

Original Article

اثر پیشگیرانه‌ی عصاره آبی ریشه زرشک زرافشان بر میزان سطوح گلوکز خون و چربی‌های سرم در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

حسین اشرف^{*}، رضا حیدری، وحید نجاتی، مینو ایلخانی پور

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، آذربایجان غربی، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۳/۲۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۰۶/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: کاهش دادن سطح گلوکز و لیپیدهای سرم در بیماران دیابتی با استفاده از گیاهان دارویی از اهمیت بالینی زیادی برخوردار می‌باشد. در تحقیق حاضر بر آن شدیم تا اثر پیشگیرانه‌ی عصاره آبی ریشه زرشک بر میزان گلوکز، انسولین و چربی‌های سرم در موش‌های صحرایی دیابتی را بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها: چهل سر موش صحرایی نر به ۵ گروه تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل (N) که آب مقطر را به مدت شش هفته دریافت کردند، (۲) گروه نرمال + زرشک (N+B) عصاره ریشه زرشک را روزانه به مدت شش هفته توسط دستگاه گاوژ معدی دریافت کردند، (۳) گروه دیابتی (D)، (۴) گروه دیابتی + زرشک _ قبل (D+Bb) برای سه هفته قبل و سه هفته بعد از تزریق STZ عصاره ریشه زرشک دریافت کردند، (۵) گروه دیابتی + زرشک _ بعد (D+Ba) بعد از تزریق STZ و دیابتی شدن به مدت سه هفته عصاره ریشه زرشک دریافت کردند. گروه‌های تحت درمان، ۵۰۰ mg/kg/day عصاره ریشه زرشک را به وسیله گاوژ معدی دریافت نمودند. دوره آزمایش برای هر موش شش هفته بود.

نتایج: نتایج نشان داد دیابت باعث افزایش معنی داری در میزان مصرف غذا، گلوکز خون، کلسترول تام (TC)، تری گلیسیرید (TG)، LDL-C و کاهش معنی داری در میزان HDL-C، انسولین و وزن بدن در گروه دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها شد. مصرف ریشه زرشک موجب هدایت این تغییرات به حدود طبیعی شد، به طوری که مصرف ریشه زرشک در گروه D+Bb اختلاف معنی داری را در تمامی عوامل مورد بررسی در مقایسه با گروه D+Ba ایجاد کرد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، برای اولین بار نشان داده شد که مصرف ریشه زرشک قبل از ایجاد دیابت منجر به بهبودی بیشتر در سطوح گلوکز خون، انسولین و چربی‌های سرم نسبت به گروهی می‌شود که پس از ایجاد دیابت، ریشه زرشک دریافت می‌کردند. بنابراین، ریشه زرشک می‌تواند هر دو نقش پیشگیری کننده و درمانی را در برابر عوارض دیابت ایفا نماید.

کلمات کلیدی: دیابت، زرشک، استرپتوزوتوسین، هیپوگلیسمیک، هیپولیپیدمیک

مقدمه

افزایش شیوع جهانی دیابت شیرین بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک به اثبات رسیده است (۱). تخریب اختصاصی سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین در جزایر پانکراس به وسیله سلول‌های تی اتوریاکتیو و مواد واسطه تولید شده به وسیله این سلول‌ها در هنگام التهاب جزایر دلیل اصلی دیابت نوع یک می‌باشد (۲). اما دیابت نوع دو به دلیل مقاومت بدن نسبت به عملکرد انسولین همراه با اختلال تدریجی در عملکرد سلول‌های β اتفاق می‌افتد، که به از دست رفتن تدریجی کنترل متابولیک منجر می‌گردد (۳). هر چند که در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای حالت دیابت قندی استفاده از انسولین و عوامل کاهنده قند خون 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 درازمدت بر روندهای ایجاد عوارض ناتوان کننده دیابت تأثیر ندارند؛ بنابراین نیاز برای یافتن ترکیبات مؤثر در درمان دیابت با عوارض جانبی کم‌تر

احساس می‌گردد (۴). به علاوه، در افراد مبتلا به دیابت قندی چند شکل از دیس‌لیپیدمی دیده می‌شود. به علت خطرات قلبی-عروقی ناشی از افزایش سطح قند و چربی‌های خون، اختلالات چربی‌ها را باید به عنوان بخشی از درمان جامع دیابت، به سرعت تشخیص داده و درمان نمود. شایع‌ترین الگوی دیس‌لیپیدمی، افزایش تری‌گلیسیریدها و کاهش کلسترول HDL می‌باشد (۱). 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 شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نمی‌شود (۵). خانواده Berberidaceae گروهی از گیاهان می‌باشند که از میان آن‌ها چند نمونه مثل *Berberis Vulgaris*، *Berberis Aristata* و *Integerrima* دارای مصارف قابل توجه پزشکی و صنعتی می‌باشند. در این تحقیق بر روی *Berberis integerrima* که با نام محلی زرشک زرافشانی شناخته می‌شود (۶)، مطالعه شد. این گیاه در اغلب نواحی ایران به خصوص در نواحی شمالی و شمال شرقی

* نویسنده مسئول: حسین اشرف، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، آذربایجان غربی، ایران. تلفن: ۰۷۵۲-۳۲۳۴۱۷
Email: hossein.ashraf@gmail.com

