تأثیر عصاره هیدروالکلی میوه گیاه جغجغه بر میزان گلوکز خون و بیان ژن پیروات کیناز در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۱

موسی درویش سرگزی[۱]، صدیقه اسمعیل‌زاده بهابادی*[۲]، حمید رضا میری[۳]، شهلا نجفی[۴]، سیدکاظم صباغ[۵]

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران.
۲- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران.
۳- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران.
۴- دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران.
۵- دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه یزد، یزد، ایران.

یافته / دوره هفدهم / شماره ۴ / زمستان ۹۴ / مسلسل ۶۶

چکیده

دریافت مقاله: ۹۴/۹/۲۹ پذیرش مقاله: ۹۴/۱۱/۳

مقدمه: با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی عصاره میوه گیاه جغجغه و نقش آنتی اکسیدان‌ها در بهبود دیابت، این مطالعه با هدف اثر عصاره هیدروالکلی میوه گیاه جغجغه بر میزان قند خون و بیان ژن پیروات کیناز در موش‌های صحرایی دیابتی شده انجام شد.

مواد و روش‌ها: با تزریق استرپتوزوتوسین (۶۰ mg/kg) در موش‌های صحرایی نر (۳۰۰-۱۵۰ گرم) دیابت نوع ۱ ایجاد شد. گروه دیابتی تحت تیمار به صورت روزانه (۳۰۰ mg/kg) عصاره میوه جغجغه را به صورت گاواژ به مدت ۳۰ روز دریافت نمودند. گروه شاهد سالم و شاهد دیابتی آب مقطر دریافت کردند. سپس در روز قبل از تجویز عصاره و روزهای ۱۵ و ۳۰ بعد از تجویز عصاره میزان گلوکز خون اندازه‌گیری شد. میزان بیان ژن پیروات کیناز بافت کبدی توسط روش Real-Time PCR بررسی گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد در گروه دیابتی تحت تیمار در روز ۱۵ میزان گلوکز خون به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد دیابتی کاهش یافت ولی پس از آن تا پایان دوره مطالعه تغییری در گلوکز خون موش ها مشاهده نشد. بررسی بیان ژن پیروات کیناز نیز نشان داد میزان بیان ژن در گروه دیابتی تحت تیمار در روز ۱۵ به طور معنی‌داری نسبت به شاهد دیابتی افزایش یافت، سپس تا پایان روز ۳۰ بیان آن تغییر نکرد ولی همچنان از گروه شاهد دیابتی بیشتر بود.

بحث و نتیجه‌گیری: تحقیق حاضر نشان می‌دهد تجویز عصاره هیدروالکلی میوه گیاه جغجغه توانسته احتمالاً از طریق افزایش بیان ژن پیروات کیناز باعث کاهش گلوکز خون شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۱، جغجغه، موش صحرایی، پیروات کیناز.

*آدرس مکاتبه : زابل، دانشگاه زابل، دانشکده علوم،گروه زیست شناسی.
پست الکترونیک: esmaeilzadeh@uoz.ac.ir

