

اثر هیپوگلیسمیک عصاره آبی - الکی حنظل در موش‌های صحرایی نر نورموگلیسمیک و دیابتی ناشی از استرپتوزوسین

چکیده:

مقدمه و هدف: استفاده از داروهای شیمیایی در درمان دیابت و عوارض ناخواسته آنها موجب شده تا استفاده از داروهای گیاهی مورد توجه قرار گیرد. حنظل یا هندوانه ابوجهل یکی از این گیاهان است. هدف از این مطالعه تعیین اثر هیپوگلیسمیک عصاره آبی - الکی میوه این گیاه در موش‌های صحرایی نر نورموگلیسمیک و دیابتی شده با استرپتوزوسین است.

مواد و روش‌ها: این یک مطالعه تجربی است که در آزمایشگاه گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج در سال ۱۳۸۴ انجام شد. در این پژوهش تعداد ۴۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۳۵۰ - ۲۵۰ گرم مورد آزمایش قرار گرفتند که به طور تصادفی به هفت گروه تقسیم شدند. گروه یک گروه کنترل اول بوده و هیچ دارویی دریافت نمی‌کردند، گروه دوم گروه کنترل دوم بوده که سرم فیزیولوژی و آب مقطر دریافت می‌کردند، گروه سوم که فقط استرپتوزوسین دریافت می‌کردند، گروه چهارم که فقط عصاره آبی - الکی حنظل با غلظت ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت می‌کردند و گروه‌های پنجم، ششم و هفتم که پس از تزریق استرپتوزوسین و القاء دیابت به ترتیب: عصاره حنظل در دوزهای ۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۱۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن برای مدت یک هفته مورد استفاده قرار می‌گرفت. استرپتوزوسین به مقدار ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت وریدی برای القاء دیابت تزریق می‌شد. برای تهیه نمونه خون از قلب حیوانات نمونه‌گیری و قند خون آنها اندازه‌گیری می‌گردید. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری تی دانشجویی و آنالیز واریانس برای مقایسه بین گروهها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین و انحراف معیار قند خون در گروه کنترل $15/7 \pm 156/5$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که به عنوان قند خون طبیعی در نظر گرفته می‌شد. استرپتوزوسین قند خون را در تمام گروهها به طور معنی‌داری افزایش داده است ($p < 0/05$). تجویز عصاره حنظل با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم قند خون القاء شده را کاهش داده، اما این کاهش معنی‌دار نبوده است. علاوه بر این تجویز عصاره با دوزهای ۱۰۰۰ و ۱۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش معنی‌دار قند خون شده است که این میزان کاهش به دوز عصاره تجویز شده بستگی دارد. عصاره تأثیر معنی‌داری بر قند خون طبیعی موش‌های صحرایی نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که عصاره گیاه حنظل باعث کاهش قند خون القاء شده با استرپتوزوسین در موش‌های صحرایی نر می‌شود که این میزان کاهش با افزایش دوز عصاره بیشتر شده است، ولی بر قند خون طبیعی تأثیری نداشته است.

واژه‌های کلیدی: دیابت، استرپتوزوسین، حنظل، قند خون، موش صحرایی نر

دکتر محمدرضا نیکبخت*

ایزدپناه قیطاسی**

*دکترای فارماکولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

**کارشناس ارشد فیزیولوژی، مربی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۲/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۵/۴

