیمار موش‌های دیابتی با گیاه موجب کاهش معنی دار این پارامتر در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده نمی گردد (نمودار ۴).

## بحث

نتایج بررسی حاضر نشان داد که تجویز درازمدت بخش هوایی قره قاط به موش‌های دیابتی دارای اثر هیپوگلیسمیک در حد متوسط و معنی دار بوده، سطح تری گلیسرید در هفته ۴ در گروه دیابتی تحت درمان با این گیاه در مقایسه با گروه دیابتی بطور معنی دار پایین تر بود، سطح کلسترول سرم در گروه دیابتی تحت درمان در هفته ۴ در مقایسه با گروه دیابتی تغییر معنی دار نشان نداد، و میزان کلسترول HDL و LDL در گروه دیابتی تحت تیمار در هفته ۴ تفاوت معنی دار و مطلوب در مقایسه با گروه دیابتی نشان نداد. بعلاوه تجویز گیاه به حیوانات گروه کنترل موجب افزایش مطلوب و معنی دار سطح کلسترول HDL و کاهش معنی دار تری گلیسرید گردید.

بر اساس یافته های قبلی، حالت دیابت قندی القا شده توسط استرپتوزوتوسین در موش صحرایی با تغییرات بارز و نامطلوب در سطح لیپیدها و لیوپروتئین های پلاسما همراه می باشد که در این ارتباط برخی بافت‌های بدن به ویژه کبد از نظر جذب اسیدهای چرب آزاد خون، اکسیداسیون و تبدیل متابولیک آنها به سایر مواد، افزایش سنتز کلسترول و فسفولیپیدها و ترشح برخی انواع لیوپروتئین‌ها بداخل خون نقش مهمی به انجام می رسانند

[۱۴،۱۵]. بعلاوه، افزایش سطح تری گلیسرید و کلسترول سرم در موش‌های دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین گزارش شده است که این در بررسی حاضر نیز بدست آمد [۱۴]. از طرف دیگر، در موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط آلوکسان یا استرپتوزوتوسین افزایش سطح کلوکز خون می تواند بطور غیر مستقیم موجب افزایش سطح کلسترول، تری گلیسرید، LDL، و VLDL سرم و کاهش سطح HDL منجر شود [۱۵] که این خود تا حدودی توجیه کننده تغییرات نامطلوب سطح چربی‌های سرم در موش‌های دیابتی شده در این تحقیق می باشد.

در خصوص اثرات سودمند مصرف خوراکی و دراز مدت بخش هوایی قره قاط قبلاً مشخص شده است که این گیاه اثرات حفاظتی بر بافت های بدن اعمال نموده و در جهت کاهش استرس اکسیداتیو [۵،۶] عمل می نماید که خود این در دیابت قندی افزایش می یابد و بخشی از تغییرات بیوشیمیایی خون را بوجود می آورد [۱،۲]. بعلاوه مواد موثره این گیاه از جمله آنتوسیانین‌ها قادر به القای تغییرات متابولیک مطلوب مرتبط با آنزیم‌های کبدی در جهت اصلاح تغییرات نامطلوب سطح گلوکز و چربی‌های خون می باشد [۵] که این تا حدودی می تواند کاهش سطح تری گلیسرید در گروه دیابتی در موش‌های دیابتی را توجیه کند. با توجه به این موضوع که دیابت قندی با تشدید روند استرس اکسیداتیو همراه بوده و بخشی از تغییرات بیوشیمیایی خون در دیابت قندی بویژه در دیابت وابسته به انسولین از این طریق توجیه می گردد [۱۴]، و گیاه قره قاط به علت سطح بالای مواد آنتی‌اکسیدانت از جمله آنتوسیانین‌ها دارای خاصیت کاهش دهندگی استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن می باشند، این خود می تواند بخشی از تغییرات مطلوب در خصوص گلوکز و تری گلیسرید در موش‌های دیابتی ایجاد کرده باشد [۵]. بعلاوه با توجه به این که در مدل تجربی دیابت القا شده توسط استرپتوزوتوسین و در جامعه انسانی مبتلا به دیابت نوع ۱ آنزیم لیوپروتئین لیپاز کاهش فعالیت می یابد مواد موثره گیاه می توانند از طریق اثرگذاری بر این سیستم فعالیت آنزیم را به سمت حد طبیعی برگشت دهند [۱۶،۱۷] که این می تواند کاهش

تغییر مطلوب و سودمند در سطح تری گلیسیرید سرم خون می گردد. بعلاوه، انجام تحقیقات بیشتر جهت مشخص نمودن سازوکار اثر این گیاه و مواد مؤثره آن در دو حالت نرمال و دیابتی در ارتباط با پارامترهای بیوشیمیایی خون پیشنهاد می گردد.