مقدمه

بیماری دیابت شیرین سندرم پیچیده‌ای است که با افزایش گلوکز خون، اختلال در متابولیسم کربوهیدرات و لیپید همراه می باشد. روند ابتلا به دیابت به عنوان شایع‌ترین بیماری ناشی از اختلال متابولیسم در سال‌های اخیر رو به افزایش است. در دیابت نوع یک سلولهای بتای پانکراس دچار تخریب شده و به دنبال آن تولید انسولین کاهش می یابد. به دلیل این که اندامهای اصلی بدن برای مصرف سوخت خود که عمدتاً گلوکز می‌باشد به هورمون انسولین نیاز دارند، این کاهش منجر به کاهش مصرف گلوکز توسط اندام ها و افزایش قند خون و گلوکونئوژنز می شود. انسولین با اثر تحریکی بر مسیر گلیکولیز و مکانیزم کنترل منفی بر مسیرگلوکونئوژنز باعث افزایش گلیکولیز و مهار گلوکونئوژنزدر بافتها و کاهش قند خون می شود (۱). روش های مختلفی برای درمان دیابت پیشنهاد شده است که می توان به داروهای شیمیایی پایین آورنده گلوکز خون و استفاده از انسولین اشاره نمود (۲). همچنین روش های پیوند پانکراس، پیوند جزایرلانگرهانس (۳) و حتی استفاده از سلول‌های بنیادی (۴) مورد توجه می باشند. اثرات جانبی داروهای شیمیایی و تداخلات آنها با یکدیگر که در بدن انسان یا در هنگام آزمایش‌های مختلف آشکار می‌شود مسئله مهمی است که باید مدنظر باشد (۵). با توجه به این که گیاهان دارویی نسبت به داروهای شیمیایی اثر جانبی کمتری دارند، بنابراین پژوهشگران به دنبال یافتن ترکیبهای گیاهی برای درمان و یا پیشگیری از این بیماری هستند. به طور سنتی در طول تاریخ از گیاهان متفاوتی برای کاهش قندخون و بهبود اثرات دیابت، استفاده شده است. داروهای گیاهی به خاطر کم بودن اثرات جانبی، در دسترس بودن، هزینه نسبتاً کم و مؤثر بودن آنها، به طور وسیع در سرتاسر جهان مورد تجویز واقع می‌شوند (۶). عصاره گیاهان دارویی به علت داشتن ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی متعدد دارای خواص آنتی اکسیدانی بوده و قادر به رفع عوارض ناشی از استرس اکسیداتیو در بیماران دیابت می باشند. مواد مؤثر موجود در گیاهان دارویی مختلف، از طریق مکانیزم‌های متفاوتی قادر به کاهش قند خون هستند. عمده این مکانیزم‌ها عبارتند از: افزایش ترشح انسولین، فعال کردن مسیر کاتابولیسم گلوکز، مهار یا غیر فعال کردن مسیر گلوکونئوژنز، هدایت گلوکز به داخل سلول، جذب گلوکز آزاد و ممانعت از اتصال آن به پروتئین‌ها، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و ممانعت از آسیب‌زایی اکسیدان‌ها می باشد (۷). پیروات کیناز (*PK*) نقش متابولیکی مهمی در گیاهان، باکتریها و جانوران دارد. ایزوزیم های مختلف *PK* مصرف کربن متابولیکی به منظور بیوسنتز و استفاده پیروات برای تولید انرژی را کنترل می‌کند (۸). مطالعات کمی در زمینه تغییرات بیان ژنهای مسیر گلیکولیز تحت تأثیر عصاره های گیاهی صورت گرفته است. به عنوان مثال گزارش شده است عصاره گیاه دارویی دارچین، بیان ژن پیروات کربوکسی کیناز (PEPCK) و ناقل ۲ گلوکز (GLUT 2) را در موش دیابتی افزایش داد و از کاهش بیان PK جلوگیری کرد (۹). گیاه جغجغه (*Prosopis farcta*) از خانواده Leguminosea و زیر خانواده Mimosoideae می‌باشد که بومی نواحی خشک و نیمه خشک آمریکا، آسیا و آفریقا است (۱۰). از جمله خواص دارویی این گیاه، معالجه زخم معده، سقط جنین، اسهال خونی، روماتیسم، التهاب حنجره، دردهای قلبی و تنگی نفس می‌باشد (۱۱). همچنین در تحقیقات دیگر به خواص ضد دیابتی و فواید ضد اسپاسم، تسکین دهندگی و ضد التهابی گیاه جغجغه اشاره شده است (۱۲). برخی ترکیبات مؤثر موجود در گیاه جغجغه عبارتند از: ۵-هیدروکسیل، ال-آرابینوز، لکتین، توکسین، تریپتامین، آپیجنین و تری گونلین (۱۳). هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر عصاره هیدرو الکلی میوه گیاه جغجغه بر میزان گلوکز خون و بیان ژن آنزیم پیروات کیناز، آخرین آنزیم مسیر گلیکولیز می باشد.

