

Comparison of *J. regia* Shell Extract and Glibenclamide on Biochemical Blood Parameters in Alloxan-Induced Diabetic Rats

R. Mirbadalzade¹, Z. Shirdel^{2*}

1, Faculty of science, Biology Department, Department of Payam-e-Noor University.I.R. of Iran
2, M.Sc. of physiology, Biology Department, Department of Payame Noor University .I.R. of Iran
(Received: Aug. 21, 2012; Accepted: Jun. 17, 2013)

مقایسه اثر عصاره هیدروالکلی پوست سبز گردو با داروی گلی بن کلامید بر پارامترهای بیوشیمیایی خون در رت‌های دیابتیک با آلوکسان

رویا میر بدل زاده^۱، زهرا شیردل^{۲*}

۱. هیئت علمی علوم پایه، گروه زیست‌شناسی دانشگاه پیام نور، ایران
۲. کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، ایران
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۵/۳۱، تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۴/۱۷)

Abstract

Juglon is the most available flavonoid in walnut green skin and its antidiabetic effects has attracted researchers in the recent years. The aim of this study is to investigation of *J.regia* husk hydroalcoholic extract on biochemical blood parameters in diabetic rats. In present study, 40 male rats divided in 4 groups. 1 (normal saline) was treated by saline. 2 (control) was treated by alloxan monohydrate. 3 (extract) included diabetic rats that received hydro-alcoholic extract of *J.regia*. 4 (glibenclamide) included diabetic rats that received glibenclamide. The results showed significant reduction of glucose- triglyceride and LDL levels in group 3 in comparison with group 2 ($P<0.001$). The extract also could increase HDL levels significantly compared with group 2 ($P<0.001$). According to the results of the present study, the extract of walnut green skin has a certain antidiabetic effect and reduces the blood glucose, lipoproteins TG, LDL, and increases the blood HDL. However to determine the exact mechanism needs to be broader studies.

Keywords: *J. regia* hydroalcoholic extract, Diabetes mellitus, Glibenclamide, Rat.

چکیده

ژوگلون مهم‌ترین فلاونوئید موجود در پوست سبز گردوست که اثر ضد دیابتی آن در سال‌های اخیر توجه محققان را به خود جلب کرده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات عصاره پوست گردو بر پارامترهای بیوشیمیایی خون در رت‌های دیابتی است. در این مطالعه، تعداد ۴۰ رت نر به ۴ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند: ۱- نرمالین سالین (تزریق سرم فیزیولوژی)، ۲- کنترل (تزریق آلوکسان منوهیدرات)، ۳- تیمار (تزریق آلوکسان و سپس عصاره) ۴- گلی بن کلامید (تزریق آلوکسان و سپس گلی بن کلامید). تمام تزریقات به شکل داخل صفاقی و با حجم تزریق ۱۰۰ ml/kg صورت گرفتند. نتایج تحقیق نشان داد عصاره توانسته میزان سرمی گلوکز، تری گلیسرید، و LDL را در رت‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری ($p<0/001$) کاهش دهد. در ضمن پوست سبز گردو توانست به اندازه گلی بن کلامید HDL خون را در رت‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل ($p<0/001$) افزایش دهد. با توجه به نتایج مطالعه حاضر عصاره پوست سبز گردو از اثرات آنتی دیابتیک مشخصی برخوردار بوده و سبب کاهش گلوکز، TG و LDL و افزایش HDL خون می‌شود. با این حال جهت تعیین مکانیسم دقیق آن نیاز به مطالعات گسترده‌تری می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: عصاره هیدروالکلی پوست سبز گردو، دیابت شیرین، گلی بن کلامید، رت.

