

اثر هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک تجویز خوراکی و درازمدت بخش هوایی فراسیون سفید (*Marrubium vulgare*)

در موش صحرایی دیابتی

چکیده

زمینه و هدف: فراسیون سفید گیاهی است که دارای ترکیبات حفاظت کننده و آنتی اکسیدانت نظیر فلاونوئیدها می باشد و شواهدی مبنی بر اثرات هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک در صورت تجویز به صورت مکمل دارد. این مطالعه به منظور تحقیق اثر موش های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت

روش بررسی: موش های صحرایی نر به چهار گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با فراسیون، دیابتی، و دیابتی تحت درمان با فراسیون تقسیم بندی شدند. برای دیابتی شدن از داروی استریتوزتوسین به میزان 6 mg/Kg به طور داخل صفاقی استفاده گردید. دو گروه تحت تیمار با فراسیون پودر این گیاه مخلوط شده با غذای استاندارد موش (۶/۲۵ درصد) را به مدت دو ماه دریافت نمودند.

یافته ها: میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی افزایش معنی داری را در هفته هشتم در مقایسه با هفته قبل از آزمایش نشان داد ($P < 0.05$)، در حالی که میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی تحت درمان با فراسیون کاهش معنی داری را در مقایسه با گروه دیابتی نشان نداد. آنالیز داده های تری گلیسرید و کلسترول نشان داد که سطح تری گلیسرید در گروه دیابتی افزایش معنی داری را در هفته هشتم نسبت به هفته قبل بررسی ($P < 0.05$) نشان می دهد و سطح تری گلیسرید در هفته هشتم در گروه دیابتی تحت درمان با فراسیون در مقایسه با گروه دیابتی به طور معنی دار پایین تر بود ($P < 0.05$). به علاوه یک کاهش معنی دار در سطح کلسترول سرم در گروه دیابتی تحت درمان با فراسیون در هفته هشتم در مقایسه با گروه دیابتی مشاهده شد ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: تجویز خوراکی بخش هوایی فراسیون در مدل تجربی دیابت قندی فقط موجب کاهش معنی دار سطح تری گلیسرید و کلسترول سرم می گردد.

کلید واژه ها: فراسیون سفید - هیپوگلیسمیک - هیپولیپیدمیک - دیابت قندی - استریتوزتوسین - موش صحرایی

دکتر مهرداد روغنی
دانشیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد
مرکز تحقیقات گیاهان دارویی
دکتر توراندخت بلوچ نژاد مجرد
دانشیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر فرشاد روغنی دهکردی
استادیار گروه قلب دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

نویسنده مسؤول: دکتر مهرداد روغنی

پست الکترونیکی: mehjour@yahoo.com

نشانی: تهران، بلوار کشاورز، خیابان شهید عبدالله زاده (دهکده)

دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، گروه فیزیولوژی

صندوق پستی: ۱۴۱۵۵-۷۴۳۵

تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۶۴۷۹۲ داخلی ۲۳۳

نمابر: ۸۸۹۶۴۳۱۰

وصول مقاله: ۸۴/۶/۵

اصلاح نهایی: ۸۴/۱۱/۲۰

پذیرش مقاله: ۸۴/۱۲/۲۰

مقدمه

بیماری دیابت قندی یکی از شایع ترین بیماری های سیستم غدد درون ریز بدن محسوب می شود که براساس پیش بینی به عمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت (۱). کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری، با عوارض متابولیکی حاد نظیر کتواسیدوز و اغمای هیپراسمولار و با یک اختلال متابولیک مزمن و عوارض نامطلوب در درازمدت نظیر رتینوپاتی، گرفتاری عروق کلیوی، نوروپاتی، ضایعات پوستی، اختلالات سیستم قلب و گردش خون همراه می باشد (۲). هر چند که در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای حالت دیابت قندی استفاده از انسولین و عوامل هیپوگلیسمیک است، ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعدد بوده و در درازمدت بر روندهای ایجاد عوارض ناتوان کننده دیابت تأثیر ندارند. با توجه به افزایش دانش بشری در مورد هتروژنیت این بیماری، نیاز برای یافتن ترکیبات مؤثر در درمان دیابت با عوارض