مواد و روش‌ها

تهیه عصاره هیدروالکلی میوه گیاه جغجغه

جهت تهیه عصاره هیدروالکلی میوه گیاه جغجغه از روش غرقابی استفاده شد (۱۴). بدین منظور ابتدا میوه گیاه جغجغه از سطح زمین‌های بیابانی توابع شهرستان زابل جمع‌آوری گردید. میوه ها، در سایه خشک و سپس پودر گردید. ۵۰۰ گرم از پودر بدست آمده درون بشر ۵۰۰۰ سی سی ریخته شد و به آن الکل اتیلیک ۹۶ درصد که با آب مقطر به الکل ۷۰ درصد تبدیل شده بود اضافه گردید، به گونه ای که سطح پودر را بپوشاند. با دستگاه هم زن به مدت ۲۴ ساعت هم زده شد و سپس برای مدت ۴۸ ساعت در فضای تاریکی قرار داده شد. بعد از این مدت، محلول حاصل از کاغذ صافی عبور داده شد و برای اطمینان از خالص بودن عصاره مجدداً با پمپ خلاء صاف گردید و محلول صاف شده به مدت ۲۴ ساعت در آون با دمای ۴۵ درجه قرار گرفت تا خشک شود. پودر خشک شده در آخرین مرحله وزن و تحت دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس با اضافه کردن سرم فیزیولوژیک به وزن مشخصی از عصاره، غلظت مورد نظر تهیه شد و جهت تیمار موش های صحرایی دیابتی استفاده شد.

روش القای دیابت نوع ۱

مدل تجربی دیابت قندی نوع ۱ در موش صحرایی نر با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین ایجاد شد. ویال یک گرمی پودر استرپتوزوتوسین از شرکت سازنده سیگما با کد S0130 به سفارش شرکت مهران پارس صبا خریداری شد و در بافر نرمال سالین۰/۱ مولار (pH=3.5-4.2) حل شد. محلول استرپتوزوتوسین تهیه شده به حجم ۶۰ cc رسید و به وسیله سرنگ انسولین به نسبت وزن بدن حیوان به صورت درون صفاقی تزریق شد. مقدار خالص استرپتوزوتوسین تزریق شده به هر موش ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود. برای اطمینان از القاء دیابت ۲ روز بعد میزان گلوکز ناشتای خون اندازه‌گیری شد و در صورتی که سطح گلوکز ناشتای خون آن‌ها بیشتر از ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود به عنوان موش‌های دیابتی درنظر گرفته شد و در غیر این صورت عمل تزریق بایستی تکرار می‌گردید (۱۴).

تیمار با عصاره هیدروالکلی میوه جغجغه

موش های صحرایی نر نژاد ویستار ۲ تا ۳ ماهه با میانگین وزنی ۳۰۰-۱۵۰ گرم به صورت تصادفی به ۳ گروه ۱۵ تایی تقسیم شدند: گروه ۱ سالم (شاهد غیردیابتی)، گروه۲ (دیابتی شاهد) و گروه ۳ (دیابتی تحت تیمار). به مدت ۳۰ روز مقدار ۳۰۰ میلی‌گرم عصاره هیدروالکلی میوه به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن از طریق گاواژ به موش‌های مورد مطالعه خورانده شد. گروه شاهد سالم و شاهد دیابتی هم در این مدت سرم فیزیولوژی دریافت کردند.

اندازه گیری قند و وزن موش‌ها

کنترل گلوکز خون و وزن موش‌ها در طول ۳۰ روز مطالعه طی سه مرحله انجام شد. بدین صورت که اندازه‌گیری گلوکز و وزن ابتدا ۲ روز بعد از تزریق استرپتوزوتوسین قبل از تجویز عصاره و سپس در روزهای ۱۵ و۳۰ مطالعه انجام شد. برای اندازه‌گیری گلوکز خون یک قطره خون از انتهای دم موش روی دستگاه گلوکومتر ریخته و میزان گلوکز ناشتای خون آن‌ها سنجیده شد. در طی مطالعه وزن موش‌ها نیز بوسیله ترازوی دیجیتال اندازه‌گیری و ثبت شد.

بررسی بیان ژن پیروات کیناز

استخراج RNA از بافت کبدی کل طبق دستورالعمل کیت Geneall Hybrid-RTM (شرکت پیشگام) انجام گرفت. پس از استخراج RNA، کمیت و کیفیت آن با روش اسپکتروفتومتری و الکتروفورز ژل آگارز مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت سنتز cDNA از کیت Revert Aid First Strand cDNA Synthesis Kit (شرکت پیشگام)، استفاده شد. توالی پرایمرهای اختصاصی برای بیان ژن *PK* و

همچنین ژن TATA- box binding protein (*TBP*) به عنوان استاندارد درونی در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. توالی پرایمرها برای بیان ژنهای PK و TBP

نام ژن	شماره دسترسی	توالی پرایمر
Forward *PK*	NM-013631	TGAAGGCGTGAAGAAG TTTGA -3'-5'
Reverse *PK*	NM-001099779	GCAGCGTCCAATCATC ATCT -3'-5'
Forward *TBP*	XM-00806748301	GAGCCAAGAGTGAAGA ACA -3'-5'
Reverse *TBP*	XM-00806748301	TCACATCACAGCTCCCC A -3'-5'