مقدمه

دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های دستگاه غدد درون‌ریز بدن محسوب می‌شود که عوارض آن افزایش قند خون، اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است. این بیماری یکی از تهدیدهای اصلی برای بشر در قرن ۲۱ است و یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمنی است که غدد درون‌ریز را گرفتار می‌کند و بر اساس پیش‌بینی به عمل آمده شیوع آن در جامعه انسانی در حال افزایش است. در سال ۱۹۹۷ تعداد مبتلایان در سراسر جهان ۱۲۴ میلیون نفر تخمین زده شده بود اما سازمان جهانی سلامت پیش‌بینی کرده است که این رقم تا پایان سال ۲۰۲۵ به ۳۳۳ میلیون نفر برسد که اگر مداخله موثری صورت نگیرد این رقم در نسل بعدی به بیش از ۵۰۰ میلیون نفر خواهد رسید (Williams et al., 2000). با توجه به عوارض متعدد و خطرناکی که این بیماری در افراد دیابتی ایجاد می‌نماید، بررسی راه‌های درمان، تخفیف و پیشگیری از آن لازم است. هرچند که در حال حاضر درمان اصلی و موثر برای دیابت قندی استفاده از انسولین و داروهای هیپوگلیسمیک می‌باشد، ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعدد نیز می‌باشند. گیاهان دارویی و مشتقات آنها اگرچه از دیرباز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده‌اند ولی در مورد اثربخشی قطعی بسیاری از آنها تاکنون شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نشده است (Shaprino et al., 2002).

گردو با نام علمی *Juglans regia* درختی زیبا از تیره گردو (Juglandaceae) بوده و از درختان بسیار مفید به شمار می‌آید که علاوه بر مصارف تغذیه‌ای در طب سنتی نیز کاربرد دارد و خواص درمانی آن از زمان‌های خیلی قدیم شناخته شده است. پوسته سبز میوه گردو را که اپی‌کارپ می‌نامند که دارای ترکیبات و اثراتی مشابه با برگ است. مواد موجود در پوست سبز آن عبارتند از امولسیون، قند و

اسیدهای آلی مانند اسید سیتریک، اسید مالیک، فسفات‌ها و اگزالات کلسیم. ژوگلون از لحاظ ساختمانی ۵-هیدروکسی ۴-اِفتوکینون بوده که تنها در بخش‌های سبز و تازه گردو یافت می‌شود و از جمله مهم‌ترین فلاونوئیدهای موجود در پوست سبز گردوست (Zargari, 1997). اثر ضد دیابتی آن نیز در سال‌های اخیر توجه محققان را به خود جلب کرده است (Mirbadalzadeh et al., 2011; Madani et al., 2009). لذا در این مطالعه با استفاده از مدل حیوانی به بررسی تاثیر عصاره الکلی پوست سبز گردو (که سرشار از فلاونوئید ژوگلون است) بر کاهش قند خون حیوانات دیابتی و همچنین تغییر انواع چربی‌های خون (کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-C، LDL-C) پرداخته می‌شود. برای ایجاد دیابت در رت‌ها از ماده آلوکسان مونو هیدرات^۱ استفاده شد. این ماده به مقدار ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رت به صورت داخل صفاقی^۲ به هر حیوان تزریق شد. تشابه ساختمانی آلوکسان با گلوکز باعث می‌شود این ماده به یاخته‌های بتا متصل شده و به طور انتخابی سلول‌های بتا را تخریب نماید، بنابراین به‌عنوان یک وسیله مناسب برای ایجاد دیابت تجربی مورد استفاده قرار می‌گیرد (Soldani et al., 2002; Isabegluo, 2002). با تزریق این ماده شرایطی مشابه دیابت نوع اول انسانی در موش‌های صحرایی ایجاد می‌شود.

مواد و روش‌ها

حیوانات و آماده‌سازی

این مطالعه تجربی در دانشگاه پیام نور مرکز اردبیل انجام گرفت. به منظور انجام آزمایشات از موش‌های صحرایی بالغ با محدوده وزنی ۲۲۰-۱۸۰ گرم استفاده شد که در مرکز پرورش حیوانات واقع در

1. Alloxan monohydrate
2. Intraperitoneal

به صورت داخل صفاقی و به مدت ۱۰ روز متوالی (لازم به ذکر است عصاره مذکور در ابتدا با سه دور مختلف ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم تزریق شد که بهترین اثر در دوز ۱۰۰ میلی گرم، حاصل و بعنوان دوز مرجع در تحقیق استفاده شد).

۴- گروه گلی بن کلامید: تزریق آلوکسان منوهیدرات 120mg/kg در سه روز متناوب و تأیید دیابت با بررسی قند خون و پس از آن تزریق داروی گلی بن کلامید (به صورت محلول در سرم فیزیولوژی و با دوز $500\text{mcg}^1/\text{kg}$) در ۱۰ روز متوالی.