ریشه‌ها با آب سرد در محیط آزمایشگاه شسته و در سایه خشک شدند و سپس به صورت پودر درآمدند. پودر حاصل، به مدت ۷۲ ساعت در آب مقطر (۵۰ گرم در ۵۰۰ میلی لیتر آب مقطر) برای تهیه عصاره آبی خیسانده شد و هر هشت ساعت توسط یک همزن شیشه‌ای هم زده شد. پس از ۷۲ ساعت عصاره حاصل، صاف و تغلیظ گردید (۱۲). با اضافه کردن سرم فیزیولوژیک به وزن مشخصی از عصاره، غلظت‌های مورد نظر تهیه شد. برای ایجاد دیابت نوع یک از استروپتوزوتوسین خریداری شده از شرکت سیگمای آمریکا استفاده شد. دوز داروی به کار برده شده برای دیابتی کردن موش‌های صحرایی ۶۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود که پس از حل کردن در بافر سیترات ($\text{pH} = 4.5$) به صورت داخل صفاقی به آن‌ها تزریق گردید (۱۳). سه روز پس از تزریق STZ، خون‌گیری از طریق بریدن نوک دم آن‌ها به عمل آمد و موش‌هایی که میزان قند خون آن‌ها بالاتر از ۳۰۰ میلی گرم در دسی لیتر بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند (۱۴). در این مطالعه تجربی ۴۰ موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (با وزن ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم) از انستیتو پاستور تهران خریداری و در شرایط مناسب با درجه حرارت ۲۲ درجه سانتی‌گراد، دوره نوری ۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۶۰-۴۰ درصد نگهداری شدند. حیوانات در طول دوره آزمایش به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. سپس حیوانات به طور تصادفی به پنج گروه و تعداد هشت عدد موش در هر گروه به صورت زیر تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل (N) که آب مقطر را به مدت شش هفته دریافت کردند، (۲) گروه نرمال + زرشک (N+B) که ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره ریشه زرشک را روزانه به مدت شش هفته توسط دستگاه گاوژ معدی دریافت کردند، (۳) گروه دیابتی (D) که در آن‌ها ۶۵ میلی گرم داروی استروپتوزوتوسین (STZ) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی تزریق شد، (۴) گروه دیابتی + زرشک - قبل (D+Bb) که برای سه هفته قبل و سه هفته بعد از تزریق STZ، ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره ریشه زرشک را روزانه با استفاده از دستگاه گاوژ معدی دریافت کردند، (۵) گروه دیابتی + زرشک - بعد (D+Ba) که بعد از تزریق STZ و دیابتی شدن به مدت سه هفته ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره ریشه زرشک را روزانه با استفاده از دستگاه گاوژ دریافت کردند. دوره آزمایش برای هر موش شش هفته بود. در تمامی مراحل آزمایش با حیوانات بر اساس قوانین بین‌المللی مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی رفتار می‌شد (۱۵). در پایان آزمایش، تمامی حیوانات (هر حیوان به صورت جداگانه) به مدت ۲۴ ساعت در قفس‌های متابولیک قرار گرفتند، در حالی که به غذای پودر شده، دسترسی آزادانه داشتند. بدین وسیله میزان غذای مصرفی آن‌ها نیز به دقت سنجش و اندازه‌گیری شد. پس از این مرحله، حیوانات به مدت ۱۲ ساعت ناشتا نگهداری شدند. سپس توسط دی اتیل اتر، داخل دسیکاتور بی‌هوش شدند و کالبدشکافی روی آن‌ها انجام شد و از قلب آن‌ها توسط سرنگ‌های هپارینه خون‌گیری به عمل آمد. نمونه‌ها پس از مکث ۳۰ دقیقه‌ای به منظور لخته شدن خون، در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد سانتریفوژ شده و سرم سریعاً جدا و در دمای ۳۰- درجه سانتی‌گراد برای سنجش فاکتورهای بیوشیمیایی نگهداری شد. وزن حیوانات قبل از انجام کار و در انتهای هفته سوم و ششم توسط

کشور می‌روید (۶) و تاریخچه طولانی در طب سنتی ایران دارد و به صورت‌های مختلفی مورد استفاده مردم قرار می‌گیرد (۳۵ و ۳۶). برای قسمت‌های مختلف گیاه زرشک خواص گوناگونی ذکر شده است؛ علاوه بر اثرات آنتی اکسیدانی میوه زرشک (۷)، از ریشه و پوست ساقه آن، آلکالوئیدهای گوناگونی به دست آمده که مهم‌ترین آن‌ها بربرین می‌باشد (۸). بر اساس مطالعاتی که بر روی عصاره ریشه زرشک و عمده‌ترین آلکالوئید آن یعنی بربرین صورت گرفته، خواص زیر برای آن ذکر شده است: آنتی‌اکسیدان (۷)، اثر ضد التهاب (۸)، کاهش فشار خون (۹)، هیپوگلیسمی (۱۰) و پایین آورنده چربی (۱۱). بربرین یکی از ترکیبات این گیاه است که می‌تواند در پیش‌گیری از اختلالات عروق کرونر مؤثر بوده و احتمالاً می‌تواند سطح کلسترول توتال و تری‌گلیسرید را کاهش دهد (۳۲). عمده‌ترین اثر برآمین بلاک کردن کانال‌های کلسیمی است. این آلکالوئید در آزمایشات پراکسیداسیون لیپیدی گلبول‌های قرمز فعالیت پراکسیداسیونی نشان می‌دهد که می‌تواند اثرات ضد ایسکیمی میوکارد و ضد آریتمی داشته باشد. همچنین اکسی‌آکانتین دارای یک عامل سمپاتولیتیکی و گشاد کننده عروق است (۳۵). اخیراً گزارش شده است که بربرین، کلسترول را با مکانیسمی متفاوت از داروهای استاتینی کاهش می‌دهد و اگر استاتین و بربرین به همراه یکدیگر استفاده شوند، کلسترول را بهتر کنترل می‌نمایند. در یک مطالعه کنترل شده که توسط چینی‌ها صورت گرفت نشان داده شد که بربرین باعث افزایش تولید نوعی گیرنده پروتئینی در کبد می‌شود که با کلسترول باند می‌شود و دفع آن را فراهم می‌آورد (۳۳). احمد مجد و همکاران (۶) در سال ۲۰۰۸ خاصیت آنتی اکسیدانی و ضد سرطانی گیاه زرشک زرافشانی را گزارش کردند. همچنین در مطالعه‌ای دیگر که توسط جمشیدزاده و همکاران انجام گرفت، خاصیت حفاظت کبدی زرشک زرافشانی را گزارش کردند (۳۷). Nawel و همکاران در سال ۲۰۱۱ اثرات کاهش دهنده قند و چربی خون توسط زرشک دانه‌دار کوهی را در موش‌های دیابتی شده با استروپتوزوتوسین بررسی کردند. در این مطالعه تجویز ۲۵/۵ و ۶۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن از عصاره آبی ریشه زرشک دانه‌دار کوهی باعث کاهش معنی‌داری در قند و چربی‌های خون و افزایش معنی‌داری در وزن بدن در موش‌های دیابتی تحت تیمار با این عصاره‌ها در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شد (۳۸).