جانبی کمتر احساس می گردد. گیاهان دارویی و مشتقات آنها اگر چه از دیر باز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده اند، ولی در مورد اثربخشی قطعی بسیاری از آنها تاکنون شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نمی شود (۳). از این نظر برای فراسیون سفید (MV) و اثرات سودمند آن شواهد متعدد یافت می شود. در این خصوص معلوم شده است که تجویز آن به صورت مکمل به افراد مبتلا به دیابت نوع دو موجب بروز اثر هیپوگلیسمیک بارز شده و سطح کلسترول و تری گلیسرید سرم را کاهش می دهد و یک اثر سودمند بر متابولیسم کربوهیدرات و لیپیدها اعمال می کند (۴). به علاوه، فراسیون سفید و گیاهان مشابه دارای درصد بالایی از ترکیبات حفاظت کننده و آنتی اکسیدانت نظیر فلاونوئیدها می باشند (۵) که این خود در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از اثر رادیکال های آزاد اکسیژن که در حالت دیابت قندی به علت افزایش سطح گلوکز خون اتفاق می افتد، مؤثر خواهد بود (۶). همچنین Sahpaz و همکاران مشخص نمودند که استرهای

جدول ۱: اثر تجویز خوراکی فراسیون سفید بر میزان وزن و گلوکز سرم در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی

وزن بدن (گرم)	سرم گلوکز (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)		
	هفته صفر	هفته ۴	هفته ۸
کنترل	۲۹۴/۵±۴/۹	۱۱/۸±۱/۲	۱۳۳/۸±۱/۰/۲
کنترل + MV	۳۰۵/۸±۶/۲	۱۵۱/۲±۸/۱	۱۴۲/۸±۶/۸
دیابتی	۲۹۷/۶±۶/۸	۴۱۸/۶±۱۲/۵ *	۴۰۵/۴±۱۳/۱ *
دیابتی + MV	۳۰۱/۹±۷/۹	۳۶۹/۲±۱۳/۷ *	۳۵۱/۸±۱۳/۹ *

* P<۰/۰۵ در مقایسه با هفته قبل بررسی

طور تصادفی به ۴ گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با فراسیون سفید، دیابتی، و دیابتی تیمار شده با فراسیون سفید تقسیم شدند. گروه کنترل و دیابتی از غذای عادی و دو گروه دیگر از غذای حاوی فراسیون سفید دو روز پس از شروع آزمایش به مدت ۲ ماه استفاده نمودند. مدل دیابت قندی نوع یک (دیابت وابسته به انسولین) در موش صحرایی با یک بار تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ) به میزان ۶۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن ایجاد گردید و از سرم فیزیولوژی سرد به عنوان حلال STZ استفاده شد. ملاک دیابتی بودن، میزان گلوکز سرم بالاتر از ۲۵۰ mg/dl در نظر گرفته شد (۸). نمونه خون مورد نیاز برای اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی خون از شبکه رترواریتال چشم موش با استفاده از لوله‌های موئینه تهیه می‌گردید. پارامترهای مورد بررسی در این تحقیق، میزان وزن، گلوکز، تری‌گلیسیرید و کلسترول سرم حیوانات در هفته قبل بررسی و در طی هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی بود. برای اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی، از کیت‌های آنزیمی (شرکت زیست شیمی، تهران) و دستگاه اسپکتروفتومتر Spectronic 20 استفاده گردید.

بررسی داده‌ها و آنالیز آماری

از نظر آماری، تمامی نتایج به صورت Mean ± S.E.M. بیان گردید. برای مقایسه نتایج هر پارامتر در هر یک از گروه‌ها قبل و بعد از بررسی از آزمون student's paired t-test و repeated measure ANOVA برای مقایسه گروه‌ها با هم در هر یک از پریودهای زمانی از آزمون One-way ANOVA و Tukey's Post-hoc test استفاده گردید. به علاوه سطح معنی‌دار، P<۰/۰۵ برای تمامی آنالیزها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در بررسی حاضر، وزن موش‌ها در هفته قبل از بررسی و در هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی تعیین گردید (جدول یک). در این رابطه مشخص شد که در هفته قبل از بررسی هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها یافت نمی‌شود. به علاوه در موش‌های دیابتی تیمار نشده کاهش معنی‌دار در وزن در