۴۸ ساعت پس از آخرین تزریق، از همه گروه‌ها خونگیری به عمل آمد و از سرم حاصل برای اندازه گیری میزان گلوکز، کلسترول توتال، تری گلیسرید و لیپوپروتئین‌های خون (LDL, HDL) به وسیله کیت‌های آنزیمی (ساخت کارخانه زیست شیمی ایران) استفاده شد.

روش تهیه عصاره هیدروالکلی

ابتدا پوست سبز گردو از اداره منابع طبیعی استان اردبیل بخش تحقیقات گیاهان دارویی خریداری و سپس با استفاده از آسیاب پودر آن تهیه شد و با کمک ترازوی حساس، ۱۰۰ گرم از آن وزن و درون ارلن ریخته شد و الکل ۹۶ درصد به آن اضافه گردید به گونه‌ای که سطح پودر را بپوشاند. ارلن به مدت ۲۴ ساعت بر روی دستگاه تکان دهنده قرار گرفت، سپس بوسیله قیف بوختر و کاغذ صافی، محلول، صاف شده و مجدداً به تفاله باقیمانده الکل ۷۵ درصد اضافه شد و این بار نیز ارلن به مدت ۱۲ ساعت بر روی تکان دهنده قرار داده شد. در نهایت محلول صاف شده توسط دستگاه تقطیر در خلاء (که روی دمای ۵۰ درجه و سرعت چرخش ۹۰ دور در دقیقه تنظیم شده بود) تا $1/3$ حجم اولیه تغلیظ گردید. برای جدا نمودن پروتئین‌ها و تصفیه مواد، محلول صاف شده ۳

انستیتو پاستور ایران تکثیر شده بودند. در تمامی مراحل پژوهش، شرایط استاندارد و اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی و ... رعایت شد. به طوری که رت‌ها پس از تهیه به اتاق نگهداری حیوانات در دانشگاه پیام نور اردبیل منتقل و تا انجام آزمایش با رژیم غذایی نرمال و آب لوله کشی شهر تغذیه و تحت شرایط استاندارد (نور، درجه حرارت و تغذیه) نگهداری گردیدند. شرایط اتاق ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی در دمای ۲۵-۲۰ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ۳۰-۲۵ درصد بود. موش‌های صحرایی آزادانه به آب و غذای مخصوص دسترسی داشتند. بعد از سپری شدن دوره سازش پذیری با شرایط لانه، رت‌های هر گروه وزن و نشانه گذاری شدند و تزریق هر گروه با دوزهای مشخص انجام گردید. در این تحقیق گلوکز خون بالاتر از ۳۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر ملاک دیابتی شدن در نظر گرفته شد (Nuraliev et al., 1992).

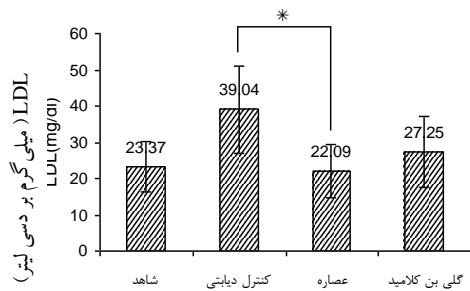
در این تحقیق رت‌ها به گروه‌های ۱۰ تایی تقسیم شدند و تمامی تزریق‌ها به صورت داخل صفاقی انجام شد:

۱- گروه نرمالین سالین: رت‌های سالم که برای یکسان سازی شوک حاصل از تزریق به آنها سرم فیزیولوژی تزریق شد.

۲- گروه کنترل دیابتی: تزریق آلوکسان منوهیدرات (تولید کارخانه سیگما) 120mg/kg در سه روز متناوب (برای اثبات دیابت از دستگاه گلوکومتر (ACCU CHEK) کمپانی اکیوچک آلمان) استفاده شد که برای آزمایشات مراحل اولیه یعنی حصول اطمینان دیابتی شدن موش‌ها روش مناسبی است (Madani et al., 2005).

