

اثر ضد دیابتی عصاره آبی تیغهی میانی گردو و دیابت شیرین در طب سنتی ایران

شادی سرهرودی^۱، حمیدرضا راسخ^۲، محمد کمالی نژاد^۳، لیلا صفائیان^۴

^۱استادیار فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

^۲دانشیار سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۳مربی فارماکولوژی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

^۴فارماکولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: در زمینه اثر کاهندگی قند خون برخی از گیاهان دارویی در مدل های حیوانی، گزارشات زیادی موجود می باشد. هم چنین در طب سنتی ایران نیز به اثر ضد دیابتی عصاره آبی تیغهی میانی گردو اشاره شده است. این مطالعه، با هدف تعیین اثر عصاره آبی تیغهی میانی گردو بر میزان قند پلاسمای خون موش صحرایی انجام شد.

روش بررسی: در این پژوهش، پس از جمع آوری گردو و جداسازی تیغهی میانی آن، عصاره آبی این تیغه تهیه گردید، و پس از لیوفیلیزه شدن در حیوانات دیابتی (تزریق داخل صفاقی استرپتوزوسین) و سالم مورد ارزیابی قرار گرفت. محاسبات از طریق آنالیز واریانس یک طرفه (One Way Anova) برای مقایسه میان گروه های آزمایشی و گروه کنترل صورت گرفت و تفاوت میان گروه ها نیز با استفاده از Student's T-Test اندازه گیری شد.

یافته ها: در آزمون OGTT تجویز تک دوز این عصاره با مقادیر ۷۵۰، ۲۵۰، ۵۰ میلی گرم بر کیلو گرم کاهشی در میزان گلوکز پلاسمای حیوانات سالم ایجاد نکرد، در حالی که تجویز انسولین (5UL/Kg) موجب کاهش قند سرم در حیوانات دیابتی شد ($P < 0.001$)، و هم چنین در اثر تجویز عصاره با مقادیر (۱۰۰۰، ۷۵۰، ۵۰۰، ۲۵۰ میلی گرم بر کیلو گرم)، در میزان قند خون حیوانات دیابتی کاهش قابل ملاحظه ای مشاهده نگردید.

نتیجه گیری: از یافته های این مطالعه می توان نتیجه گرفت که تجویز عصاره آبی تیغهی میانی گردو تغییر قابل توجهی را در سطح سرمی گلوکز در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نمی کند.

کلید واژه ها: دیابت ملیتوس؛ گردو؛ موش.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: sarahroodi@muq.ac.ir

تلفن: ۰۲۵۱-۷۸۳۱۳۷۱

تاریخ پذیرش: ۸۸/۳/۲۶

تاریخ دریافت: ۸۷/۹/۲۵

مقدمه

میلادی به ۳۰۰ میلیون نفر برسد (۳). گیاهان فراوانی از نقاط مختلف دنیا از جهت اثرات ضد دیابت بررسی شده اند. تحقیقات در مورد گیاه عناب (Zizyphus Spina Christi) در موش صحرایی نشان داد که پس از ۴ هفته درمان با عصاره الکلی این گیاه، میزان انسولین و cAMP پانکراس افزایش می یابد (۴). برگ گیاه زیتون نیز در حیوانات آزمایشگاهی اثر ضد دیابتی دارد (۵). در پژوهشی دیگر، تجویز خوراکی عصاره الکلی Vinca Rosea (پروانش) باعث کاهش

دیابت شیرین سندرومی است که به صورت هیپرگلیسمی، تغییر در متابولیسم لیپیدها، کربوهیدرات ها و پروتئین ها و هم چنین افزایش خطر مشکلات قلبی - عروقی ظاهر می گردد (۱). هیپرگلیسمی ناشی از دیابت می تواند موجب مشکلاتی در چشم ها، کلیه ها، اعصاب، عروق و غیره گردد (۲). در حال حاضر بیش از ۱۵۰ میلیون فرد مبتلا به دیابت در جهان وجود دارد که به نظر می رسد تا سال ۲۰۲۵

حل شده و سپس از طریق لوله گاوآژ (راه خوراکی) به حیوانات تجویز گردید.

OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) یک روش اندازه گیری متداول فعالیت هیپوگلیسمیک است (۱۳). در این آزمایش ابتدا موش های صحرایی نر مال به صورت تصادفی انتخاب و سپس به چهار دسته ۵ تایی تقسیم شده و قبل از آزمایش به مدت ۱۲ ساعت از دسترسی به آب و غذا محروم شدند. ۳۰- دقیقه پس از تجویز عصاره (۷۵۰، ۲۵۰، ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، به هریک از موش ها گلوکز خوراکی (۱/۲۵ گرم بر کیلوگرم) تجویز گردید (۱۴). نمونه های خونی از سینوس چشمی در زمان های ۳۰- دقیقه (۳۰ دقیقه قبل از تجویز عصاره) و ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تجویز عصاره، گرفته شد. میزان گلوکز سرم نیز با روش گلوکز اکسیداز (۱۵) و با استفاده از کیت گلوکز اکسیداز (شرکت زیست شیمی، تهران، ایران) اندازه گیری شد. برای تعیین اثر هیپوگلیسمیک عصاره آبی تیغی میانی گردو در موش های صحرایی از هفت دسته ۵ تایی موش صحرایی که به صورت تصادفی انتخاب شده بودند، استفاده گردید. تمام موش های شش دسته توسط STZ (استرپتوزوسین) داخل صفاقی (۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دیابتی شدند. (اثر دیابت زایی STZ به علت تخریب غیرقابل برگشت و مستقیم سلول های β پانکراس است که موجب توقف ترشح انسولین می گردد. بنابراین می توان حیوانات دیابتی شده با STZ را حیوانات مبتلا به دیابت وابسته به انسولین (IDDM) در نظر گرفت (۱۸-۱۶). ایجاد دیابت در موش های صحرایی با افزایش قابل توجه میزان ادرار و میزان مصرف آب آشامیدنی مشخص می شود، ولی نظر قطعی را پس از اندازه گیری میزان گلوکز سرم می توان اعلام نمود). پس از ۴۸ ساعت از تزریق STZ، موش های با میزان گلوکز سرم بالای ۳۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان موش های دیابتی برای ادامه ی آزمایشات در نظر گرفته شدند (۱۹). موش های دیابتی به شش گروه ۵ تایی تقسیم شده، و گروه ها به ترتیب با تزریق زیرجلدی انسولین (کنترل مثبت)، تجویز خوراکی آب مقطر (کنترل منفی) و تجویز خوراکی ۱۰۰۰، ۷۵۰، ۵۰۰، ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی تیغی میانی گردو تحت درمان قرار گرفتند. نمونه های خونی از سینوس چشمی در زمان های ۳۰- دقیقه (قبل از تجویز عصاره)، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تجویز عصاره از نظر میزان گلوکز پلاسما بررسی شدند. محاسبات از

قابل توجه در سطح گلوکز خون در موش سالم و دیابتی گردید (۶). در تحقیقات پیرامون اثر عصاره *Artemisia Herba Alba* (درمنه) در متغیرهای خون روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شد، که این گیاه اثرات قابل توجهی در پایین آوردن قند خون دارد (۷). بررسی های G.Raynauld در ۱۹۲۳ نشان داد که دم کرده ی برگ گردو در کاهش قند خون مبتلایان به دیابت مؤثر است. در طب سنتی کشور ایران نیز برگ درخت گردو و هم چنین قسمت گوشت دار میوه نارس آن به عنوان کاهنده ی قند خون به کار می رود (۸). گردو (*Juglans Regia L*) از خانواده *Juglandaceae* می باشد و به طور وسیعی در طب سنتی جهان استفاده می شود (۹، ۱۰). گردو گیاهی درختی است که ارتفاع آن به ۱۵-۱۲ متر می رسد و دارای برگ های فراوانی است (۱۱). مصرف دم کرده ی تیغی میانی میوه گیاه گردو در طب سنتی ایران در بیماری دیابت گزارش شده، و این امر در حالی است که تاکنون مدرک قاطعی بر صحت و سقم این ادعای اثر در دست نیست (۱۱، ۱۲). در مطالعه ی حاضر اثر عصاره آبی تیغی میانی گیاه گردو بر قند خون در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