مؤلف مسئول: ایزدپناه قیطاسی

پست الکترونیک: Izadg@yahoo.com

مقدمه

دیابت یک اختلال متابولیسمی کربوهیدراتها، چربی‌ها و پروتئین‌ها می‌باشد که در اثر فقدان یا کاهش تولید انسولین و یا مقاومت نسبت به عمل انسولین به وجود می‌آید. هیپرگلیسمی شدید در این بیماری باعث گلیکوزیلاسیون پروتئین‌های بدن شده که این حالت به نوبه خود می‌تواند باعث ایجاد عوارض ثانویه در چشم، کلیه، اعصاب و عروق شود (۱). دیابت ملیتوس (شیرین) به دو شکل وابسته به انسولین (نوع یک) که یک بیماری خودایمنی بوده و از سنین کودکی شروع می‌شود و دیابت غیروابسته به انسولین (نوع دو) که بیشتر در سنین بزرگسالی شایع است دیده می‌شود (۲). در دیابت نوع یک سلول‌های بتای پانکراس تخریب شده و قادر به تولید انسولین نبوده و یا مقدار تولید انسولین به وسیله آنها بسیار کم می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهند که علاوه بر عوامل ژنتیکی و خودایمنی، عوامل محیطی هم در ایجاد این نوع دیابت نقش دارند (۳). در دیابت نوع دو مهمترین علت، مقاومت به انسولین بوده که منجر به کاهش مصرف انسولین در بافت‌ها و افزایش برون ده کبدی گلوکز و افزایش قند خون می‌شود. این نوع دیابت شایع‌ترین شکل در میان جمعیت انسانی بوده و اغلب در سنین بالای ۴۰ سال و در افراد چاق دیده می‌شود (۲).

برای درمان دیابت علاوه بر داروی تزریقی انسولین از داروهای خوراکی دیگری از جمله؛ آنالوگهای آمیلین، سولفونیل اوره‌آزها و بی‌گوانیدها استفاده می‌شود. این داروهای شیمیایی می‌توانند عوارض مختلفی از جمله؛ کاهش قند خون، مشکلات کبدی، اسهال و اسیدوز لاکتیک را به دنبال داشته باشند (۱). با توجه به عوارض زیاد داروهای شیمیایی، نیاز به داروهایی با حداقل عوارض و درجه اطمینان زیاد که بتوان آنها را برای مدت طولانی استفاده کرد بیش از پیش احساس می‌شود. گیاهان دارویی از جمله مواد طبیعی هستند که احتمال عوارض جانبی آنها بسیار کمتر است. گیاهان دارویی زیادی در طب سنتی به عنوان ضد دیابت استفاده می‌شوند. از جمله این گیاهان هندوانه ابوجهل^(۱) است. هندوانه ابوجهل یا خربزه روباه که در کتب طب سنتی از آن به نام حنظل و علقم نام برده شده است، یکی از این گیاهان دارویی است که در مناطق جنوبی کشور به وفور رشد می‌کند. میوه این گیاه دارای گلیکوزید بسیار تلخی به نام کولوسنتین و همین‌طور کولوسنتین‌لین، سیترولین، ماده روغنی و مواد صمغی است. این گیاه دارای خاصیت مسهلی قوی بوده و در موارد ضعف اعمال روده، فلج احشاء و بیماری‌های کبدی مصرف می‌شود. از اثرات دیگر این گیاه اثرات ضد ویروسی، ضد میکروبی و ضد سرطانی آن است.

1- Citrullus colocynthis

از ۴۸ ساعت آن را صاف نموده و به وسیله دستگاه روتاری^(۱) در حرارت ۵۰ درجه سانتی‌گراد و تحت شرایط خلاء تغلیظ نموده تا حجم آن به ۲۰۰ میلی‌لیتر (۱ گرم در میلی‌لیتر) رسید. عصاره به دست آمده تا زمان استفاده در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. عصاره به صورت دهانی گاوآژ شد. برای القاء دیابت از داروی استرپتوزوسین ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت وریدی از طریق ورید دمی استفاده می‌شد. این دارو باعث تخریب سلول‌های بتای پانکراس می‌شود. قبل از تزریق دارو، حیوانات به وسیله اتر بیهوش می‌شدند. برای تهیه نمونه‌های خونی پس از بیهوش کردن حیوانات مستقیماً از قلب آنها خون‌گیری انجام و قند خون به وسیله گلوکومتر اندازه‌گیری می‌گردید.