تمامی مطالعات قبلی روی نقش درمانی زرشک و فرآورده‌های آن در بیماری دیابت تمرکز کرده بودند، در این تحقیق اثرات پیشگیرانه آن در بهبودی خطر افزایش لیپیدهای خون طی دیابت مورد تحقیق و بررسی قرار گرفت. بنابراین، هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات پیشگیرانه و محافظتی مصرف خوراکی ریشه زرشک روی تغییرات سطوح گلوکز، انسولین، کلسترول توتال، HDL-C، LDL-C و تری‌گلیسریدهای سرم و تغییرات وزن و میزان مصرف غذا است که طی القای بیماری دیابت به وجود آمده‌اند.

مواد و روش‌ها

نمونه‌های وحشی ریشه زرشک از حومه شهرستان بوانات (استان فارس، ایران) در مهر ماه سال ۸۹ جمع‌آوری گردید. پس از تأیید سیستماتیک آن با همکاری مسئولین محترم هرباریوم دانشگاه ارومیه،

ترازویی با دقت 0.01 گرم اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (زیست شیمی) قبل از انجام کار و در انتهای هفته سوم و ششم با استفاده از اسپکتروفتومتر (اسپکترونیک ۲۰، آمریکا) انجام شد. میزان انسولین سرم نیز با استفاده از کیت انسولین (Germany DRG-Diagnostica, GmbH) و بر اساس دستورالعمل مربوطه با استفاده از دستگاه ایزا سنجیده شد. همچنین میزان کلسترول توتال (TC)، تری گلیسیرید (TG) و کلسترول HDL-C قبل از انجام کار و در انتهای هفته ششم توسط دستگاه اتوآنالیزور مدل 1000RA و کیت‌های مربوطه (زیست شیمی، تهران) و بر اساس دستورالعمل مربوطه مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. مقدار کلسترول LDL-C نیز توسط فرمول فریدوالد تعیین گردید.

کلسترول LDL = کلسترول توتال - کلسترول HDL ($\div 5$ تری گلیسیرید)

بررسی‌های آماری: داده‌های حاصل از آزمایش به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد بیان شده‌اند. آنالیز داده‌ها توسط آزمون آنالیز واریانس یک طرفه انجام و تفاوت‌های معنی‌دار میان گروه‌های مختلف توسط پس آزمون Tukey سنجیده شد. $P \leq 0.05$ به عنوان ملاک معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

نتایج

از نظر میزان گلوکز سرم مشخص شد که در هفته قبل از بررسی تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها یافت نمی‌شود. تفاوت موجود بین گروه‌ها در هفته ششم پس از بررسی در حد معنی‌دار بود. به این صورت که در هفته سوم و ششم میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی به صورت معنی‌دار ($P \leq 0.001$) بیشتر از همان گروه در هفته پیش از بررسی بود. در گروه‌های D+Ba، N+B، N و D+Bb از نظر میزان گلوکز سرم در هفته سوم در مقایسه با هفته پیش از بررسی تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد. همچنین در هفته ششم سطح سرمی گلوکز D+Ba در حد معنی‌دار ($P \leq 0.05$) بیشتر از هفته پیش از بررسی بود. سطح سرمی گلوکز در گروه D در مقایسه با سایر گروه‌ها در هفته سوم و ششم افزایش معنی‌دار ($P \leq 0.001$) نشان داد. هیچ گونه اختلاف

معنی‌داری در هفته ششم بین گروه D+Bb با گروه‌های N و N+B مشاهده نشد. اگرچه در همین هفته گروه D+Ba در مقایسه با گروه D کاهش معنی‌داری را نشان داد، اما در مقایسه با گروه‌های N+B، N و D+Bb در سطح ($P \leq 0.05$) همچنان افزایش معنی‌دار نشان می‌دهد (جدول ۱).

میزان انسولین سرم در گروه D در مقایسه با گروه N کاهش معنی‌دار ($P \leq 0.001$) نشان داد. در مقایسه با گروه D، میزان انسولین سرم به طور معنی‌داری در گروه‌های تیمار شده با ریشه زرشک به ویژه گروه D+Bb افزایش یافت. هر چند میزان انسولین سرم در گروه‌های D+Ba و D+Bb در مقایسه با گروه D افزایش معنی‌دار ($P \leq 0.01$) نشان داد اما نسبت به گروه کنترل نرمال هنوز کاهش معنی‌دار ($P \leq 0.05$) نشان می‌دهد. همچنین میزان انسولین در گروه D+Ba در مقایسه با گروه D+Bb کاهش معنی‌دار ($P \leq 0.05$) نشان می‌دهد (جدول ۱).

میزان مصرف غذا در گروه D در مقایسه با گروه‌های N و N+B افزایش معنی‌دار نشان داد. در مقایسه با گروه D، میزان مصرف غذا به طور معنی‌داری در گروه‌های تیمار شده با ریشه زرشک به ویژه گروه D+Bb کاهش یافت. همچنین، میزان مصرف غذا در گروه D+Bb مقایسه با گروه D+Ba نیز کاهش معنی‌دار ($P \leq 0.01$) نشان داد. هیچ گونه اختلاف معنی‌داری بین گروه D+Bb با گروه‌های N و N+B مشاهده نشد. اما D+Ba هنوز نسبت به گروه‌های N و N+B افزایش معنی‌دار ($P \leq 0.01$) نشان داد (جدول ۱).