میزان بیان ژن پیروات کیناز با روش Real time PCR

بر اساس روش استاندارد به صورت نسبی صورت گرفت. کمیت نسبی به وسیله اندازه‌گیری افزایش تشعشع فلورسنس در نتیجه اتصال رنگ (Eva Green) با استفاده از دستگاه (RG-3000 Corbett Research) انجام گرفت. میزان بیان ژن*PK* در نمونه با رقت‌سازی از نمونه cDNAنرمال برای ژن و رسم منحنی استاندارد به‌دست آمد. میزان نسبی سطوح mRNA ژن به صورت نرمالیزه در برابر*TBP بیان* گردید.

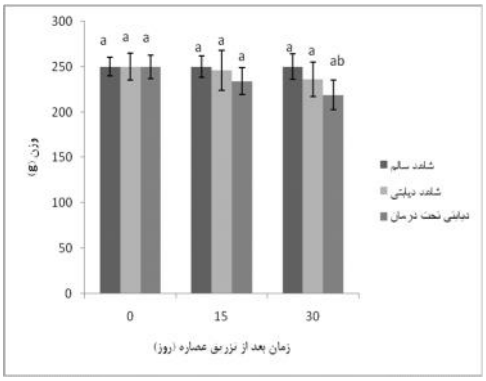
تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های به‌دست آمده با روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون Dunnett T3 و LSD به کمک نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. ($P<۰/۰۵$) سطح معنی‌دار درنظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی نتایج وزن موش‌های مورد مطالعه

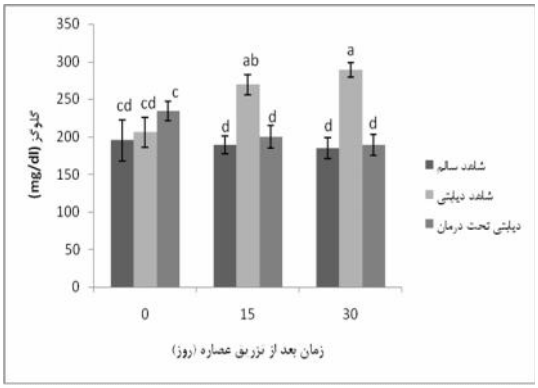
اثر عصاره هیدروالکلی میوه جغجغه بر وزن حیوانات دیابتی نشان داد میانگین وزنی گروه دیابتی تحت تیمار عصاره با دو گروه دیگر در شروع مطالعه اختلاف معنی‌دار آماری نداشته‌اند (شکل ۱). در روز ۱۵ مطالعه گروه شاهد دیابتی نسبت به دو گروه دیگر با کاهش وزن مواجه شده‌اند که در سطح معنی‌داری نبود. در روز ۳۰ مطالعه نیز وزن موش‌های صحرایی تحت تیمار با عصاره میوه جغجغه تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد دیابتی نداشت. بنابراین کاهش وزن در سه گروه مورد مطالعه در هیچ کدام از مقاطع زمانی در طول مطالعه با گروه شاهد دیابتی اختلاف معنی‌داری نداشت.



شکل ۱. اثر مصرف عصاره هیدروالکلی میوه گیاه جغجغه بر وزن موش‌های صحرایی در سه گروه، شاهد سالم، شاهد دیابتی، و دیابتی تحت تیمار با عصاره میوه گیاه جغجغه در سه مقطع زمانی قبل از تجویز عصاره، روزهای ۱۵ و ۳۰ پس از تجویز عصاره. میانگین های دارای حرف مشترک در هر تیمار از نظر آماری در سطح ۵٪ تفاوت معنی دار ندارند.