در این مطالعه تعداد ۴۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۳۵۰ - ۲۵۰ گرم به طور تصادفی به هفت گروه تقسیم شدند؛

گروه یک به تعداد ده موش که گروه کنترل اول بوده و هیچ دارویی دریافت نمی‌کردند و فقط قند خون آنها اندازه‌گیری شد، گروه دوم به تعداد پنج موش که گروه کنترل دوم بوده و سرم فیزیولوژی به جای استرپتوزوسین و آب مقطر به جای عصاره دریافت می‌کردند، گروه سوم به تعداد پنج موش که

از عوارض مسمومیت با عصاره این گیاه می‌توان به کولیت، اسهال و درد شکم اشاره کرد و از میوه این گیاه به هیچ وجه نباید در بیماران مبتلا به به ورم روده و زنان باردار استفاده کرد (۵ و ۴). این گیاه به وفور در مناطق گرمسیری استان کهگیلویه و بویراحمد رشد می‌کند و میوه آن به طور سنتی در استان برای کاهش قند خون مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این راستا با توجه به موارد زیاد دیابت و تلاش در جهت پیدا کردن روش‌های درمانی کم‌خطرتر و وجود منابع زیاد این گیاه در استان و استفاده سنتی از آن به وسیله بیماران دیابتی، این مطالعه با هدف تعیین اثر هیپوگلیسمیک عصاره آبی - الکلی میوه گیاه حنظل در موش‌های صحرایی نر نورموگلیسمیک و دیابتی ناشی از استرپتوزوسین انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه تجربی است که در آزمایشگاه گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج در سال ۱۳۸۴ انجام گرفته است. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید. میوه گیاه حنظل جمع‌آوری و پس از خشک کردن در سایه، بخش گوشتی میوه آن از دانه‌ها جدا و پودر گردید. ۲۰۰ گرم از این پودر را به نسبت ۵۰:۵۰ در یک لیتر محلول آب مقطر و اتانول خیسانده و پس

1- Rotary

فقط استرپتوزوسین دریافت می‌کردند، گروه چهارم به تعداد پنج موش که فقط عصاره با غلظت ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت می‌کردند و گروه‌های پنجم، ششم و هفتم به تعداد پنج موش در هر گروه که پس از تزریق استرپتوزوسین و القاء دیابت به ترتیب؛ ۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۱۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن عصاره حنظل برای مدت یک هفته دریافت می‌کردند.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS^(۱) و آزمون‌های آماری تی دانشجویی^(۲) و آنالیز واریانس^(۳) برای مقایسه بین گروهها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که میانگین و انحراف معیار قند خون طبیعی در گروه کنترل $15/7 \pm 156/5$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بوده که این مقدار به عنوان قند خون پایه و طبیعی در نظر گرفته شد. اندازه‌گیری قند خون در گروه‌های کنترل نشان داد که تزریق سرم فیزیولوژی و گاوآژ آب مقطر تأثیری بر قند خون حیوانات نداشته است. تمام گروه‌هایی که داروی استرپتوزوسین دریافت کرده بودند افزایش معنی‌دار قند خون داشته اند که میانگین این افزایش در تمام گروه‌ها $42/3 \pm 612$ میلی‌گرم در

دسی‌لیتر بوده است (نمودار ۱).

با گذشت زمان (گروه سوم) نه تنها قند خون القاء شده کاهش پیدا نکرد بلکه مقداری هم افزایش یافته که این موضوع بیانگر آن است که گذشت زمان (تا دو هفته) تأثیری بر کاهش قند خون القاء شده ناشی از استرپتوزوسین نداشته است (نمودار ۲).