از نظر وزن نیز مشخص شد که در هفته قبل از بررسی تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها یافت نمی‌شود. تفاوت موجود بین گروه‌ها در هفته ششم پس از بررسی در حد معنی‌دار بود. به این صورت که در هفته سوم و ششم وزن بدن در گروه دیابتی به صورت معنی‌دار ($P \leq 0.001$) بیشتر از همان گروه در هفته پیش از بررسی بود. در گروه‌های D+Ba، N+B، N و D+Bb از نظر میزان وزن بدن در هفته سوم در مقایسه با هفته پیش از بررسی تفاوت معناداری مشاهده نشد. همچنین در هفته ششم وزن بدن در گروه D+Ba در حد معنی‌دار ($P \leq 0.05$) کمتر از هفته پیش از بررسی بود. در حالی که وزن بدن در گروه‌های N+B، N و D+Bb در حد معنی‌دار ($P \leq 0.001$) بیشتر از هفته

جدول ۱: میانگین وزن بدن، گلوکز خون، انسولین سرم و میزان غذای مصرفی در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گلوکز (mg/dl)	میانگین وزن بدن (g)	انسولین	غذای مصرفی
گروه‌ها	هفته صفر	هفته سوم	هفته ششم	(g/24h)
N	89.4 ± 5.9^a	86.1 ± 3.2^a	93.8 ± 3.9^a	16.4 ± 1.3^a
N+B	97.4 ± 2.4^a	92.7 ± 2.5^a	94.4 ± 2.4^a	14.4 ± 1.1^a
D	89.2 ± 4.2^a	$316.4 \pm 5.7^{b*}$	$337.2 \pm 7.5^{c*}$	35.7 ± 1.9^c
D+B _b	91.8 ± 3.5^a	93.6 ± 2.1^a	100.8 ± 2.3^a	20.2 ± 1.6^b
D+B _a	92.4 ± 2.4^a	89.4 ± 3.9^a	$121.4 \pm 3.7^{b**}$	27.4 ± 1.5^b

داده‌های جدول بر اساس میانگین $\pm$ خطای معیار میانگین هشت رت در هر گروه (به جز گروه کنترل دیابتی (تعداد ۶)) آورده شده است. سطح اختلاف معنی‌دار ($P \leq 0.05$) است. حروف مشابه بیانگر عدم اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها در هفته‌های مشابه است. * ($P \leq 0.001$)، ** ($P \leq 0.05$) بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها در مقایسه با هفته قبل از بررسی (هفته صفر) است. N = نرمال، N+B = نرمال + زرشک، D = دیابتی، D+Bb = دیابتی + زرشک (قبل)، D+Ba = دیابتی + زرشک (بعد).

بحث

بر اساس یافته‌های قبلی، حالت دیابت قندی القا شده توسط استرپتوزوتوسین در موش صحرایی با تغییرات بارز و نامطلوب در سطح لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسما همراه می‌باشد. در این ارتباط برخی بافت‌های بدن به ویژه کبد از نظر جذب اسیدهای چرب آزاد خون، اکسیداسیون و تبدیل متابولیک آن‌ها به سایر

پیش از بررسی بود. وزن بدن در هفته سوم و ششم در گروه D در مقایسه با سایر گروه‌ها کاهش معنی‌دار ($P \leq 0.001$) نشان می‌دهد. همچنین وزن بدن در هفته ششم در گروه D+Ba در مقایسه با گروه D افزایش معنی‌دار ($P \leq 0.001$) داشته ولی در مقایسه با گروه‌های N، N+B در سطح ($P \leq 0.001$) و D+Bb در سطح ($P \leq 0.05$) هم‌چنان کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد. روند کاهش وزن در گروه D+Bb به سمت نرمال پیش رفته، اما

جدول ۲: میزان توتال کلسترول، تری گلیسیرید، کلسترول HDL و کلسترول LDL در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر گروه‌ها	توتال کلسترول (mg/dl)		تری گلیسیرید (mg/dl)		کلسترول HDL (mg/dl)		کلسترول LDL (mg/dl)	
	هفته صفر	هفته ششم	هفته صفر	هفته ششم	هفته صفر	هفته ششم	هفته صفر	هفته ششم
N	۷۶/۴±۰/۹ a	۷۶/۲±۰/۹ a	۶۸/۰±۲/۵ a	۶۶/۴±۱/۹ a	۳۸/۲±۰/۵ a	۳۸/۴±۰/۹ a	۲۳/۴±۱/۳ a	۲۴/۴±۱/۰ b
N+B	۷۵/۳±۱/۴ a	۷۲/۴±۲/۲ fab	۶۵/۴±۱/۴ a	۶۰/۹±۰/۹ a	۳۶/۸±۰/۶ a	۴۰/۸±۰/۹ a	۲۰/۸±۰/۱ a	۲۰/۸±۰/۱ ab
D	۷۲/۲±۲/۷ a	۱۲۵/۹±۱/۵ c*	۷۲/۳±۱/۳ a	۱۲۱/۶±۱/۲ c*	۳۸/۴±۰/۸ a	۱۴/۴±۰/۸ c*	۲۱/۶±۱/۹ a	۸۷/۶±۱/۹ c*
D+B _b	۷۶/۰±۱/۴ a	۶۳/۸±۳/۳ d**	۷۱/۱±۲/۲ a	۵۴/۷±۲/۶ b**	۳۷/۶±۲/۱ a	۳۹/۴±۱/۶ a	۲۴/۲±۱/۶ a	۱۶/۲±۱/۶ a**
D+B _a	۷۹/۵±۲/۱ a	۸۱/۴±۳/۴ b	۶۷/۸±۳/۴ a	۶۷/۴±۲/۵ a	۳۸/۴±۱/۳ a	۲۸/۲±۲/۹ b**	۲۴/۱±۱/۵ a	۳۹/۱±۳/۵ d**

