

تأثیر عصاره هیدرو- الکی دانه خرنوب (*Ceratonia siliqua* L.) بر فاکتورهای عملکردی کلیوی و الکترولیت‌های سرم در موش صحرایی نر دیابتی

مختار مختاری^۱، بهزاد محمدی^۲، اسفندیار شریفی^۳، مریم شاه امیرطباطبائی^۴

۱-دانشیار فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

۲-استادیار پاتولوژی، گروه علوم پایه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

۳- مربی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

۴-کارشناس ارشد علوم جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

یافته / دوره سیزدهم / شماره ۲ / تابستان ۹۰ / مسلسل ۱۴۸

چکیده

دریافت مقاله: ۹۰/۱/۱۰، پذیرش مقاله: ۹۰/۱۳/۱۴

*** مقدمه:** دیابت ملیتوس مهمترین بیماری متابولیک در انسان است که منجر به هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی می‌شود. هیپرگلیسمی می‌تواند موجب آسیب کلیوی گردد. در این تحقیق تأثیر عصاره هیدرو-الکی دانه خرنوب بر کراتینی، اسید اوریک، نیتروژن اوره، سدیم، پتاسیم و کلسیم در موش صحرایی دیابتی نر مورد بررسی قرار گرفت.

*** مواد و روش‌ها:** ۵۶ موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار، با وزن تقریبی ۲۲۰-۲۱۰ گرم به طور تصادفی به هفت گروه هشت تایی تقسیم شد: گروه کنترل بدون هیچگونه تیمار دارویی، گروه شاهد که روزانه فقط آب مقطر دریافت نمود، گروه کنترل تیمار شده با عصاره هیدرو-الکی دانه-خرنوب (۶۰۰ mg/kg)، گروه کنترل دیابتی که فقط استرپتوز توسین دریافت کرد و گروه‌های تجربی ۱ و ۲ که یک هفته بعد از دیابتی شدن به-ترتیب روزانه مقادیر ۱۵۰ و ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن، عصاره هیدرو-الکی دانه خرنوب را به صورت خوراکی و به مدت ۶ روز دریافت کردند. در پایان دوره آزمایش میزان کراتینی، اسید اوریک، نیتروژن اوره و الکترولیت‌ها شامل سدیم، پتاسیم و کلسیم اندازه‌گیری شد. نتایج با استفاده از تست آماری ANOVA و نرم افزار SPSS-18 تجزیه و تحلیل گردید و سطح $p \leq 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

*** یافته‌ها:** میانگین غلظت سرمی کراتینی، نیتروژن اوره در گروه تجربی ۱ و میزان پتاسیم در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان داد. در گروه تجربی ۱ غلظت اسید اوریک و در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ غلظت سدیم افزایش معنی داری را نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان داد. اختلاف معنی داری در غلظت کلسیم در هیچ کدام از گروه‌ها مشاهده نشد.

*** بحث و نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق عصاره هیدرو-الکی دانه خرنوب می‌تواند موجب کاهش مشکلات کلیوی ناشی از دیابت شود.

*** واژه‌های کلیدی:** دانه خرنوب، کراتینی، اسید اوریک، نیتروژن اوره، سدیم، پتاسیم

آدرس مکاتبه: کازرون، کیلومتر ۵ جاده کازرون- شیراز ساختمان شماره ۳، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، گروه زیست شناسی

پست الکترونیک: Mokhtar_Mokhtary@yahoo.com

مقدمه

بیماری دیابت مهمترین بیماری متابولیک در انسان است که منجر به هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی می شود. این بیماری به دنبال نقص در تولید انسولین و یا مقاومت به آن بوجود می آید (۱). هیپرگلیسمی می تواند موجب آسیب به چشم، کلیه، اعصاب و عروق گردد (۲). بر اساس مطالعات انجام شده افزایش مزمن قند خون به علت گلیکوزیلاسیون و پراکسیداسیون لیپیدی منجر به افزایش استرس اکسیداتیو به علت تولید بیش از حد گونه های واکنش گراکسیژن (ROS) شده و منجر به کاهش کارایی سیستم آنتی اکسیدانی می گردد (۳ و ۴).