فنیل پروپانوئید مستخرج از فراسیون سفید دارای خاصیت ضدالتهابی از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز است (۷). از طرف دیگر، اثر هیپوتانسو این گیاه در مدل تجربی هیپرتانسیون و اثرات برطرف کننده بی‌اشتهایی، ضدسرفه و کاربرد آن در درمان برانشیت حاد و سوءهضم مورد تأیید قرار گرفته است (۸). لذا در این تحقیق اثر هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک تجویز خوراکی گیاه فراسیون سفید (Marrubium vulgare) در مدل تجربی دیابت قندی القا شده بر اثر استرپتوزوتوسین به مدت ۲ ماه در موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر سفید نژاد Wistar (n=40) (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی ۳۲۰-۲۸۰ گرم در شروع بررسی استفاده گردید. تمام حیوانات در آزمایشگاه حیوانات در دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های ۳-۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. ضمناً حیوانات آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای فشرده مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس) و یا غذای مخلوط شده با پودر فراسیون سفید به نسبت وزنی ۱/۱۵ به مدت دو ماه دسترسی داشتند. به منظور ایجاد حالت سازش با محیط، تمامی آزمایش‌ها پس از گذشت حداقل دو هفته استقرار حیوانات در آزمایشگاه حیوانات به انجام رسید.

روش تهیه غذای حاوی فراسیون سفید

پس از تهیه بخش هوایی فراسیون سفید در مرداد ماه ۱۳۸۲ و اطمینان از سلامت ظاهری و تأیید علمی در بخش گیاه‌شناسی دانشگاه شهید بهشتی (شماره شناسایی ۹۷-۲۰۰۴) و آسیاب نمون، پودر به دست آمده با یک نسبت وزنی ۱/۱۵ با غذای پودر شده و استاندارد موش مخلوط و مجدداً غذای Pelleted تولید گردید (۳).

روش انجام کار

در این بررسی از آن دسته موش‌های صحرایی استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه‌داری میزان گلوکز سرم آنها پایین‌تر از حد ۲۵۰ mg/dl بود. موش‌ها به

جدول ۲: اثر تجویز خوراکی فراسیون سفید بر میزان کلسترول توتال و تری‌گلیسیرید سرم در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی

	تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)			کلسترول توتال (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)		
	هفته ۱	هفته ۴	هفته صفر	هفته ۱	هفته ۴	هفته صفر
کنترل	۹۸/۹±۶/۴ *	۱۱۲/۳±۷/۳	۱۰۱/۷±۶/۸	۵۵/۴±۴/۳	۵۶/۴±۵/۷	۵۹/۱±۳/۹
کنترل + MV	۹۱/۷±۷/۲	۹۲/۳±۶/۵	۸۲/۳±۷/۱	۵۰/۲±۳/۷	۴۵/۶±۲/۵	۴۸/۵±۵/۲
دیابتی	۱۲۴/۱±۵/۷*	۱۲۲/۴±۶/۴ *	۹۹/۲±۶/۳	۷۴/۹±۶/۱ **	۷۵/۶±۵/۸ **	۵۴/۸±۶/۱
دیابتی + MV	۹۶/۱±۹/۸	۱۰۷/۸±۸/۱	۱۰۰/۹±۹/۱	۵۵/۹±۴/۱ *	۵۴/۳±۵/۳ *	۴۱/۹±۶/۲

** P<۰/۰۱ ، * P<۰/۰۵ در مقایسه با هفته قبل بررسی

با اندازه‌گیری میزان تری‌گلیسیرید سرم مشخص گردید (جدول ۲) که در هفته قبل از بررسی هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها یافت نمی‌شود. به علاوه، هرچند گروه دیابتی درمان نشده یک افزایش معنی‌دار را در مقایسه با هفته قبل از بررسی در هفته‌های چهارم و هشتم نشان داد (P<۰/۰۵)، ولی چنین تغییر معنی‌دار در گروه دیابتی تحت تیمار با فراسیون مشاهده نگردید. از طرف دیگر، تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار در همین هفته‌ها در حد معنی‌دار نبود. همچنین، گروه کنترل تحت تیمار نیز تغییر معنی‌دار را در ارتباط با پارامتر اخیر نشان نداد.