۳- گروه تیمار با عصاره: تزریق آلوکسان منوهیدرات 120mg/kg در سه روز متناوب پس از این مدت قند خون توسط گلوکومتر، بررسی و دیابت، تأیید شده و به دنبال تأیید دیابت، تزریق عصاره هیدروالکلی پوست سبز گردو به میزان 100mg/kg ،

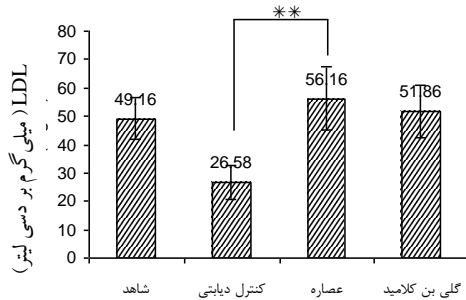
گروه تیمار با گروه‌های نرمالین سالین و گلی بن کلامید اختلاف معنی‌داری وجود ندارد $p > 0.05$. در مورد کلسترول تام سرم، هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها وجود ندارد $p > 0.05$.



نمودار ۲. مقایسه غلظت سرمی LDL در گروه عصاره با

سایر گروه‌ها

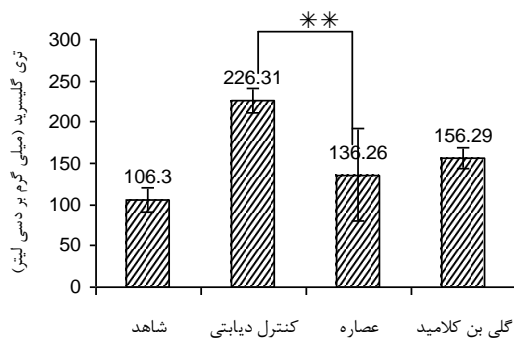
هر ستون Mean±SD را نشان می‌دهد (n=۱۰).
روش آماری: ANOVA * $p < 0.01$



نمودار ۳. مقایسه غلظت سرمی HDL در گروه عصاره با

سایر گروه‌ها

هر ستون Mean±SD را نشان می‌دهد (n=۱۰).
روش آماری: ANOVA ** $p < 0.001$



نمودار ۴. مقایسه غلظت سرمی تری گلیسرید در گروه

عصاره با سایر گروه‌ها

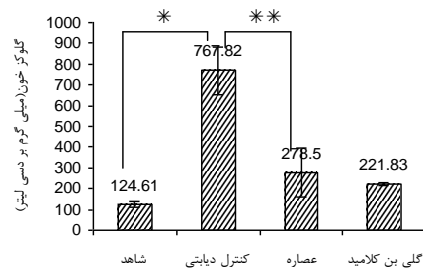
هر ستون Mean±SD را نشان می‌دهد (n=۱۰).
روش آماری: ANOVA ** $p < 0.001$

بار توسط کلروفورم دکانته شد. محلول دکانته شده در آنکوباتور و دمای زیر ۵۰ درجه قرار داده، بعد از چند روز پودر خشک شده حاصل می‌شود.

در این تحقیق از آزمون ANOVA برای مقایسه میانگین‌های گروه‌های آزمایشی استفاده شد. آزمون فوق توسط برنامه نرم‌افزاری SPSS نسخه ۲۱ انجام پذیرفت. سطح معنی‌داری در این مطالعه $(p < 0.05)$ در نظر گرفته شد سپس با استفاده از اطلاعات به دست آمده از این محاسبات، کلیه نمودارهای مربوط، در برنامه نرم‌افزاری Excel ۲۰۰۷ رسم شد.

نتایج

همانطور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود قند خون گروه تیمار با عصاره، به طور معنی‌داری $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته و بین گروه عصاره با گروه گلی بن کلامید اختلاف معنی‌داری وجود ندارد $p > 0.05$ لذا می‌توان گفت پوست سبز گردو به اندازه داروی گلی بن کلامید در پائین آوردن قند خون، موفق بوده است.



نمودار ۱. مقایسه غلظت سرمی گلوکز در گروه عصاره با

سایر گروه‌ها

هر ستون Mean±SD را نشان می‌دهد (n=۱۰).