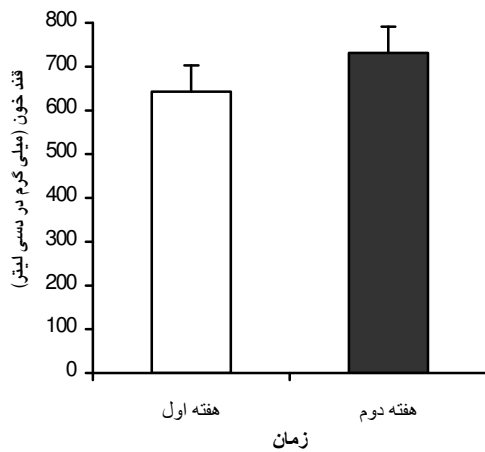
نتایج حاصل از این مطالعه همچنین نشان داد که عصاره گیاه حنظل ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر روی قند خون طبیعی (گروه چهارم) تأثیر معنی‌داری نداشته و عصاره گیاه حنظل به طور وابسته به دوز باعث کاهش قند خون القاء شده به وسیله استرپتوزوسین گردیده که این کاهش در دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم معنی‌دار نبوده، اما در دوزهای ۱۰۰۰ و ۱۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم معنی‌دار بوده است ($p < 0/05$) (نمودار ۳).

وزن بدن موشها در تمام گروه‌های دیابتی کاهش معنی‌داری نسبت به وزن اولیه داشته است ($p < 0/05$) که عصاره تا حدودی این کاهش را کند کرده بود.

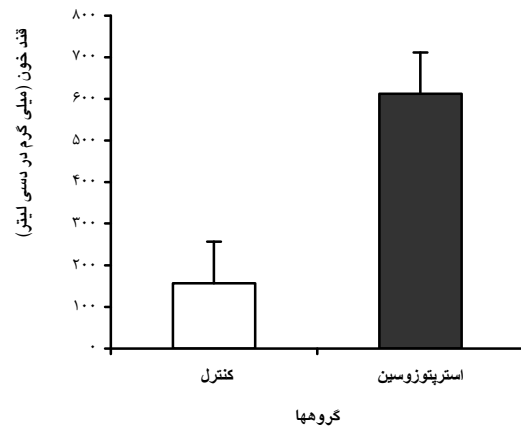
1-Statistical Package for Social Sciences