افزایش تولید رادیکال های آزاد باعث پراکسیداسیون چربی ها، تخریب غشاهای سلولی، اکسیداسیون پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک و تخریب بافتی شده که نتیجه آن کاهش فیلتراسیون گلومرولی و بروز آسیب های کلیوی است (۵)، بنابراین داروی مناسب برای درمان دیابت بایستی دارای خاصیت کاهندگی قند خون و نیز خاصیت آنتی اکسیدانی باشد (۶). مطالعات نشان می دهد گیاهان دارویی از سال ها قبل برای درمان بسیاری از بیماری ها از جمله عوارض جانبی مربوط به بیماری دیابت کاربرد داشته اند، ولی در مورد تأثیر بسیاری از آن ها تا کنون شواهد علمی معتبر یافت نشده است (۷).

خرنوب درختی از خانواده حبوبات و با نام علمی *Ceratonia siliqua L.* است. خرنوب درختچه یا درختی همیشه سبز، اغلب یک پایه با برگ های شانه ای منفرد و گل آذین خوشه ای انبوه پر گل است (۸). ارتفاع این درخت به ۷-۱۲ متر می رسد. این درخت بومی مناطق مدیترانه بوده و در ایران فقط در فارس و در شهرستان کازرون (غار شاپور) به صورت خودرو دیده می شود (۹). از غلاف میوه به عنوان قابض و برای قطع سرفه استفاده شده و پوست دانه آن جهت درمان اسهال مصرف می-

شود (۷). از این گیاه برای کاهش کلسترول در افراد مبتلا به کلسترول بالا استفاده می گردد (۹). همچنین در درمان التهاب دهان نیز مفید است (۱۰). مطالعات نشان می دهد پودر دانه خرنوب موجب کاهش میزان گلوکز خون می گردد (۱۱).

خرنوب به دلیل داشتن ترکیباتی مانند فیبر، توکوفرول، آنتی اکسیدان ها و استرول های گیاهی برای درمان و بهبود علائم دیابت مفید است (۱۱) و در مورد مصرف دانه آن سمیتی نیز گزارش نشده است (۱۲). با توجه به شیوع بیماری دیابت و عوارض ناشی از آن در جوامع امروز و نیز اثرات جانبی داروهای شیمیایی، نیاز به داروهایی با حداقل عوارض و درجه اطمینان زیاد است که بتوان از آن ها برای مدت زمان طولانی استفاده کرد.

شواهد نشان می دهد گیاهان دارویی از جمله مواد طبیعی هستند که احتمال عوارض جانبی آنها بسیار کمتر است. از آنجا که اندازه گیری کراتی نین، نیتروژن اوره، اسید اوریک و الکترولیت ها (سدیم، پتاسیم و کلسیم) از جمله پارامترهای بررسی عملکرد کلیه ها به شمار می رود (۱۳) و با در نظر گرفتن اینکه تاکنون تحقیقاتی مبنی بر استفاده از عصاره دانه خرنوب جهت درمان آسیب کلیوی ناشی از دیابت انجام نشده است، در این تحقیق تأثیر عصاره هیدرو-الکلی دانه خرنوب بر میزان فاکتورهای عملکردی کلیوی و الکترولیت های سرم در موش صحرایی دیابتی نر بالغ مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش ها

۵۶ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار (Wistar) در محدوده وزنی ۲۲۰-۲۱۰ گرم و محدوده سنی ۳-۲/۵ ماه به هفت گروه ۸ تایی تقسیم و تا زمان انجام آزمایش در قفس های استاندارد و تحت شرایط یکسان با دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی-گراد و با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی

نگهداری شدند. آب و غذا به میزان کافی در اختیار آن‌ها قرار گرفت و به جز در زمان انجام آزمایش، به راحتی به آب و غذا دسترسی داشتند و فقط یک بار تحت آزمایش قرار گرفتند. ملاحظات اخلاقی در مورد کلیه حیوانات زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تا پایان دوره آزمایش رعایت گردید.