روش آماری: ANOVA

* $p < 0.01$ ، ** $p < 0.001$

همانطور که می‌بینیم در نمودارهای ۲، ۳ و ۴ تری گلیسرید و LDL توسط عصاره تا حد گروه نرمالین سالین، کاهش و HDL به همین میزان، افزایش یافته است و برای پارامترهای مذکور، بین

بحث و نتیجه گیری

در تحقیق حاضر با تزریق داروی گلی بن کلامید، قند خون به طور معنی داری پایین آمد. این یافته با نتایج *Gromada et al.* (2003) نیز همخوانی دارد. این دارو از دسته داروهای آنتی دیابتیک سولفونیل اوره است که آزاد شدن انسولین را از سلول های بتای پانکراس افزایش می دهد. علاوه بر این، این دارو دارای اثرات شبه انسولین بر متابولیسم گلوکز می باشد به طوری که سبب کاهش گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز می گردد، به این ترتیب با کاهش دو فرایند مذکور (گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز) مقدار قند خون توسط گلی بن کلامید کاهش می یابد (*Fuhlendorff et al.*, 1998; *Robert et al.*, 2005).

طبق بررسی های انجام شده، سمیت اختصاصی آلوکسان برای سلول های بتای لوزالمعده، به علت جذب سلولی سریع آلوکسان توسط سلول های بتای لوزالمعده و تولید رادیکال های آزاد توسط آلوکسان می باشد. رادیکال های آزاد قادرند به ترکیبات سلولی موجود زنده (پروتئین ها، لیپیدها، کربوهیدرات ها، اسیدهای نوکلئیک و ...) آسیب برگشت پذیر یا برگشت ناپذیری وارد کنند، به این صورت بر فعالیت سلول مثل عملکرد غشا، متابولیسم و بیان ژن اثر می گذارند، در نتیجه برخی از سلول ها ساختار و فعالیت شان را از دست می دهند. طبق تحقیقات انجام شده، آسیب اکسیداتیو رادیکال های آزاد علت اصلی آسیب سلولی و بافتی در برخی بیماری ها نظیر آترواسکلروز، سرطان، دیابت قندی و ... می باشد (*Szkudelski*, 2001). آنتی اکسیدان ها ترکیباتی هستند که غشاهای سلولی و ترکیبات مختلف موجود زنده را در مقابل اکسیدان ها حفظ می کنند. سازوکار عمل این ترکیبات، جمع آوری رادیکال های آزاد، واگذاری الکترون به این اکسیدان ها و غیرفعال کردن آنها می باشد (*Fukuda et al.*, 2004; *Vaya et al.*, 2002). پوست سبز گردو غنی از آنتی اکسیدان هایی نظیر فلاونوئیدهاست. مهم ترین

فلاونوئید پوست سبز گردو ژوگلون می باشد (*Zargari*, 1997). نتایج مطالعات نشان داده اند که فلاونوئیدها موجب کاهش قند پلاسما می شوند (*Vaya et al.*, 2002).

فرضیه دیگری که در خصوص اثر هیپوگلیسمیک پوست سبز گردو می تواند مطرح باشد عبارت است از اینکه مواد مؤثره گیاه فعالیت آنزیم کبدی گلوکز ۶ فسفاتاز را که در مدل تجربی دیابت افزایش می یابد (*Pushparaj et al.*, 2007) را به حد طبیعی کاهش می دهند. این آنزیم نقش کلیدی در تنظیم میزان قند خون و خروجی قند از کبد دارد، به این ترتیب باعث کاهش قند خون می گردد (*Dhandapani et al.*, 2002).

با بالا رفتن مقدار قند خون در رت های دیابتی متعاقب تزریق آلوکسان، میزان تری گلیسرید نیز افزایش می یابد که نشان دهنده نقش انسولین در تنظیم متابولیسم لیپیدهاست (*Zhang et al.*, 2003)، که بر اساس یافته های پیشین نیز، دیابت قندی القا شده توسط آلوکسان در موش صحرایی با تغییرات بارز و نامطلوب در سطح لیپیدها و لیپوپروتئین های پلاسما همراه می باشد، به طوری که افزایش سطح تری گلیسرید و کلسترول سرم در موش های دیابتی شده توسط آلوکسان و استرپتوزوتوسین گزارش شده که در بررسی حاضر نیز به دست آمد (*Choi et al.*, 1991; *Shirdel et al.*, 2009). از طرف دیگر، در موش های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان افزایش سطح گلوکز خون می تواند به طور غیرمستقیم موجب افزایش سطح کلسترول، تری گلیسرید، VLDL، LDL سرم و کاهش سطح HDL منجر شود (*Shirdel et al.*, 2009)، که این خود تا حدودی توجیه کننده تغییرات نامطلوب سطح چربی های سرم در موش های دیابتی شده در این تحقیق می باشد.