2- Student T- test

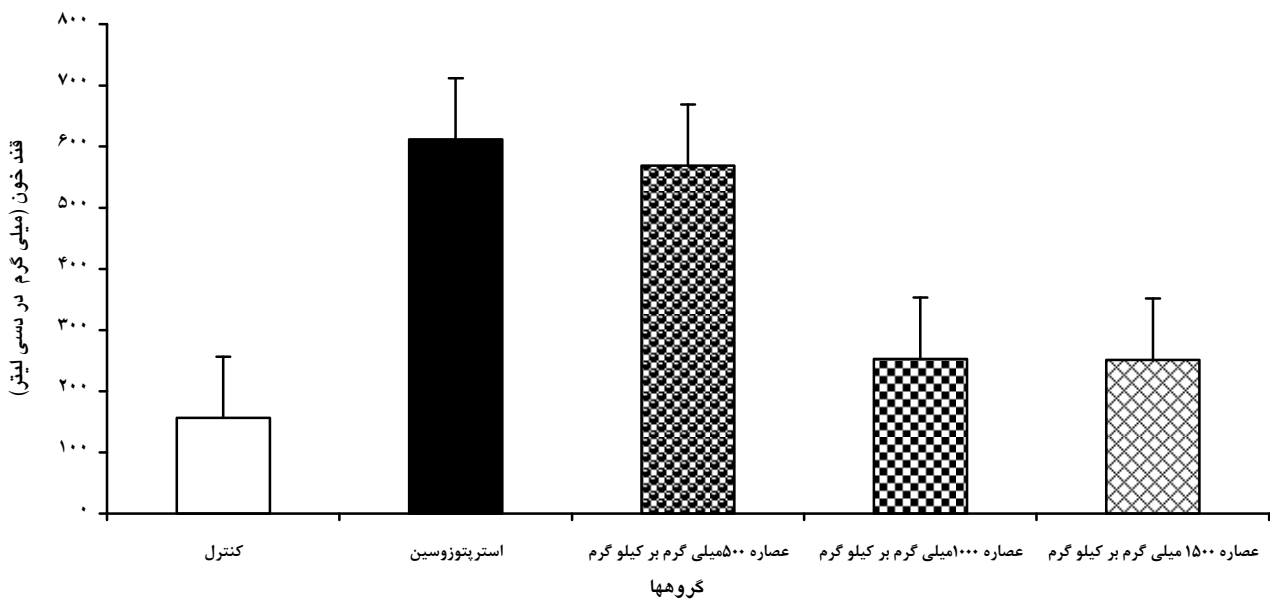
3-Analysis of Variance



نمودار ۲: مقایسه قند خون یک و دو هفته پس از دریافت استرپتوزوسین در موشهای صحرایی نر



نمودار ۱: اثر استرپتوزوسین بر روی قند خون و مقایسه آن با گروه کنترل در موشهای صحرایی نر



نمودار ۳: اثر دوزهای مختلف عصاره حنظل بر قند خون القاء شده با استرپتوزوسین و مقایسه آن با گروه کنترل در موشهای صحرایی نر

بحث و نتیجه گیری

می‌شود. با نگره داشتن قند خون نزدیک مقدار طبیعی آن می‌توان از این عوارض جلوگیری کرد و یا حداقل آنها را کاهش داد. در درمان دیابت علاوه بر داروهای شیمیایی، استفاده از داروهای

دیابت یک اختلال متابولیکی است و در این بیماری هیپرگلیسمی شایع بوده که منجر به عوارض چشمی، کلیوی، عصبی و قلبی عروقی

گیاهی که عوارض کمتری دارند روز به روز افزایش بیشتری پیدا می‌کند(۱). در این راستا مطالعه حاضر انجام گرفت.

در این مطالعه برای اطمینان از القاء دیابت، قند خون بالای ۴۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان القاء دیابت در نظر گرفته می‌شد. در مطالعه حسین زاده و همکاران(۲۰۰۲) قند خون بالای ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در مطالعه عریان و همکاران(۱۳۸۲) قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان القاء دیابت در نظر گرفته شده است(۶ و ۷).

در این تحقیق گذشت زمان (تا دو هفته) نه تنها باعث کاهش قند خون نگردید، بلکه قند خون افزایش هم پیدا کرد که این موضوع نشان می‌دهد که در گروههایی که عصاره دریافت نکرده‌اند احتمالاً روند تخریب سلول‌های بتای پانکراس ادامه داشته است و همچنین تأییدی است بر این موضوع که عصاره حنظل توانسته است قند خون را بعد از یک دوره درمانی یک هفته‌ای کاهش دهد.

در مطالعه حاضر تجویز عصاره حنظل با دوزهای مختلف باعث کاهش قند خون القاء شده گردید که این یافته با نتایج مطالعه عیسی عابد و همکاران^(۱) (۲۰۰۰) هم‌خوانی دارد. البته در

مطالعه عیسی عابد و همکاران (۲۰۰۰) اثر عصاره آبی، گلیکوزیدی، آلکالوئیدی و ساپونینی پوست میوه حنظل بر قند خون طبیعی و القاء شده به وسیله آلوکسان در خرگوش مورد بررسی قرار گرفته بود (۸) و در مطالعه حاضر بخش گوشتی میوه حنظل مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه‌ای که به وسیله پیننت و همکاران^(۲) (۲۰۰۴) بر روی اثر عصاره دانه انگور بر دیابت القاء شده با استرپتوزوسین در موش‌های صحرایی انجام گرفت نشان داده شد که عصاره مذکور دارای اثرات آنتی‌هیپرگلیسمیک و همچنین مقلد انسولین در سلول‌های حساس به انسولین می‌باشد که این اثرات به پروسیانیدها که نوعی فلاونوئید است نسبت داده شد(۹). نتایج مطالعه اتهان و همکاران^(۳) (۲۰۰۳) با عنوان اثربخشی و ایمنی خربزه تلخ^(۴) که مشابه حنظل است نشان داد که عصاره خربزه تلخ حاوی ترکیباتی است که از نظر ساختمانی مشابه انسولین حیوانی می‌باشد. عصاره این گیاه از طریق افزایش سنتز گلیکوژن کبدی و کاهش گلوکوکورتیزول و افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس باعث کاهش قند خون می‌شود (۱۰):