برای دیابتی کردن موش‌ها از داروی استرپتوزتوسین به صورت تک مقداری و داخل صفاقی و به میزان 60 mg/kg حل شده در آب مقطر استفاده گردید (۱۴). برای اطمینان از دیابتی شدن حیوانات یک هفته بعد از تزریق از دم موش‌ها خونگیری به عمل آمد و میزان قند خون با دستگاه Easygluco اندازه‌گیری شد. مبنای دیابتی شدن میزان بالاتر از 200 mg/dl قند خون در نظر گرفته شد و موش‌های دیابتی علائم پرُنوشی و پراداراری را نیز نشان دادند.

روش تهیه عصاره هیدرو-الکلی دانه خرنوب: در اوایل فصل بهار سال ۱۳۸۹ در اطراف شهرستان کازرون میوه‌ها جمع‌آوری شد. نیام‌ها شکسته، دانه‌ها جدا و آسیاب کرده تا پودر نرمی حاصل شد. یک کیلوگرم از پودر حاصله، رابه نسبت $50/50$ با الکل اتانول ۹۶ درصد و آب به مدت ۷۲ ساعت خیسانده و آن را صاف کرده و در مرحله آخر در آن 40 درجه قرارداده شد تا آب و الکل آن تبخیر گردد و یک شیره قهوه‌ای غلیظ باقی ماند. در مرحله بعد مقادیر مورد نظر از عصاره در آب مقطر حل شد تا غلظت‌های مختلف به دست آید (۱۵).

حیوانات مورد آزمایش به هفت گروه ۸ تایی تقسیم شدند: گروه کنترل بدون هیچ‌گونه تیمار دارویی، گروه شاهد روزانه با آب مقطر تیمار شد، گروه کنترل دیابتی که در طول دوره

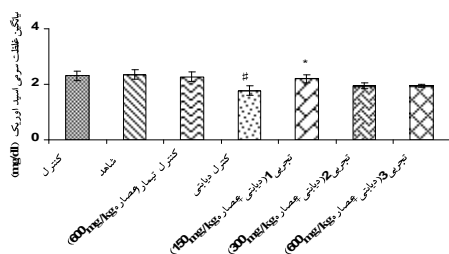
عصاره‌ای دریافت نکرد، گروه کنترل تیمار شده فقط با حداکثر عصاره (60 mg/kg) و سه گروه تجربی ۱ و ۲ و ۳ که یک هفته بعد از دیابتی شدن به ترتیب مقادیر 150 و 300 و 600 میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن عصاره هیدرو-الکلی دانه خرنوب را به صورت خوراکی دریافت کردند (۱۲). بعد از ۱۶ روز تحت تأثیر بیهوشی خفیف با اتر از قلب خونگیری به عمل آمد. نمونه‌های خونی به دست آمده ۲۰ دقیقه در شرایط آزمایشگاهی نگهداری گردید و به مدت ۱۵ دقیقه با 2000 دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس سرم هر لوله جمع‌آوری گردید. میزان کراتی نین به روش ژافه، میزان نیتروژن اوره به روش آنزیماتیک، میزان اسید اوریک به روش آنزیمی، میزان سدیم، پتاسیم و کلسیم به روش فتومتر تری توسط دستگاه اتوانالایزر تمام اتوماتیک (Technico RA-1000) اندازه‌گیری گردید (۱۳).

میانگین مقادیر بدست آمده در آزمایش‌ها با روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و تست تکمیلی LSD با در نظر گرفتن $p \leq 0/05$ و توسط برنامه SPSS-18 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج توسط برنامه Excel به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ در نمودار ارائه گردید.