با تزریق گلی بن کلامید مقدار تری گلیسرید کاهش یافت. علاوه بر این، میزان LDL کاهش و

اینکه غلظت HDL پلاسما با فعالیت آنزیم مذکور رابطه مستقیم دارد، لذا افزایش میزان HDL امری طبیعی است. در ضمن با بهبود مسیر متابولیسمی گلوکز، متابولیسم پروتئین‌ها نیز به جای گرایش به سمت اثرات کاتابولیک، مسیرهای آنابولیک را خواهد پیمود که در نتیجه آن سنتر پروتئین‌هایی نظیر Apo-A1 که ۷۰ درصد ساختمان HDL را می‌سازند، افزایش می‌یابد که به نوبه خود منجر به افزایش غلظت HDL در رت‌ها می‌گردد (Naghsh, 2002).

به طور خلاصه، نتایج این پژوهش نشان داد که پوست سبز گردو در مدل تجربی دیابت قندی در موش صحرایی دارای اثر هیپوگلیسمیک بوده و نیز موجب تغییر مطلوب و سودمند در سطح چربی‌های خون می‌گردد. به علاوه 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 می‌گردد.

سپاسگزاری

این پژوهش در قالب طرح گرانت به شماره ۰۱۰۲/۳۲/۲۴۰۵ با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه پیام نور اردبیل انجام شده است. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه قدردانی می‌شود.

REFERENCES

- Choi JS, Yokozawa T, Oura H (1991) Improvement of hyperglycemia and hyperlipemia in streptozotocin-diabetic rats by a methanolic extract of *Prunus daidiana* stems and its main components. *Planta Medica*, 57: 208-211.
- Dhandapani, S, Sabramanian V, Rajagopal, Namasivayam, N (2002) Hypolipidemic effect of *Cuminum cyminum* L. On alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacological research*, 46(3): 251-255
- Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, Brand CL, Rolin B, MacKay P, et al. (1998) Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes, *Diabetes*, 47(3): 345-351.
- Fukuda T, Iti H, Youshida T (2004) Effect of the walnut polyphenol fraction on oxidative stress in type 2 diabetes mice. *Biofactors*, 21: 251-253.
- Gromada J, Dissing S, Kofod H, Frokjaer-Jensen J (2003) Effects of the hypoglycemic drugs repaglinide and

HDL افزایش یافت که با نتایج Wasbort *et al.* (2002) نیز همخوانی دارد. به همین ترتیب پوست سبز گردو نیز سبب کاهش تری‌گلیسرید، کلسترول، و LDL و افزایش HDL شد. با توجه به این موضوع که دیابت قندی با تشدید روند استرس اکسیداتیو همراه بوده و بخشی از تغییرات بیوشیمیایی خون در دیابت قندی به ویژه در دیابت وابسته به انسولین از این طریق توجیه می‌گردد (Choi *et al.*, 1991)، و پوست سبز گردو به علت سطح بالای مواد آنتی‌اکسیدانت از جمله فلاونوئیدهایی نظیر ژوگلون دارای کاهش‌دهندگی استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌باشند، این خود می‌تواند بخشی از تغییرات مطلوب در خصوص گلوکز و تری‌گلیسرید در موش‌های دیابتی ایجاد کرده باشد (Pushparaj *et al.*, 2007; Valcheva *et al.*, 2007; Naghsh, 2002). با توجه به اینکه غلظت HDL پلاسما با تری‌گلیسرید رابطه عکس دارد و با در نظر گرفتن اینکه پوست سبز گردو توانست میزان تری‌گلیسرید را کاهش دهد، لذا باید انتظار داشت که با کاهش میزان تری‌گلیسرید، HDL افزایش یابد. مکانیسم احتمالی دوم فعال کردن آنزیم لیپوپروتئین لیپاز است که در شرایط دیابت به علت کاهش انسولین، ساخت و فعالیت آن مهار شده بود، با فعال شدن این آنزیم و با توجه به