داده‌های جدول بر اساس میانگین $\pm$ خطای معیار میانگین هشت رت در هر گروه (به جز گروه کنترل دیابتی (تعداد ۶)) آورده شده است. سطح اختلاف معنی‌دار ($P \leq 0.05$) است. حروف مشابه بیانگر عدم اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها در هفته‌های مشابه است. * ($P \leq 0.001$)، ** ($P \leq 0.05$) بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها در مقایسه با هفته قبل از بررسی (هفته صفر) است. N = نرمال، N+B = نرمال + زرشک، D = دیابتی، D+Bb = دیابتی + زرشک (قبل)، D+Ba = دیابتی + زرشک (بعد).

مواد، افزایش سنتز کلسترول و فسفولیپیدها و ترشح برخی انواع لیپوپروتئین‌ها به داخل خون نقش مهمی به انجام می‌رساند (۱۶ و ۱۷). افزایش سطح تری گلیسیرید و کلسترول سرم در موش‌های دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین گزارش شده است (۱۶) که این یافته در مطالعه حاضر نیز به دست آمد. از طرفی در موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط آلوکسان یا استرپتوزوتوسین افزایش سطح گلوکز خون به طور غیر مستقیم موجب افزایش سطح کلسترول، تری گلیسیرید، LDL و کاهش سطح HDL می‌شود (۱۷) که این خود تا حدودی توجیه کننده تغییرات نامطلوب سطح چربی‌های سرم در موش‌های دیابتی شده در این تحقیق می‌باشد. در خصوص اثرات سودمند مصرف خوراکی و دراز مدت زرشک قبلاً مشخص شده که این گیاه جمع کننده رادیکال‌های آزاد، محافظ سلول در برابر آسیب‌های شیمیایی، کاهنده پراکسیداسیون لیپیدی و محافظ کبد در برابر انواع استرس‌ها است که علت اصلی آن سطوح بالای مواد آنتی اکسیدانت می‌باشد. به همین خاطر مصرف این گیاه اثرات حفاظتی بر بافت‌های بدن اعمال نموده و در جهت کاهش استرس اکسیداتیو عمل می‌کند (۲۱-۱۸).

در مطالعه حاضر نیز ما اثرات پیشگیرانه و محافظتی عصاره ریشه زرشک را در جریان بیماری دیابت بررسی کردیم و مشخص شد که تزریق استرپتوزوتوسین باعث کاهش چشم‌گیر وزن بدن و پر خوری می‌شود که این موارد با افزایش سطح سرمی گلوکز، کلسترول توتال، تری گلیسیرید، LDL-C و کاهش HDL-C و انسولین همراه می‌باشد. مصرف ریشه زرشک موجب هدایت این تغییرات به حدود طبیعی شد، به طوری که مصرف ریشه زرشک در گروه D+Bb اختلاف معنی‌داری را

این گروه نیز هم‌چنان نسبت به گروه N کاهش معنی‌دار ($P \leq 0.05$) نشان می‌دهد (جدول ۱).

تفاوت موجود بین گروه‌ها در هفته ششم پس از بررسی از نظر کلسترول توتال، تری گلیسیرید، کلسترول HDL و کلسترول LDL در حد معنی‌دار بود. به این صورت که در موش‌های دیابتی شده (کنترل دیابتی)، افزایش معنی‌دار ($P \leq 0.001$) سطح کلسترول توتال، تری گلیسیرید و کلسترول LDL و کاهش معنی‌دار ($P \leq 0.001$) در سطح کلسترول HDL در هفته ششم در مقایسه با هفته قبل بررسی مشاهده گردید. به علاوه تیمار با عصاره ریشه زرشک در گروه D+Bb در هفته ششم در مقایسه با هفته قبل بررسی از نظر سطح کلسترول توتال، تری گلیسیرید و کلسترول LDL کاهش معنی‌داری ($P \leq 0.05$) نشان داد. هم‌چنین تیمار با عصاره ریشه زرشک در گروه D+Ba در هفته ششم در مقایسه با هفته قبل بررسی از نظر سطح کلسترول LDL افزایش معنی‌دار ($P \leq 0.05$) و از نظر کلسترول HDL کاهش معنی‌دار ($P \leq 0.05$) نشان داد. در مقایسه با گروه D، سطوح سرمی TG، TC و LDL-C به طور معنی‌دار در هفته ششم در گروه‌های D+Bb و D+Ba کاهش، ولی HDL-C افزایش یافت. هم‌چنین در گروه D+Bb، سطوح سرمی TC و TG نیز با گروه‌های N و N+B و LDL-C با گروه N کاهش معنی‌دار ($P \leq 0.05$) نشان داد. سطوح سرمی TG، TC و LDL-C در گروه D+Bb در مقایسه با گروه D+Ba نیز کاهش معنی‌دار ($P \leq 0.001$) و HDL-C افزایش معنی‌دار ($P \leq 0.01$) نشان داد. در گروه D+Ba سطوح سرمی LDL-C و HDL-C در مقایسه با گروه‌های N و N+B به ترتیب در سطح ($P \leq 0.01$) افزایش و کاهش یافته و توتال کلسترول در سطح ($P \leq 0.05$) در مقایسه با گروه N افزایش یافته بود (جدول ۲).