بحث

نتایج بررسی حاضر نشان داد که درمان موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین با فراسیون سفید به مدت دو ماه موجب کاهش معنی‌دار سطح تری‌گلیسیرید و کلسترول توتال سرم در مقایسه با موش‌های دیابتی درمان نشده می‌گردد. به علاوه این درمان موفق به جلوگیری از افزایش میزان گلوکز سرم و کاهش وزن حیوانات دیابتی نگردید.

حالت دیابت قندی با افزایش دادن گلیکوزیله شدن سوبستراهای مختلف در نواحی هدف و با وساطت محصولات نهایی و پیشرفته گلیکوزیلاسیون و همچنین از طریق افزایش دادن استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد و فعال اکسیژن و تشدید پراکسیداسیون لیپیدی و تجزیه پروتئین‌ها عوارض جدی را در جامعه افراد دیابتی و در حیوانات دیابتی شده به وجود می‌آورد (۹ و ۱۰). اثر هیپوگلیسمیک فراسیون قبلاً در بیماران مبتلا به دیابت غیروابسته به انسولین (NIDDM) با شدت ملایم بیماری (که کلاً پاتوژنز آن متفاوت از دیابت نوع یک (وابسته به انسولین یا IDDM) می‌باشد) مورد بررسی قرار گرفت و مشخص گردید که مواد موثره این گیاه با اعمال اثرات آزادکنندگی انسولین که از نظر شدت و مکانیسم اثر تا حدود زیادی مشابه داروهای هیپوگلیسمیک خوراکی می‌باشد (۴). در تحقیق حاضر مدل تجربی دیابت وابسته به انسولین (IDDM) با استفاده از تجویز داخل صفاقی استرپتوزوتوسین به صورت

هفته چهارم (P<۰/۰۵) و هفته هشتم (P<۰/۰۵) نسبت به هفته قبل بررسی مشاهده گردید. گروه دیابتی تحت تیمار با فراسیون سفید نیز در هفته هشتم کاهش معنی‌دار در وزن را نسبت به هفته قبل بررسی و به میزان کمتر از گروه دیابتی درمان نشده نشان داد (P<۰/۰۵). همچنین تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی تحت تیمار و درمان نشده فقط در هفته چهارم در حد معنی‌دار بود (P<۰/۰۵).

در این مطالعه میزان گلوکز سرم در هفته قبل از بررسی و در هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی تعیین گردید (جدول ۱). در این رابطه مشخص شد که در هفته قبل از بررسی هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها یافت نمی‌شود. به علاوه در موش‌های دیابتی درمان نشده، افزایش معنی‌دار سطح گلوکز در هفته‌های چهارم و هشتم (P<۰/۰۵) پس از بررسی در مقایسه با هفته قبل از بررسی مشاهده گردید. همچنین تیمار با فراسیون سفید هیچ‌گونه تغییر معنی‌دار در سطح گلوکز گروه‌های کنترل در هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی در مقایسه با هفته قبل از بررسی ایجاد نمود. از طرف دیگر، درمان موش‌های دیابتی با فراسیون سفید نیز هیچ‌گونه تغییر معنی‌دار در سطح گلوکز سرم در هفته‌های چهارم و هشتم در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده ایجاد نکرد.

نتایج اندازه‌گیری میزان کلسترول توتال سرم نشان داد (جدول ۲) که در هفته قبل از بررسی هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها یافت نمی‌شود. به علاوه در موش‌های دیابتی درمان نشده، افزایش معنی‌دار سطح کلسترول در هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی در مقایسه با هفته قبل از بررسی مشاهده گردید (P<۰/۰۵). همین وضعیت به میزان کمتر در مورد گروه دیابتی تحت تیمار با فراسیون سفید مشاهده شد (P<۰/۰۵). به علاوه سطح کلسترول توتال در گروه دیابتی تحت تیمار در هفته‌های چهارم و هشتم به طور معنی‌دار پایین‌تر از گروه دیابتی درمان نشده بود (P<۰/۰۵). از طرف دیگر، تجویز فراسیون به گروه کنترل تغییر معنی‌دار در مقایسه با هفته قبل از بررسی به وجود نیاورد.