- glibenclamide on ATP-sensitive potassium channels and cytoplasmic calcium levels in beta TC3 cells and rat pancreatic beta cells. *Diabetologia*, 38(9): 1025-1032.
- Isabegluo A (2002) Nitric oxide role in diabetic mice reply. M.D thesis, Tabriz Islamic Azad University, 50-53
- Madani H, Ahmadi N, Vahdati A (2005) Investigation of *Anethum graveolens* L. hydroalcoholic extract effects in diabetic rats. *IJDLD*, 5(2): 109-116.
- Madani H, Rahimi P, Mahzooni P (2009) *Juglans regia* hydroalcoholic extract effect on blood glucose and lipids in alloxan induced diabetic rats. *Medicinal Sci.* 15(2):213-218.
- Mirbadalzadeh R, Shirdel Z (2011) Beneficial effects of walnut shell extract on glucose and lipids profile in diabetic rats compared with Glibenclamide. *Elixir Hormo. & Sig.* 41:5803-5806.
- Naghsh N (2002) Investigation of plasma lipids and lipoproteins association with Mg intra and extra cellular in diabetic rats, (Dissertation for the degree of M.Sc). Esfahan University 43-46.
- Nuraliev IN, Avezov GA (1992) The efficacy of quercetin in alloxan diabetes. *EKS perimentalanaia Klinicheskaiia Farmakologia*, 55: 42-44.
- Pushparaj PN, Low HK, Manikandan J, Tan BK, Tan CH (2007) Anti-diabetic effects of *Cichorium intybus* in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 111: 430-4.
- Robert L Engler, Derek M Yellon (2005) Sulfonylurea K_{ATP} blockade in type 2 diabetes and preconditioning in cardiovascular disease. *American Heart Association Inc*, 94: 2297-2301
- Shaprino K, Gong WC (2002) Natural products used for diabetes. *J Am Pharm Assoc*, 42: 217-226.
- Shirdel Z, Madani H, Mirbadalzadeh R (2009) Investigation into the hypoglycemic and hypolipidemic effects of hydroalcoholic extract of *Zingiber officinale* leaves in alloxan-induced diabetic rats compared with Glibenclamide. *IJDLD*, 9(1): 7-15.
- Shirdel Z, Madani H, Mirbadalzadeh R (2009) Investigation into the hypoglycemic effect of hydroalcoholic extract of *Ziziphus Jujuba* Leaves on blood glucose and lipids in Alloxan-Induced diabetes in rats. *IJDLD*, 7(3): 275-281.
- Soldani C, Scorassi AI (2002) Poly (ADP_ribose) polymerase-1 cleavage during apoptosis. *Apoptosis*. 7:21-26.
- Szkudelski T (2001) The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological research*, 50: 536-546.
- Valcheva-Kuzmanova S, Kuzmanov K, Tancheva S, Belcheva A (2007) Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Aronia melanocarpa* fruit juice in streptozotocin-induced diabetic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 29: 101-5.
- Vaya, J, Aviram M (2002) Nutritional antioxidants: Mechanism of action, analyses of activities and medical applications. *Current Medicinal Chemistry-Immunology. Endocrine & Methabolic Agents*, 1: 99-117.
- Wasbort J, Regitz G, Chaimowitz D, Tuval M, Vakash I, Brunner D (2002) Effects of glibenclamide on serum lipids, lipoproteins, thromboxane, beta thromboglobulin and prostacyclin in non insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Ther*, 10(4): 358-71.
- Williams G, Pickup Jc (2000) *Handbook of diabetes*. 2rd ed. Blackwell science. 48-60.
- Zargari A (1997) *Medicinal plants*. Tehran University Press. 4th volume, 325-328.
- Zhang XF, Tan BKH (2003) Effects of an ethanolic extract of *Gynura procumbens* on serum glucose, cholesterol and triglyceride

levels in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. Singapore Med

J, 41(1): 1-6.