کاهنده چربی‌های سرم هستند، باعث کاهش مشکلاتی مانند عوارض قلبی-عروقی حاصل از هیپر لیپیدمی خواهند شد. هر چند که مکانیسم دقیق و کامل اثر گیاهان دارویی و آنتی اکسیدان‌ها در کاهش چربی و شاخص‌های آتروژنی مشخص نشده است، ولی تعدادی از مکانیسم‌های اثر برخی از گیاهان دارویی و آنتی اکسیدان‌ها در کاهش چربی سرم مورد بررسی قرار گرفته‌اند. بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعات محققین، گیاهان دارویی و آنتی اکسیدان‌ها باعث کاهش جذب چربی‌ها، تحریک ترشح کلسترول از طریق صفرا و افزایش دفع کلسترول از طریق مدفوع می‌شوند. همچنین محققین نشان دادند که تعدادی از گیاهان دارویی باعث مهار گلیکاسیون لیپوپروتئین‌ها، آنزیم‌ها و پروتئین‌هایی که در متابولیسم چربی‌ها و لیپوپروتئین‌ها نقش دارند، شده و از این طریق باعث کاهش چربی‌های سرم می‌شوند (۲۹-۳۱). خاصیت هیپولیپیدمیک گیاه زرشک زرافشان ممکن است به علت وجود ترکیبات آنتی اکسیدانت شناسایی شده در این گیاه مخصوصاً آلکالوئید بربرین باشد (۲۲). در مطالعه‌ای مقدار ۵۰۰ mg بربرین دو بار در روز و به مدت سه ماه به واحدهای مورد پژوهش به صورت خوراکی داده شد. نتایج نشان داد که میزان سطح کلسترول توتال به میزان ۲۹٪ و سطح تری گلیسیرید ۳۵٪ کاهش یافته است (۳۲). در برخی از مطالعات اخیر گزارش شده است که احتمالاً بربرین، سطح کلسترول خون را با مکانیسمی متفاوت از داروهای استاتینی کاهش می‌دهد و اگر استاتین و بربرین به همراه یکدیگر استفاده شوند کاهش در سطح کلسترول به میزان بیشتری دیده می‌شود. ضمناً در یک مطالعه کنترل شده که توسط چینی‌ها صورت گرفت نتایج نشان داد که بربرین باعث افزایش تولید نوعی گیرنده پروتئینی در کبد می‌شود که با کلسترول باند می‌شود و دفع آن را فراهم می‌آورد (۳۳) در مطالعات دیگری تأیید شده که زرشک می‌تواند عملکرد کبدی و ترشح صفرا را بهبود بخشد و موجب کاهش چربی‌های بدن شود (۳۴). بر این اساس به نظر می‌رسد که در مطالعه حاضر نیز مسیرهای ذکر شده در بالا باعث کاهش چربی‌های خون شده باشد، که برای پی بردن به مکانیسم‌های مداخله گر نیاز به مطالعات بیشتری احساس می‌شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به اثرات پیشگیرانه مصرف ریشه زرشک بر کنترل روند کاهش وزن بدن و بهبود وضعیت پرخوری در حیوانات دیابتی و بارزتر بودن اثر پیشگیرانه (D+Bb) نسبت به اثر درمانی (D+Ba) و همچنین کاهش عوامل خطر آفرین ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی در جریان دیابت یعنی کلسترول و تری گلیسیریدهای سرم، پیشنهاد می‌شود که ریشه زرشک به احتمال قوی موجب پیشگیری و تخفیف علایم ناشی از دیابت و کاهش خطر افزایش لیپیدهای خون و جلوگیری از عواقب ناشی از آن‌ها خواهد شد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از خانم فرناد، کارشناس آزمایشگاه بیوشیمی گروه زیست‌شناسی دانشگاه ارومیه، جهت فراهم نمودن وسایل آزمایشگاهی قدردانی می‌شود.

در همه‌ی عوامل مورد بررسی در مقایسه با گروه D+Ba ایجاد کرد. در مقایسه با گروه دیابتی، اثرات بهبود بخش عصاره ریشه زرشک در وضعیت پرخوری در گروه‌های دیابتی تیمار شده با ریشه زرشک ملاحظه می‌شود. روند کاهش وزن بدن نیز در گروه‌های دیابتی تیمار شده با عصاره ریشه زرشک به ویژه گروه D+Bb تا حدود زیادی رو به بهبودی رفته است. در واقع، مهار کاهش وزن بدن توسط ریشه زرشک خود مؤید اثرات ضد دیابتی آن می‌باشد. کاهش کم‌تر وزن در گروه دیابتی تحت تیمار با گیاه در این بررسی را شاید بتوان به اثرات هیپو گلیسمیک و ضد دیابتی آن نسبت داد. فعالیت ضد دیابتی گیاه زرشک را می‌توان به حضور متابولیت‌های ثانویه بربرین، ساپونین، فلاونوئیدها، آلکالوئیدها و اجزای استروئیدی آن نسبت داد (۲۲). در حال حاضر مکانیسم‌های مختلف برای استفاده از عصاره‌های گیاهی برای کاهش قند خون وجود دارد. بر اساس نتایج به دست آمده فرض بر این است که بربرین با تحریک سلول‌های بتای آسیب ندیده (باقی مانده) پانکراس برای ترشح انسولین یا از طریق آزاد سازی انسولین از فرم ترکیبی آن باعث افزایش انسولین در خون می‌شود (۲۳) که در مطالعه حاضر به ویژه در گروه D+Bb این افزایش در میزان انسولین سرم مشاهده شد. همچنین بربرین از طریق فعال کردن پروتئین کیناز B، افزایش برداشت گلوکز از طریق مسیر مولکولی AMPK، AMPK-P38، افزایش حساسیت به انسولین و تحریک برداشت گلوکز توسط انسولین باعث کاهش قند خون می‌شود (۲۴-۲۶). از نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه این طور استنباط می‌شود که مصرف ریشه زرشک به ویژه قبل از دیابت مانع از دست رفتن وزن بدن طی ایجاد بیماری دیابت می‌شود. در جریان دیابت نوع یک، چون بدن نمی‌تواند قند موجود در خون را به علت نقص تولید انسولین مورد استفاده قرار دهد، از سایر منابع خود مانند چربی‌ها و گاهی پروتئین‌ها استفاده می‌کند، از این رو بیمار یا حیوان دیابتی بسیار لاغر و فرتوت می‌شود؛ لذا برای تأمین بیشتر انرژی دچار پرخوری می‌شود. اما با مصرف ریشه زرشک، روند کاهش وزن تعدیل و جبران می‌شود، بنابراین کمبود انرژی کم‌تر پیش می‌آید و از میزان پرخوری نیز کاسته خواهد شد (جدول ۱). بنابراین، این امر می‌تواند دلیلی بر این یافته متناقض باشد که چرا گروه D+Bb با وجود نشان دادن وزن بیشتر، مصرف غذای کم‌تری را نشان می‌دهد. روند کاهش وزن و پرخوری در گروه D+Ba در مقایسه با گروه D تا حدود زیادی بهبود یافته ولی هنوز با گروه D+Bb اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد (جدول ۱). همچنین در اثر افزایش انسولین در خون توسط عصاره ریشه زرشک و عمده‌ترین آلکالوئید آن یعنی بربرین (۸)، قند خون بعد از صرف وعده غذایی در حیوان دیابتی خیلی بالا نرفته و مانند زمانی که انسولین فراوان است، تا حد زیادی به سطح پایه بر می‌گردد و قند خون به منظور تأمین انرژی مورد نیاز حیوان مورد استفاده قرار می‌گیرد (جدول ۱). در این حالت به احتمال زیاد حیوان دچار وضعیت پرخوری برای تأمین انرژی نخواهد شد. پس کاهش قند خون در گروه D+Bb به خاطر اثرات بهبود بخش زرشک طی بیماری دیابت است و کاهش مصرف غذا در این حیوانات نیز به علت سوزاندن و مصرف قند خون بیشتر و کاهش نیاز به مصرف غذای بیشتر است (جدول ۱). محققین زیادی نشان داده‌اند که بعضی از آنتی اکسیدان‌های طبیعی مانند بربرین و فنل‌های طبیعی مانند لیکوپن، ویتامین E باعث کاهش چربی‌های سرم می‌شوند (۱۱)، ۲۷ و ۲۸). در نتیجه داروهای گیاهی و آنتی اکسیدان‌هایی که دارای اثر