یافته‌ها

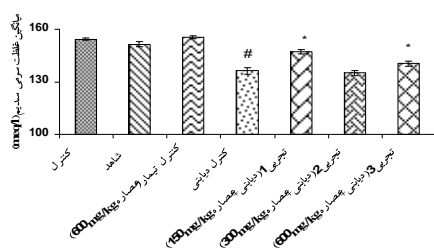
نتایج این تحقیق نشان داد غلظت کراتی نین سرم در گروه‌های شاهد و کنترل تیمار نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری را ندارد. افزایش معنی داری در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد، همچنین میزان کراتی نین در گروه تجربی ۱ کاهش معنی داری نسبت به گروه شاهد دیابتی نشان داد (نمودار ۱).

شد. همچنین افزایش معنی داری در میزان اسید اوریک گروه تجربی ۱ در مقایسه با گروه کنترل دیابتی مشاهده گردید (نمودار ۳).

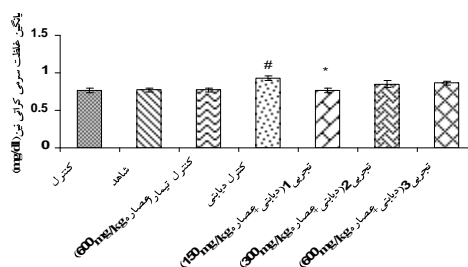


نمودار شماره ۳ میانگین غلظت سرمی اسید اوریک به دنبال مصرف مقادیر مختلف عصاره هیدرو-الکلی دانه خرنوب در گروه های تجربی و کنترل. * نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل دیابتی و # نشان دهنده اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل است ($P \leq 0.05$).

همچنین نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد غلظت سرمی سدیم در گروه های شاهد و کنترل تیمار نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی دار ندارد. کاهش معنی دار در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. میزان سدیم در گروه های تجربی ۱ و ۳ افزایش معنی داری را نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان داد (نمودار ۴).

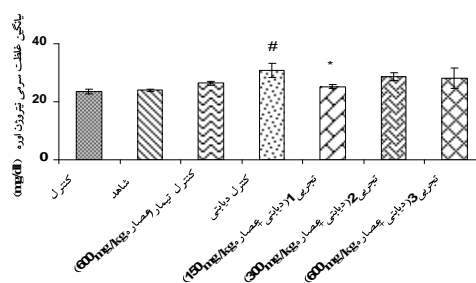


نمودار شماره ۴ میانگین غلظت سرمی سدیم به دنبال مصرف مقادیر مختلف عصاره هیدرو-الکلی دانه خرنوب در گروه های تجربی و کنترل. * نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل دیابتی و # نشان دهنده اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل است ($P \leq 0.05$).



نمودار شماره ۱- میانگین غلظت سرمی کراتینین به دنبال مصرف مقادیر مختلف عصاره هیدرو-الکلی دانه خرنوب در گروه های تجربی و کنترل. * نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل دیابتی و # نشان دهنده اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل است ($P \leq 0.05$).

نتایج حاصله نشان می دهد غلظت نیتروژن اوره (BUN) تغییر معنی داری در گروه شاهد و کنترل تیمار نسبت به گروه کنترل ندارد. افزایش معنی داری در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید. همچنین کاهش معنی داری در میزان نیتروژن اوره (BUN) در گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل دیابتی مشاهده شد (نمودار ۲).



نمودار شماره ۲- میانگین غلظت سرمی نیتروژن اوره (BUN) به دنبال مصرف مقادیر مختلف عصاره هیدرو-الکلی دانه خرنوب در گروه های تجربی و کنترل. * نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل دیابتی و # نشان دهنده اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل است ($P \leq 0.05$).