بررسی نتایج گلوکز ناشتای سرم موش‌های مورد مطالعه

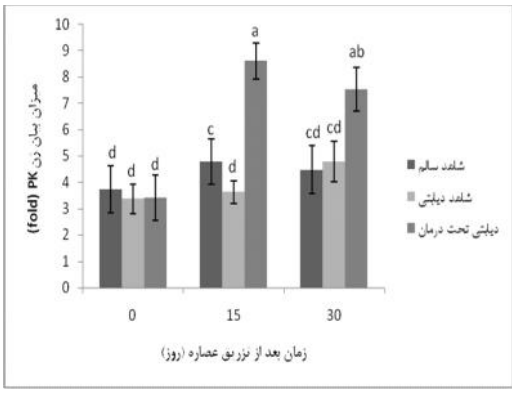
بررسی گلوکز ناشتای سرم خون نشان داد که در روز ۱۵ در گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره، گلوکز خون به طور معنی داری نسبت به گروه دیابتی شاهد کاهش یافت. پس از آن تا پایان دوره مطالعه تغییر معنی داری در گلوکز خون مشاهده نشد ولی همچنان نسبت به گروه شاهد دیابتی به طور معنی داری پایین تر بود (شکل ۲).



شکل ۲. اثر مصرف عصاره هیدروالکلی میوه گیاه جغجغه بر گلوکز ناشتای موش‌های صحرایی در سه گروه، شاهد سالم، شاهد دیابتی، و دیابتی تحت تیمار با عصاره برگ گیاه جغجغه در سه مقطع زمانی قبل از تجویز عصاره، روزهای ۱۵ و ۳۰. میانگین های دارای حرف مشترک در هر تیمار از نظر آماری در سطح ۵٪ تفاوت معنی دار ندارند.

نتایج بررسی بیان ژن *PK*

میزان بیان ژن *PK* در گروه سالم در سه مقطع زمانی روز قبل از تجویز عصاره، و روزهای ۱۵ و ۳۰ تغییری نداشت. میزان بیان ژن *PK* در گروه شاهد دیابتی در سه مقطع زمانی روز قبل از تجویز عصاره، و روزهای ۱۵ و ۳۰ نیز در سطح معنی‌داری بیان نشد. در حالیکه میزان بیان ژن *PK* در گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره در سه مقطع زمانی روز قبل از تجویز عصاره، و روزهای ۱۵ و ۳۰ در سطح معنی‌دار بیان شد. به طوریکه در گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره میزان بیان ژن در روز ۱۵ نسبت به دو گروه دیگر به بیشترین مقدار خود رسید که بیش از دو برابر میزان بیان ژن در نمونه های شاهد دیابتی و شاهد سالم بود. پس از آن تا پایان مطالعه بیان ژن *PK* تغییری نکرد ولی همچنان از گروه شاهد دیابتی بیشتر بود (شکل ۳).



شکل ۳. تغییرات بیان ژن PK در سه گروه شاهد سالم، شاهد دیابتی و دیابتی تحت تیمار در سه مقطع زمانی قبل از تجویز عصاره، ۱۵ و ۳۰ روز پس از تجویز عصاره. تغییرات بیان ژن PK تحت تاثیر تیمار نسبت به کنترل داخلی و در مقایسه با بیان همان ژن در نمونه های شاهد نشان داده شده است. میانگین های دارای حرف مشترک در هر تیمار از نظر آماری در سطح ۵٪ تفاوت معنی دار ندارند.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر اثر ضد دیابتی عصاره هیدروالکلی میوه جغجغه در موش های صحرایی دیابتی در زمانهای مختلف بررسی شد. در مطالعه حاضر در پایان روز ۱۵ مطالعه گلوکز ناشتای سرم در موش‌های دیابتی تحت تیمار عصاره میوه جغجغه نسبت به دو گروه دیگر کاهش نشان داد که در روز ۳۰ مطالعه نیز همچنان از گلوکز ناشتای سرم در گروه شاهد دیابتی بیشتر بود. همچنین میزان بیان ژن *PK*، در گروه تحت تیمار با عصاره میوه جغجغه در روز ۱۵ مطالعه به بیشترین مقدار خود نسبت به دو گروه دیگر رسید و در روز ۳۰ مطالعه نیز همچنان از بیان ژن *PK* در گروه شاهد دیابتی بیشتر بود. در مطالعه مصرف عصاره آبی گیاه جنسینگ در طول ۱۱ هفته تنها در مقطع بعد از ۶ هفته کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتای خون در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شده بود (۱۵). در مطالعه دیگر میزان گلوگز خون در موشهای دیابتی تحت تیمار با *Teucrium polium* در هفته دوم و چهارم نسبت به گروه شاهد به طور معنی داری کاهش یافت (۱۶). اثر ضد دیابتی عصاره میوه جعجغه در مطالعه حاضر در پایان روز ۱۵ بروز نمود. بنابراین مدت زمانی که موش‌های دیابتی تحت تیمار با عصاره میوه جغجغه قرار می‌گیرند می‌تواند درکاهش میزان گلوکز خون مؤثر باشد. از آنجایی که تریگونلین یک ترکیب آلکالوئیدی است که دارای خواص دارویی مهمی نظیر ضدسرطان، ضدمیگرن، پایین آورنده چربی خون و ضد دیابت می‌باشد، بنابراین کاهش گلوکز خون ممکن است ناشی از وجود این ماده در عصاره میوه این گیاه باشد (۱۷). در ادامه تحقیق به منظور درک مکانیزم اثر عصاره، بیان ژن آخرین آنزیم مسیر گلیکولیز، *PK* بررسی گردید. بررسی منابع نشان می دهد مطالعات کمی در زمینه بررسی بیان ژن آنزیم های مسیرهای متابولیسمی گلیکولیز و گلوکونئوژنز تحت تأثیر عصاره های گیاهی صورت گرفته است. ارسلانده و همکاران (۱۳۹۱) گزارش کردند موسیر ایرانی به طور معنی‌داری سطح گلوکز خون را احتمالاً از طریق کاهش بیان ژن آنزیم فسفوانول پیروات‌کربوکسی‌کیناز کبد، یکی از آنزیم های گلوکونئوژنز کاهش داد (۱۸). لیو و همکاران نیز موسیر ایرانی را بعنوان عامل هاپیوگلایسمیک و ضد دیابت پیشنهاد کردند که اثرش را از طریق افزایش ترشح انسولین و کاهش خروج گلوکز کبدی با سرکوب بیان فسفوانول‌پیروات‌کربوکسی-کیناز اعمال می‌کند (۱۹). نتایج مطالعه چهاردولی و همکاران