References

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-5.
2. Tsai S, Shameli A, Santamaria P. CD8+ T cells in type 1 diabetes. *Adv Immunol*. 2008;100:79-124.
3. Meece J. Pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes: a rational target for incretin-based therapies. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:933-44.
4. Suji G. and Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: an overview. *Cell Mol Biol*. 2003;49:635-639.
5. Shapiro K. and Gong WC. Natural products used for diabetes. *J Am Pharm Assoc*. 2002;42:217-226.
6. Majd A, Mehrabian S, Mostafai H, Rahmani H. Antioxidant and anticancer effect of aqueous extract of berberis integririma. *J of biological sciences*. 2008;1:31-38. [Article in Persian]
7. Sabir M, Akhter MH, Bhide NK. further studies on pharmacology of berberin. *India J Physio Pharmacol*. 1978;22(1):9-13.
8. Ivanovska N, Philipov S. Study on the anti-inflammatory action of berberis vulgaris root extract, alkaloid fractions and pure alkaloid. *Int J Ethnopharmacol*. 1999;64(2):161-66.
9. Fatehi M, Saleh TM, Fatehi-Hassanabad Z. A pharmacological study on Berberis Vulgaris fruit extract. *J Ethnopharm*. 2005;102(10):46-52.
10. Yin I, Hu R, Chen M, Tang J, Li F, Yang Y, et al. Effects of berberine on glucose metabolism in vitro. *Metabolism*. 2002;51(11):1439-1443.
11. Doggrell SA. Berberine-a novel approach to cholesterol lowering. *Expert Opinion Investing Drugs*. 2005;14(5):683-685.
12. Ahmad I, Beg AZ. Antimicrobial and phytochemical studies on 45 indian medicinal plants against multi-drug resistant human pathogens. *J Etnopharmacol*. 2001;74(2):113-23.
13. Sancheti S, Sancheti S, Bafna M, Seo SY. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and antioxidant effects of Chaenomeles sinensis fruit extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Eur Food Res Technol*. 2010;231:415.
14. Hosseinzadeh H, Ramzani M, Danaei AR. Antihyperglycemic effect and acute toxicity of Securigera securidaca L. seed Extracts in mice. *Phytotherapy Research*. 2002;16:745-7.
15. NRC (National Research Council), Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington, D.C: National Academy Press; 1996, pp: 9 – 11, 21 – 36.
16. Choi JS, Yokozawa T, Oura H. Improvement of hyperglycemia and hyperlipemia in streptozotocin-diabetic rats by a methanolic extract of Prunus davidiana stems and its main component. prunin. *Planta Med*. 1991;57:208-211.
17. 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.
18. Zovko Koncic M, Kremer D, Karlovic K, Kosalec I. Evaluation of antioxidant activities and phenolic content of Berberis vulgaris L. and Berberis croatica Horvat. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(8-9):2176-80.
19. Eidi A, Zarin Ghalam J, Rezazade Sh. A, Adeli R. Hepatoprotective effect of Berberis vulgaris L. extract on CCl4-induced toxicity in rats. *Kowsar Medical Journal*. 2011;16(3):169-173. [Article in Persian]
20. Yang H, Lee MK, Kim YC. Protective activities of stilbene glycosides from Acer mono leaves against H2O2-induced oxidative damage in primary cultured rat hepatocytes. *J Agric Food Chem*. 2005;53(10):4182-6.
21. Kumar S, Kumar D, Rakash O. Evaluation of antioxidant potential, phenolic and flavonoid contents of hibiscus liliaceus flowers. *EJAF Che*. 2008;7(4):2863-71.
22. Arayne MS, Sultana N, SherBahadur S. The berberis story: Berberis vulgaris in therapeutics. *Pak J Sci*. 2007;20(1):83-92.
23. Gulfranz M, Mehmood S, Ahmad A, Fatima N, Praveen Z, Williamson EM. Comparison of the Antidiabetic Activity of Berberis lyceum Root Extract and Berberine in Alloxan-induced Diabetic Rats. *Phytother Res*. 2008;22:1208–1212.
24. Zhou L, Yang Y, Wang X, Liu S, Shang W, Yuan G, et al. Berberine stimulates glucose transport through a mechanism distinct from insulin. *Metabolism*. 2007;56:405–412.
25. Cheng Z, Pang T, Gu M, Gao AH, Xie CM, Li JY, et al. Berberine-stimulated glucose uptake in L6 myotubes involves both AMP and p38 MAPK. *Biochim Biophys Acta*. 2006;11:1682–1689.
26. Ko BS, Choi SB, Park SK, Jang JS, Kim YE, Park S. Insulin sensitizing and insulinotropic action of berberine from Cortidis Rhizoma. *Biol Pharm Bull*. 2005;28:1431–1437.
27. Kaliora AC, Dedoussis GV. Natural antioxidant compounds in risk factors for CVD. *Pharmacol Res*. 2007;56(2):99-109.
28. Bose KS, Agrawal BK. Effect of lycopene from tomatoes (cooked) on plasma antioxidant enzymes, lipid peroxidation rate and lipid profile in grade-I hypertension. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(5):477-81.
29. Garjani A, Fathiazad F, Zakheri A, Akbari NA, Azarmie Y, Fakhrjoo A, et al. The effect of total extract of Securigera securidaca L. seeds on serum lipid profiles, antioxidant status, and vascular function in hypercholesterolemic rats. *J Ethnopharmacol*. 2009;126(3):525-32.
30. Jayasooriya AP, Sakono M, Yukizaki C, Kawano M, Yamamoto K, Fukuda N. Effects of Momordica charantia powder on serum glucose levels and various lipid parameters in rats fed with cholesterol free and cholesterol-enriched diets. *J Ethnopharmacol*. 2000;72(1-2):331-6.
31. Harris CS, Beaulieu LP, Fraser MH, McIntyre KL, Owen PL, Martineau LC, et al. Inhibition of advanced glycation end product formation by medicinal plant extracts correlates with phenolic metabolites and antioxidant activity. *Planta Med*. 2011;77(2):196-204.
32. Kong W. Berberine is a novel cholesterol lowering drug.