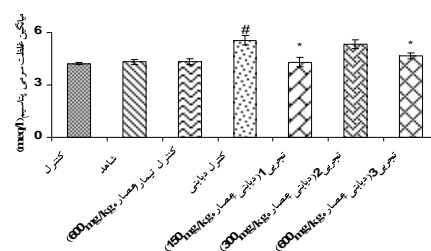
اختلاف معنی داری در مورد غلظت سرمی اسید اوریک در گروه های شاهد و کنترل تیمار نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. در گروه کنترل دیابتی کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل مشاهده

بنابراین استریتوزتوسین نه تنها بر روی سلول های بتای لوزالمعده اثر مخرب گذاشته است بلکه دیگر اندام ها مانند کلیه را نیز درگیر نموده است (۲۱ و ۲۰). از دلایل اثرات تخریبی استریتوزتوسین افزایش رادیکال های آزاد مانند گونه های فعال اکسیژن (ROS) می باشد که به سوپر اکسید معروف هستند (۲۲). بدن در مقابل رادیکال های آزاد دارای آنتی اکسیدانی موسوم به سوپراکسید دسموتاز است. این آنتی اکسیدان مولکول سوپر اکسید را قبل از آنکه تخریب بیشتری وارد سازد بی اثر می کند. وقتی سطوح گلوکز پلاسما بالا باشد، سوپراکسید با سرعتی بالاتر از آنزیم سوپراکسید دسموتاز تولید می شود که این آنزیم قادر به مقابله با آن نیست، در نتیجه مولکول های سوپراکسید به تعداد زیاد ایجاد شده و اطراف سلول ها قرار می گیرند و باعث تخریب بیشتری در بافت ها می شوند (۲۳). بنابراین در بیماری دیابت عامل اصلی که موجب آسیب کلیوی می شود، تولید رادیکال های آزاد است (۲۴).

در این پژوهش مشاهده گردید در گروه تجربی ۱ به دنبال مصرف عصاره میزان کراتینی نین و BUN و در گروه های تجربی ۱ و ۳ میزان پتاسیم سرم کاهش معنی داری نشان داده است. همچنین در گروه تجربی ۱ میزان اسید اوریک و در گروه های تجربی ۱ و ۳ میزان سدیم افزایش معنی دار نشان داد. با توجه به این نتایج می توان گفت احتمالاً عصاره هیدرو-الکلی دانه خرنوب دارای ترکیباتی است که توانسته است اثرات مخرب ناشی از دیابت را بر کلیه جبران نماید. مطالعات نشان می دهد دانه خرنوب دارای ترکیبات آنتی اکسیدانی فراوانی است (۲۵ و ۱۱). که احتمالاً می تواند با اثرات مخرب رادیکال های آزاد تولید شده مقابله نماید (۲۶).

مطالعات نشان می دهد مصرف ترکیبات آنتی اکسیدان در موش های صحرایی دیابتی موجب کاهش آسیب های کلیوی می شود (۲۷). از آنجا که سد دفاعی بدن در برابر ترکیبات اکسید کننده و رادیکال های آزاد آنتی اکسیدان هاست (۲۶)، این ترکیبات با افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی می توانند رادیکال های آزاد تشکیل شده به واسطه ایجاد دیابت را خنثی نموده و از آسیب کلیوی بیشتر

نمودار ۵ نشان دهنده غلظت پتاسیم سرم است: اختلاف معنی داری در گروه های شاهد و کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. در گروه کنترل دیابتی افزایش معنی داری در میزان پتاسیم نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. کاهش معنی داری نیز در میزان پتاسیم در گروه های تجربی ۱ و ۳ نسبت به گروه کنترل دیابتی مشاهده گردید.



نمودار ۵: میانگین غلظت سرمی پتاسیم به دنبال مصرف مقادیر مختلف عصاره هیدرو-الکلی دانه خرنوب در گروه های تجربی و کنترل. * نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل دیابتی و # نشان دهنده اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل است ($p \leq 0.05$).

میانگین غلظت سرمی کلسیم در بین گروه های مختلف تفاوت معنی داری نشان نداد.