(۱۳۹۳) نشان داد مصرف عصاره آلوئه ورا سبب افزایش میـزان بیان ژن آنزیم گلوکوکیناز و کاهش میزان بیان ژن آنزیم فسفو انول پیروات کربوکسی کیناز و به دنبال آن کاهش قند خون در موشهای دیابتی گردید (۲۰). همچنین در مطالعه دیگر اسانس روغنی ساتوریا خوزستانیکا جمزاد به واسطه یک افزایش متوسط در میزان بیان ژن آنزیم های گلوکوکیناز و گلیکوژن فسفریلاز و کاهش میزان بیان ژن آنزیم فسفو انول پیروات کربوکسی کیناز باعث کاهش قند در موشهای دیابتی شد (۲۱).

در مطالعه ای دیگر کاهش میـزان قنـد خـون و افـزایش میزان انسولین به همـراه افـزایش بیـان ژن هـای گلوکوکینـاز، آلـدولاز و پیـروات کینـاز تحـت تـأثیر عـصاره گیـاه *Costus speciosus* در موش‌های دیابتی مشاهده شد (۲۲). در مطالعه حاضر نیـز بیـان ژن آنـزیم پیـروات‌کینـاز تحـت تـأثیر عـصاره هیدروالکلی میوه جغجغه به طـور معنـی داری در مـوش هـای دیابتی افزایش یافت. به طور کلی نتایج تحقیق حاضر نشان مـی دهد تجویز عصاره هیدروالکلی میـوه گیـاه جغجغـه احتمـالاً از طریق افزایش بیان ژن *PK* که یکـی از ژن‌هـای کاتالیزکننـده آخرین مرحله گلیکولیز می‌باشد، باعث کاهش گلوکز خـون در موشهای دیابتی می شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفتـه از پایـان نامـه دوره کارشناسـی ارشـد ژنتیک مصوب دانشگاه زابل است. بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه زابل که بخشی از هزینه این تحقیـق را تـأمین نمودنـد سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Can A, Akev N, Ozsoy N, Bolkent S, Arda BP,Yanardag R, et al. Effect of Aloe vera leaf gel and pulp extracts on the liver in type-II diabetic rat models. Biol Pharm Bull. 2004; 27(5): 694-698.
2. Heydari I, Radi V, Razmjou S, Amiri A. Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients. Int J Diabetes. 2010; 2(1): 61-63.
3. Cantarovich D, Perrone V. Pancreas transplant as treatment to arrest renal function decline in patients with Type 1 diabetes and proteinuria. Sem Nephrol. 2012; 32(5): 432-436.
4. Zhao Y, Mazzone T. Human cord blood stem cells and the journey to a cure for type 1 diabetes. Autoimmun Rev. 2010; 10(2): 103-107.
5. Srivastava Y, Venkatakrishnan-Bhatt H, Verma Y. Antidiabetic and adaptogenic properties of Momordica charantia extract: an experimental and clinical evaluation. Phytother Res. 2003;7: 285-289.
6. Venkatesh S, Reddy GD, Reddy BM. Antihyperglycemic activity of Caralluma attenuate. Fitoterapia. 2003; 74(3): 274-279.
7. Shirali S, Bathaei SZ, Nakhjavani M, Ashori MR. Effects of Saffron aqueous extract on serum biochemical factors in streptozotocin-induced diabetic rats. Iran J Medicin Aromat Plants. 2012; 28(2): 293-308.
8. Amiri A, Goodarzi M, Hassanzadeh T, Tavilani H, Karimi J. Aminoguanidine partially prevents the reduction in liver pyruvate kinase activity in diabetic rats. Adv Biomed Res. 2014; 3(260): 1-6.