هیپولیپیدمیک احتمالی برخی از گیاهان مورد استفاده در درمان دیابت از جمله فراسیون سفید را از نظر جلوگیری از تغییرات بیوشیمیایی خون به خوبی توجیه کنند. از طرف دیگر مشخص شده است که ترپنوئیدها، سانتونین و روغن معدنی موجود در گیاهان دارویی نظیر فراسیون سفید می‌توانند برخی اثرات ضددیابتی آن نظیر اثر هیپولیپیدمیک آنها را در مدل‌های تجربی دیابت القا شده توسط سیتوتوکسین‌های اختصاصی و غیراختصاصی نظیر استرپتوزوتوسین و آلوکسان در موش‌های صحرایی توجیه کنند (۱۱ و ۱۷-۱۵). از طرف دیگر Martin-Nizard و همکاران به این نتیجه رسیدند که گیاه فراسیون سفید به علت دارا بودن درصد بالایی از فنیل پروپانویدها موجب کاهش سطح اندوتلین ۱ با خاصیت منقبض‌کنندگی عروقی شده و با وساطت این ماده موجب کاهش سطح لیپوپروتئین‌های با دانسیته پایین اکسید شده می‌گردد که خود بهبودی در پروفیل چربی‌های خون و بروز آترواسکلروز را در درازمدت به دنبال خواهد داشت (۱۲) که این مکانیسم نیز در اثرات مطلوب این گیاه در بررسی حاضر می‌تواند مطرح باشد.

نتیجه‌گیری

استفاده از فراسیون سفید در رژیم غذایی افراد جامعه انسانی برای کاهش برخی عوارض ناشی از دیابت قندی نظیر هیپولیپیدمی ناشی از افزایش سطح تری‌گلیسیرید و کلسترول سرم در بیماران مبتلا توصیه می‌شود. همچنین انجام تحقیقات وسیع‌تر به منظور مشخص نمودن مکانیسم اثر این گیاه و مواد مؤثره آن در دو حالت نرمال و دیابتی در ارتباط با برخی پارامترهای بیوشیمیایی خون و اثرات آن بر سطح برخی از این پارامترها نظیر اجسام کتونیک پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از کارشناس محترم دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد خانم فریبا انصاری در خصوص پیگیری، تهیه وسایل و مواد مورد نیاز اعلام می‌دارند.

References

- 1) American diabetes association: Clinical practice recommendation, screening for diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 22-24.
- 2) Gleckman R, Morr J. *Diabetes-related foot infections*. *Contemp Intern Med*. 1994;6(8):57-64.
- 3) Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. *Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin diabetic mice*. *Acta Diabetol Lat*. 1989;26(1):51-5.
- 4) Herrera-Arellano A, Aguilar-Santamaria L, Garcia-Hernandez

تک دوز ایجاد گردید که نشانگان آن در مقایسه با نوع غیروابسته به انسولین بارزتر و جدی‌تر می‌باشد. شایان ذکر است که در این مدل به علت اثرات سیتوتوکسیک دارو، فعالیت ترشحی در مورد انسولین تقریباً به طور کامل از بین می‌رود. با توجه به این که مکانیسم پاتوژنز این دو نوع دیابت متفاوت از هم بوده، لذا اثبات اثر هیپوگلیسمیک در دیابت غیروابسته به انسولین الزاماً دال بر اثربخشی آن در دیابت وابسته به انسولین نمی‌باشد که این توجیه کننده عدم مشاهده اثر هیپوگلیسمیک در تحقیق حاضر در مقایسه با بررسی‌های قبلی در این زمینه است. با عنایت به این موضوع که در این تحقیق اثر هیپوگلیسمیک در حد معنی‌دار مشاهده نگردید، لذا می‌توان گفت که فراسیون سفید قادر به اعمال اثرات شبه انسولینی روی بافت‌های مربوطه بدن نبوده است که تاکنون در این مورد تحقیق دیگری گزارش نشده است.