بحث و نتیجه گیری

بیماری دیابت یکی از شایع ترین بیماری های غدد درون ریز محسوب می شود. به دنبال این بیماری اعمال متابولیک بدن دچار اختلال می گردد و با ایجاد هیپرگلیسمی، بیشتر سلول ها قادر به استفاده از گلوکز برای تغذیه نیستند (۱۶). در مطالعه حاضر به واسطه ایجاد دیابت توسط استریتوزتوسین میزان کراتینی نین، BUN و پتاسیم به طور معنی داری افزایش و میزان اسید اوریک و سدیم به طور معنی داری کاهش نشان داد، این مسئله با توجه به این که یکی از عوارض دیابت؛ آسیب کلیوی است قابل انتظار می باشد (۱۷). مطالعات نشان می دهد دیابت موجب افزایش میزان کراتینی نین، BUN، پتاسیم و کاهش میزان اسید اوریک و سدیم می گردد (۱۹ و ۱۸).

جلوگیری نمایند و موجب بهبود سطوح سرمی فاکتورهای کلیوی و الکترولیت های سرم شوند (۲۹ و ۲۸).
شواهد بدست آمده نشان می دهد افزایش قند خون یک فاکتور مهم برای ایجاد آسیب های کلیوی است (۳۰)، بنابراین کنترل قند خون موجب بهبود عملکرد کلیه می شود (۳۱). مطالعات سایر محققان نشان می دهد دانه خرنوب دارای ترکیبات کاهنده قند خون نیز است (۱۱ و ۲۵).

مطالعات Doha و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان داد مصرف پودر دانه خرنوب به دلیل داشتن ترکیباتی مانند گالاکتومنان و پلی فنول ها موجب کاهش قند خون در موش های دیابتی می شود (۱۱).

احتمال دارد به دنبال کاهش قند خون تولید رادیکال های آزاد مانند گونه های فعال اکسیژن (ROS) کاهش یافته و آسیب های کلیوی که به دنبال افزایش قند خون رخ می دهد نیز کاهش می یابد (۳۲). با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق و مطالعات سایر محققان در مورد خواص دارویی و نیز آنتی اکسیدانی آن احتمال می رود دانه خرنوب با افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی در کلیه ها و کاهش قند خون موجب کاهش مشکلات کلیوی ناشی از دیابت شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مسئولین محترم دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون که موجبات انجام این تحقیق را فراهم نموده اند صمیمانه تشکر و سپاسگزاری می شود.

References

1. David M. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 328:1676-1685.
2. Sharma AK. Diabetes Mellitus and Its Complications: An Update. New Delhi: Mac. Millan; 1993. pp. 18-159.
3. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct.* 2003; 21(3): 291-6.
4. Giron MD, Salto R, Gonzalez Y. Modulation of hepatic and intestinal glutathione Stransferases and other antioxidant enzymes by dietary lipids in streptozotocin diabetic rats. *Chemosphere.* 1999; 38(3): 3003-13.
5. Satoh M, Kashihara N, Fujimoto S, Horike H, Tokura T, Namikoshi T, et al. A novel free radical scavenger, Edarabone, protects against cisplatin- induced acute renal damage in vitro and in vivo *J Pharmacol Exp Thr.* 2003;305:1183- 1190.
6. Ramesh B, Pugalendi KV. Impact of umbelliferone (7-hydroxycoumarin) on hepatic marker enzymes in streptozotocin diabetic rats. *Indian J Pharmacol* 2006; 38(3): 209-10.
7. Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42(2): 217- 226.
8. Mozaffarian V. A Dictionary of Iranian Plant Names. Farhang Moaser Publication. Tehran. 1996; pp : 102-103.(In Persian)
9. Mirhaydar H. Plant information: Plant Usage in Disease Treatment. Farhang Islami Press, Iran, 1994; pp: 115. (In Persian)
10. Nidal A, Jaradat. Medical Plants Utilized in Palestinian Folk Medicine for Treatment of Diabetes Mellitus and Cardiac diseases. *Al-Aqsa Univ.*, 9, 2005.
11. Doha A. Mohamed, Ibrahim M. Hamed and Sahar Y. Al-Okbi. Ceratonia siliqua Pods as a Cheap Source of Functional Food Components. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau.* 2008; 104:25-29.
12. Williams DR, James WP, Evans IE. Dietary fibre supplementation of a 'normal' breakfast administered to diabetics. *Diabetologia.* 1980; 18(5):379-83.
13. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 4th edn. W.B. Saunders, Philadelphia, 2000; pp: 416-499, 574-805 .
14. Department of health and human services(US). Carcinogenesis Bioassay of Locust Bean Gum (CAS No. 9000-40-2) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study). North Carolina: National Toxicology Program:1982.
15. German? MP, D'Angelo V, Sanogo R, Morabito A, Pergolizzi S, De Pasquale R. Hepatoprotective activity of Trichilia roka on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2001; 53(11):1569-74.
16. Hayashi T, Nozawa M, Sohmiya K, Toko H, Nakao M, Okabe M, et al. Efficacy of pancreatic transplantation on cardiovascular alterations in diabetic rats: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Transplant Proc* 1998; 30: 335-8.