Nature Med. 2004;10:1344-1351.

33. Arayne MS, Sultana N, and Bahadur SS. The berberis story: *Berberis vulgaris* in therapeutics. Pak J Pharm Sci. 2007;20:83-92.

34. Shamsa F, Ahmadiani A, Khosrokhavar R. Antihistaminic and anticholinergic activity of barberry fruit (*Berberis vulgaris*) in the guinea-pig ileum. J Ethnopharmacol. 1999;64:161-166.

35. Fatehi-Hassanabad Z, Jafarzadeh M, Tarhini A, Fatehi M. The antihypertensive and vasodilator effects of aqueous extract from *Berberis vulgaris* fruit on hypertensive rats. Phyto-

ther Res. 2005;19:222-225.

36. Zargari A, ed. Medicinal Plants. 7th ed. Tehran: Tehran University Press; 1993. p. 72-9.

37. Jamshidzadeh A, Niknahad H. Hepatoprotective activity of *Berberis integerrima* Bgeextract in rats treated with CCl₄: In vitro and in vivo studies. Toxicology Letters. 2006;163(2):85-170.

38. Nawel M, Mohamed E, Amine D. Hypoglycaemic effect of *Berberis vulgaris* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. Asian Pac J of Trop Biome. 2011;468-471.



Original Article

Preventive Effect of *Berberis Integerrima* on the Serum Levels of Glucose and Lipids in Streptozotocin (STZ)-Induced Diabetes in Rats

Ashraf H*, Heidari R, Nejati V, Ilkhanipoo M

Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran

Received Date: 2012/06/17

Accepted Date: 2012/09/08

Abstract

Background & Objective: Use of medicinal plants for attenuation of hyperglycemia and restoration of lipids to normal level is clinically very important. We decided to assess the preventive role of aqueous extract of *Berberis Integerrima* root on the serum levels of glucose, insulin, and lipid profile in Streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.

Materials & Methods: Forty male rats were divided into 5 groups as follows: 1- normal (N); 2-normal + barberry (N+B) (they received barberry root extract for 6 weeks); 3- diabetic (D) (they received STZ, 65 mg/kg BW /i.p.); 4- diabetic + barberry before (D+Bb) (they received barberry root extract for 3 weeks before STZ injection and continued for another three weeks); and 5- diabetic + barberry after (D+Ba) (three days after STZ injection, they received barberry root extract for 3 weeks). The experimental groups received barberry root extract (500 mg/kg bw) intra gastric by gavage for 6 weeks and the experimental period for each rat was 6 weeks.

Results: Diabetic rats showed a significant increase in serum glucose, total cholesterol, triglycerides, LDL-C, and food intake as well as a decrease in HDL-C, body weight and serum insulin, compared to the other groups. Administration of the barberry root extract in diabetic rats restored these changes towards normal to some extent.

Conclusion: In this study, for the first time, we showed that the administration of the barberry root extract before diabetes induction resulted in better amelioration in the serum levels of glucose, insulin, and lipid profile, compared to the group receiving it after induction: this indicates that the barberry root extract can play both a preventive and a therapeutic role in such patients.

Keywords: *Berberis Integerrima*, Streptozotocin, Hypoglycemic, Hypolipidemic, Diabetes mellitus

* **Corresponding author:** Ashraf Hossein, Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran
Tel: +98 752 3243417
Email: hossein.ashrafi@gmail.com