در بررسی حاضر مصرف خوراکی فراسیون قادر به اعمال یک اثر هیپولیپیدمیک معنی‌دار در خصوص تری‌گلیسیرید و کلسترول در موش‌های دیابتی شده بود. این احتمال وجود دارد که گیاهان هم‌جنس فراسیون سفید به علت دارا بودن ترکیبات فلاونوئید با خاصیت آنتی‌اکسیدانت در کاهش بروز عوارض دیابت و برخی تغییرات بیوشیمیایی مرتبط با آن نظیر هیپولیپیدمی مؤثر باشند (۱۱). در این خصوص مشخص شده است که پلی‌فنل‌ها و فنیل پروپانویدهای موجود در بخش هوایی این گیاه موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در سطح سلولی و تغییرات نامطلوب در برخی پارامترهای بیوشیمیایی خون در برخی حالات مرضی نظیر دیابت قندی می‌گردد (۱۲ و ۱۳). همچنین این احتمال می‌رود که ترکیبات موجود در بخش هوایی فراسیون سفید با مهار نمودن مسیر سنتز پروستاگلاندین‌ها تغییرات مطلوب در پارامترهای بیوشیمیایی خون در مدل تجربی دیابت قندی را در تحقیق حاضر به وجود آورده باشند (۱۴). از طرف دیگر، نتایج تحقیقات قبلی نشان داده است که پلی‌ساکاریدها، فلاونوئیدها، گلیکوپروتئین و پلی‌پپتیدها، استروئیدها، آلکالوئیدها و پکتین موجود در گیاهان دارویی می‌توانند خاصیت هیپوگلیسمیک و

B, Nicasio-Torres P, Tortoriello J. *Clinical trial of Cecropia obtusifolia and Marrubium vulgare leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics*. *Phytomedicine*. 2004;11(7-8):561-6.

5) Karioti A, Skaltsa H, Heilmann J, Sticher O. *Acylated flavonoid and phenylethanoid glycosides from Marrubium velutinum*. *Phytochemistry*. 2003;64(2):655-60.

6) Kocak G, Aktan F, Canbolat O, Ozogul C, Elbeg S, Yildizoglu-Ari N, Karasu C; *ADIC Study Group--Antioxidants in Diabetes-Induced Complications*. *Alpha-lipoic acid treatment ameliorates*

metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes. *Diabetes Nutr Metab.* 2000;13(6):308-18.

7) Sahpaz S, Garbacki N, Tits M, Bailleul F. *Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from Marrubium vulgare.* *J Ethnopharmacol.* 2002; 79(3): 389-92.

8) Bardai SE, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. *Comparative study of the antihypertensive activity of Marrubium vulgare and of the dihydropyridine calcium antagonist amlodipine in spontaneously hypertensive rat.* *Clin Exp Hypertens.* 2004;26(6):465-74.

9) Yildirim O, Buyukbingol Z. *Effect of cobalt on the oxidative status in heart and aorta of streptozotocin-induced diabetic rats.* *Cell Biochem Funct.* 2003;21(1):27-33.

10) Stoenoiu MS, De Vriese AS, Brouet A, Moulin P, Feron O, Lameire N, et al. *Experimental diabetes induces functional and structural changes in the peritoneum.* *Kidney Int.* 2002;62(2):668-78.

11) Karioti A, Heilmann J, Skaltsa H. *Labdane diterpenes from Marrubium velutinum and Marrubium cylleneum.* *Phytochemistry.* 2005;66(9):1060-6.

12) Martin-Nizard F, Sahpaz S, Furman C, Fruchart JC, Duriez P, Bailleul F. *Natural phenylpropanoids protect endothelial cells against oxidized LDL-induced cytotoxicity.* *Planta Med.* 2003;69(3):207-11.

13) VanderJagt TJ, Ghattas R, VanderJagt DJ, Crossey M, Glew RH. *Comparison of the total antioxidant content of 30 widely used medicinal plants of New Mexico.* *Life Sci.* 2002;70(9):1035-40.

14) El Bardai S, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. *Pharmacological evidence of hypotensive activity of Marrubium vulgare and Foeniculum vulgare in spontaneously hypertensive rat.* *Clin Exp Hypertens.* 2001; 23(4):329-43.

15) Hikino H, Kobayashi M, Suzuki Y, Konno C. *Mechanisms of hypoglycemic activity of aconitan A, a glycan from Aconitum carmichaeli roots.* *J Ethnopharmacol.* 1989;25(3):295-304.

16) Karawya MS, Abdel Wahab SM, El-Olemy MM, Farrag NM. *Diphenylamine, an antihyperglycemic agent from onion and tea.* *J Nat Prod.* 1984;47(5):775-80.

17) Shimizu M, Ito T, Terashima S, Mayashi T, Arisawa M, Morita N. *Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids.* *Phytochemistry.* 1984; 23: 1885-8.