9. Soliman M, Ahmed M, EL-Shazly SA. Cinnamon extract regulates gene expression of lipid and carbohydrate metabolismin streptozotcin induced diabetic wistarrats. American J. Biochemistry and Biotechnology. 2013; 9(2): 172-182.
10. Saad B, Azaizeh HS, Said O. Tradition and perspctives of arab herbal medicine. A review. Evid Based complement Alternat Med. 2005; 2(4): 475-479.
11. Al-Qura NS. Taxonomical and pharmacological survey of thehrapeutic plants in Jordan. J Nat Prod. 2008; 1(1): 10-26.
12. Jarald E, Balakrishnan JS, Chandra Jain D. Diabetes VS Herbal Medicines. Iran J Pharmacol Ther. 2008; 7(1): 97-106.
13. Harzallah-Skhiri F, Jannet HB. Flavonoids diversification in organs of two Prosopis farcata (Banks & Sol.) Eig. (Leguminosea, Mimosoideae) populations occurring in the Northeast and the Southeast of Tunisia. J Appl scince Res. 2005; 1(2):130-136.
14. Hedayati M, Pouraboli I, Pouraboli B, Dabiri S, Javadi A. Effects of Otostegia persica extract on serum level of glucose and morphology of pancreas in diabetic rats. Koomesh. 2012; 13 (2):201-218. (In Persian)
15. Li J, Kaneko T, Qin LQ. Long-term effects of high dietary fiber intake on glucose tolerance and lipid metabolism in GK rats: comparison among barley, rice and cornstarch. Metab Clin Exp. 2003; 52(9): 1206-1210.

16. Sabet Z, Roghani M, Najafi M, Maghsoudi Z. Antidiabetic effect of Teucrium polium aqueous extract in multiple low-dose streptozotocin-induced model of type 1 diabetes in rat. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2013; 1(2): 34-38.
17. Mehrafarin A, Ghavami N, Naghdi Badi H, Ghaderi A. Trigonellin, a medicinal metabolite. J Medicin Plants. 2012; 11(1): 33-39. (In Persian)
18. Arsalandeh F, Hoseini SM, Hoseini J. Effects of Allium hirtifoliu extract on gene expression of glycogene phosphorylase and phosphoenol pyruvate carboxykinase. First National Student Conference of Biotechn. 2012; 46-56. (In Persian)
19. Liu L, Liou, SS, Cheng JT. Mediation of β-endorphin by myricetin to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. Ethnopharmacol. 2006; 8(104): 199-206.
20. Chahardoli M, Mahmoodi MR, Hajizadeh. Effect of Aloe Vera Hydroalcoholic Extract on Blood Glucose, Serum Insulin and the Key Enzymes in Metabolic Pathways of Glycolysis and Gluconeogenesis in Hepatocytes of Type 1 Diabetic Rats. J Rafsanjan Univ Med Sci. 2014; 13(8): 668-682. (In Persian)
21. Shahsavari G, Ehsani A, Hooshmand M. Effect of essential oils of Satureia khuzestanica Jamzad on enzyme activity and gene expression of some regulatory enzymes of glucose in diabetic and normal rats. Yafte. 2008; 10(4): 71-80. (In Persian)
22. Ha A, Almaghrabi OA, Afifi ME. Molecular mechanisms of anti-hyperglycemic effects of Costus speciosus extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Saudi Med J. 2014; 35(12): 1501-1506.