### سپاسگزاری

بودجه تحقیقاتی پژوهش حاضر از محل اعتبار پژوهشی معاونت پژوهشی دانشگاه شاهد (تهران) در سال ۱۳۸۵ تأمین شده است که بدین وسیله تشکر می گردد. ضمناً نویسندگان مقاله مراتب تشکر وافر خود را از سرکار خانم فریبا انصاری کارشناس گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد در کمک به انجام آزمایشها اعلام می دارند.

سطح تری گلیسیرید در بررسی حاضر را تا حدودی توجیه کند. در خصوص اثر هیپوگلیسمیک گیاه نیز این فرضیه می تواند مطرح باشد که مواد مؤثره گیاه فعالیت آنزیم کبدی گلوکز ۶ فسفاتاز را که در مدل تجربی دیابت افزایش می یابد [۱۶] را به سمت حد طبیعی کاهش دهد. همچنین نتایج تحقیقات قبلی نشان داده است که پلی ساکاریدها، فلاونوئیدها، گلیکوپروتئین و پلی پتیدها، استروئیدها، آلكالوئیدها، و پکتین موجود در گیاهان دارویی می توانند خاصیت هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک احتمالی برخی از گیاهان مورد استفاده در درمان دیابت از جمله بخش هوایی قره قاط را از نظر جلوگیری از تغییرات بیوشیمیایی خون بخوبی توجیه کنند [۱۸]. بطور خلاصه، نتایج این پژوهش نشان داد که تجویز خوراکی بخش هوایی قره قاط در مدل تجربی دیابت قندی در موش صحرایی دارای اثر هیپوگلیسمیک بوده و موجب

### مآخذ

1. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit* 2006;12:RA130-47.
2. Wandell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care* 2005;23:68-74.
3. Suji G, Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: an overview. *Cell Mol Biol* 2003; 49: 635-9.
4. Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 217-226.
5. Milbury PE, Graf B, Curran-Celentano JM, Blumberg J. Bilberry (Vaccinium myrtillus) anthocyanins modulate heme oxygenase-1 and glutathione S-transferase-pi expression in ARPE-19 cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 2343-9.
6. Yao Y, Vieira A. Protective activities of Vaccinium antioxidants with potential relevance to mitochondrial dysfunction and neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2007; 28: 93-100.
7. Ichyanagi T, Shida Y, Rahman MM, Hatano Y, Konishi T. Bioavailability and tissue distribution of anthocyanins in bilberry (Vaccinium myrtillus L.) extract in rats. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 6578-87.
8. Ramirez MR, Izquierdo I, do Carmo Bassols Raseira M, Zuanazzi JA, Barros D, Henriques AT. Effect of lyophilised Vaccinium berries on memory, anxiety and locomotion in adult rats *Pharmacol Res* 2005; 52: 457-62.
9. ابوعلی سینا شیخ الرئیس. قانون در طب، ترجمه شرفکندی ع. انتشارات سروش. ۱۳۶۷؛ جلد ۲: ص ۹۱-۷.
۱۰. میر حیدر ح- معارف گیاهی: کاربرد گیاهان در پیشگیری و درمان بیماریها. دفتر نشر فرهنگ اسلامی. ۱۳۷۵؛ جلد ۱: ص ۱۳۱-۱۳۵.
11. Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin diabetic mice. *Acta Diabetologica Latina* 1989;26:51-5.
12. Nitta A, Murai R, Suzuki N, Ito H, Nomoto H, Katoh G, et al. Diabetic neuropathies in brain are induced by deficiency of BDNF. *Neurotoxicol Teratol* 2002;24:695-701.
13. Anandh Babu PV, Sabitha KE, Shyamaladevi CS. Green tea extract impedes dyslipidaemia and development of cardiac dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 1184-9.
14. Choi JS, Yokozawa T, Oura H. Improvement of hyperglycemia and hyperlipemia in streptozotocin-diabetic rats by a methanolic extract of Prunus daidiana stems and its main

- component, prunin. *Planta Medica* 1991; 57: 208-211.
15. Yanardag R, Bolkent S, Ozsoy-Sacan O, Karabulut-Bulan O. The effect of chard (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*) extract on the kidney tissue, serum urea, and creatinine levels of diabetic rats. *Phytotherapy Res* 2002; 16: 758-761.
  16. Pushparaj PN, Low HK, Manikandan J, Tan BK, Tan CH. Anti-diabetic effects of *Cichorium intybus* in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2007; 111: 430-4.
  17. Valcheva-Kuzmanova S, Kuzmanov K, Tancheva S, Belcheva A. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Aronia melanocarpa* fruit juice in streptozotocin-induced diabetic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007; 29: 101-5.
  18. Hikino H, Kobayashi M, Suzuki Y, Konno C. Mechanisms of hypoglycemic activity of aconitan A, a glycan from *Acanthium carmichaeli* roots. *J Ethnopharmacol* 1989; 25: 295-304.