1-Issa Abed et al
2-Pinent et al
3-Ethan Basch et al
4-Bitter Melon

موش‌های صحرایی نر می‌شود و تأثیری بر قند خون طبیعی موش‌های صحرایی ندارد. پیشنهاد می‌شود مطالعات تکمیلی بر روی ترکیبات موجود در میوه حنظل و اثرات آنها بر قند خون و همین‌طور مطالعات هیستولوژیک بر روی سلول‌های بتای پانکراس برای بررسی دقیق اثرات حنظل انجام گیرد.

تقدیر و تشکر

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج و دانشکده پزشکی که شرایط و امکانات انجام این مطالعه را فراهم نمودند تشکر و قدردانی می‌شود.

در مطالعه حاضر تجویز عصاره آبی - الکی میوه حنظل توانسته است قند خون القاء شده به وسیله استرپتوزوسین را کاهش دهد. با توجه به این که استرپتوزوسین دارای اثرات سمی بر روی سلول‌های بتای پانکراس است (۱۲ و ۱۱) و گاوژ عصاره توانسته اثرات دیابت‌زای این دارو را کاهش دهد، احتمالاً عصاره میوه حنظل از طریق افزایش مصرف قند به وسیله سلول‌ها و یا ممانعت از گلوکونئوژنز و تحریک گلیکوژنز به وسیله کبد و یا از طریق افزایش اکسیداسیون گلوکز در سلول‌های چربی اثرات کاهندگی قند خون خود را اعمال می‌کند. این احتمال نیز وجود دارد که عصاره حنظل با اثرات مسهلی قوی خود مانع از جذب گلوکز از دستگاه گوارش شود و یا این که اثر رژنراتیو بر روی سلول‌های بتای پانکراس داشته باشد. با توجه به این که میوه حنظل دارای ترکیبات گلیکوزیدی (کولوسنتین)، آکالوئیدی، ساپونینی، صمغی و روغنی می‌باشد (۸ و ۵، ۴) به نظر می‌رسد اثرات هیپوگلیسمیک آن به واسطه اجزاء گلیکوزیدی و ساپونینی آن باشد.

در نهایت نتیجه‌گیری می‌شود که عصاره میوه حنظل به طور وابسته به دوز باعث کاهش قند خون القاء شده به وسیله استرپتوزوسین در

Evaluation of the Effect of Hydroalcoholic Extract of *Citrullus colocynthis* in Normoglycemic and Streptozocine (STZ) Induced Diabetic Male Rats

Nikbakht MR^{*},
Gheatasi I^{**}

*Assistant Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

**MSc of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

KEYWORDS:
Diabetes ,
Streptozocin,
Citrullus colocynthis ,
Blood sugar ,
Male Rat

Received: 15/2/1385
Accepted: 4/5/1385

Corresponding author: Gheatasi I
Email: izadg@yahoo.com

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Adverse side effects of chemical drugs for treatment of diabetes persuaded the using of medical plants. *Citrullus colocynthis* is a plant which has been used traditionally for treatment of diabetes. The purpose of this study was to evaluate the effect of hydroalcoholic extract of *Citrullus colocynthis* fruit on normoglycemic and streptozocine induced diabetic rats.

Materials & Methods: 45 male Wistar rats weighing, 250-350 gr, have been selected and randomly divided in seven groups. Group 1 without any drugs usage, group 2 that received normal saline (IV) and distilled water (oral), group 3 received only streptozocine (IV), group 4 received only the extract of *Citrullus colocynthis* (1000 mg/kg), groups 5, 6 and 7 received 500, 1000 and 1500 mg/kg of *Citrullus colocynthis* extract after injection of STZ and induction of diabetes. Diabetes was induced by intravenous injection (45 mg/kg) of STZ. Blood sampling was provided directly from animal heart and blood sugar was measured. The collected data were analyzed by SPSS software using students t-test and ANOVA.