17. Thomson M, Al-Amin ZM, Al-Qattan KK, Shaban LH, Muslim A. Anti-diabetic and Hypolipidemic properties of garlic (*Allium sativum*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Diabetes & Metabolism* 2007; 15:108-15.
18. Anjaneyulu M, Chopra K. Quercetin, an antioxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31(4):244-8.
19. Bwititi P, Musabayane CT, Nhachi CF. Effects of *Opuntia megacantha* on blood glucose and kidney function in streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2000;69(3):247-52.
20. Zafar M, Naeem-ul-hassan Naqvi S, Ahmed M, Kaimkhani ZA. Altered Kidney Morphology and Enzymes in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Int J Morphol*. 2009; 27(3):783-790 .
21. Bleasel AF, Yong LC. Streptozotocin induced diabetic nephropathy and renal tumors in the rat. *Experientia*. 1982 ;15;38(1):129-30.
22. T. Szkudelski. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat. *Pancreas Physiol Res*. 2001; 50: 536-546.
23. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. β -Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2004;53 (1):S119-24.
24. Morsy MD, Hassan WN, Zalat SI. Improvement of renal oxidative stress markers after ozone administration in diabetic nephropathy in rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2010 ;13;2(1):29.
25. Williams DR, James WP, Evans IE. Dietary fibre supplementation of a 'normal' breakfast administered to diabetics. *Diabetologia*. 1980; 18(5):379-83.
26. Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes. *Am J Med* 1998; 105:4S-14S.
27. El-Demerdash FM, Yousef MI, El-Naga NIA. Biochemical study on the hyperglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicol*. 2005; 43: 57-63.
28. Banerjee SK, Dinda AK, Manchanda SC, Maulik SK. Chronic garlic administration protects rat heart against oxidative stress induced by ischemic reperfusion injury. *BMC Pharmacol*. 2002; 2: 16.
29. Ide N, Lau BH. Garlic compounds minimize intracellular oxidative stress and inhibit nuclear factor-kappa B activation. *J Nutr*. 2001; 131: 1020S-6S.
30. Svensson M, Nyström L, Schön S, Dahlquist G. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease: a nationwide population-based study. *Diabetes Care*. 2006;29(3):538-42.
31. Ahmad MS, Ahmed N. Antiglycation properties of aged garlic extract: possible role in prevention of diabetic complications. *J Nutr* 2006; 136(3):796S-9S.
32. Palm F, Buerk DG, Carlsson PO, Hansell P, Liss P. Reduced nitric oxide concentration in the renal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats: effects on renal oxygenation and microcirculation. *Diabetes*. 2005;54(11):3282-7.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.