Results: Mean of normal blood sugar in control group was 156.5 ± 15.7 mg/dl which defined as normal blood sugar. Streptozocine significantly increased blood sugar ($p < 0.05$). The *Citrullus colocynthis* extract with 500 mg/kg dosage has not significantly reduced the blood sugar but is dosage of 1000 and 1500 mg/kg significantly decreased the blood sugar in a dose-dependent mode ($p < 0.05$). Results also showed that the extract in dosage of 1000 mg/kg did not have a significant effect on normoglycemic animals.

Conclusion: Results of this study indicate that the extract of *Citrullus colocynthis* fruit dose-dependently reduced the blood glucose level in streptozocine-induced diabetic rats but did not have significant effect on normal blood sugar.

REFERENCES:

1. Biyani MK, Banavalikar MM, Suthar AC, Shahani S, Sivakami S, Vidri J. Antihyperglycemic effects of three extract from momoridaca charantia. *Journal of Ethnopharmacology* 2003 ;88 : 107- 11.
2. Power AC. Diabetes mellitus. in: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson L (editors). *Harrison principles of internal medicine*. 15th ed. USA: Mc graw – Hill; 2005; 2109 – 38.
3. Krii PM, Veijol R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala Q, Akerblom HK. Environmental triggers and determination of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(2):125 – 36.
4. توکل جلیل، رخشنده حسن، زمانی علیرضا، مهدوی شهری ناصر، قاضی‌زاده لایلا، نوروزی معصومه و همکاران. بررسی اثر سیتوتاکسیسیته عصاره گیاهی هندوانه ابوجهل بر رده‌های سلولی Hep2 و L929. *مجله حکیم* ۱۳۸۴؛ دوره هشتم، شماره دوم: ۴۷-۵۲.
5. Yaniv Z, Shabelsky E, Schafferman D. Colocynth: Potential arid land oilseed from an ancient cucurbit. *ASHS Press* 1999; 257-61.
6. Hossinzade H, Ramazani M, Danaei AR. Antihyperglycemic effect and acute toxicity of *Securigera Securidaca* L seed extract in mice. *Phytother Research* 2002;16 (8): 745 –7.
7. عریان شهربانو، عیدی مریم، یزدی ابراهیم، صولتی جلال. اثرات هیپوگلیسمیک عصاره الکی برگ شاه توت در رت‌های سالم و دیابتی شده نر بالغ. *فصلنامه گیاهان دارویی* ۱۳۸۲؛ دوره دوم، شماره ششم: ۲۷-۳۲.
8. Issa Abed AH, Jamal Ahmed AB, Sarah TM. The hypoglycemic and antihyperglycemic effect Of *Citrullus clocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology* 2000; 71 (1-2): 325- 30.
9. Pinetin M, Blay M, Blade MC, Salvado MJ, Arola L, Ardevol A. Grape seed- derived procyanidins have an antihyperglycemic effect in STZ-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines. *Endocrinology* 2004; 145(11): 4985-90.
10. Ethan BW, Steven G, Catherine U. Bitter Melon (*Momordica charantia*) : a review of efficacy and safety. *Am J Health- Syst Pharm* 2003;60: 356-9.
11. Elias D, Prignozin H, Polak N, Rapoport M, Lohse AW, Cohen IR. Autoimmune diabetes induced by the beta cell toxin STZ, immunity to the 60 – kDa heat shock protein and to insulin. *Diabetes* 1994; 43 (8): 992 – 8.
12. Wang Z, Dohel C, Friemann J, Green BS, Gleichmann H. Prevention of high – and low – dose STZ – induced diabetes with D – Glucose and 5 – thio – D - glucose. *Diabetes* 1993;42 (3): 420 – 8.