میوه گیاه گردو از منطقه کن تهران تهیه گردید و نام علمی گیاه تحت عنوان *Juglans Regina L* در هرباریوم دانشکده داروسازی دانشگاه شهید بهشتی تأیید شد و تحت شماره ۶۰۸ ثبت گردید. برای تهیه ی عصاره آبی، ابتدا تیغی میانی گردو (Septum) از آن جدا شده، و سپس در هوای ۳۷ درجه سانتی گراد در سایه خشک شد و ۱۰۰ گرم از آن به مدت ۲۰ دقیقه در ۲۰ سی سی آب مقطر ۱۰۰ درجه سانتی گراد تحت حرارت غیرمستقیم قرار گرفت (Infusion). در ادامه با استفاده از حرارت غیرمستقیم عصاره تغلیظ شده، تهیه و در پایان مقدار ۲۰ گرم عصاره خشک به دست آمد. برای انجام این آزمایشات از موش صحرایی نر بالغ (نژاد SD- انسیتو رازی کرج) حدود ۶ هفته با وزن حدود ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. هر ۴ موش صحرایی در یک قفس استاندارد و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. حیوانات از چرخه ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای 1 ± 25 درجه سانتی گراد و رطوبت $5 \pm 55\%$ استفاده کردند. در هنگام آزمایش، عصاره گردو با مقادیر لازم ابتدا در آب

زمان ۶۰ دقیقه به حداکثر میزان خود رسید و سپس به تدریج کاهش یافت. عصاره گیاهی در هیچ‌یک از مقادیر تجویزی (۷۵۰، ۲۵۰، ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تغییری در افزایش میزان قند خون در هیچ‌یک از زمان‌های خونگیری در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نکرد (جدول شماره ۱).

طریق انجام آنالیز واریانس یک‌طرفه (One Way ANOVA) برای مقایسه میان گروه‌های آزمایشی و گروه کنترل صورت گرفت و تفاوت میان گروه‌ها نیز با استفاده از Student's T-Test اندازه‌گیری شد. کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام گردید.

یافته‌ها

پس از تجویز گلوکز خوراکی سطح قند خون تمام گروه‌ها در مدت

جدول شماره ۱: اثر عصاره آبی تیغه میانی میوه گیاه گردو در آزمون OGTT در موش‌های سالم					
دوز خوراکی	زمان				
	۳۰	۶۰	۹۰	۱۲۰	
کنترل	۱۶۵/۲۵±۲۲/۱	۱۸۹/۷۵±۱۰/۹۷۳	۱۵۲/۰۰±۱۵,۹۳۲	۱۳۵/۲۵±۱۱/۰۷۱	
۵۰	۱۵۸/۵۴±۶/۲۵	۱۸۵/۲۵±۲۲/۲۸	۱۵۸/۲۶±۴۵/۰۵۶	۱۴۱±۸۵/۰۲۰	
۲۵۰	۱۶۶/۳±۰/۴۰۸	۱۹۱/۵۰±۱/۶۲۵	۱۵۸/۳۵±۱۲/۲۷	۱۳۶/۲۴±۰/۹۳	
۷۵۰	۱۵۵/۲۶±۹/۵۰	۱۸۰/۳۶±۹/۰۱	۱۴۶/۹۸±۲۰/۹۳	۱۲۲/۵۴±۰/۰۹	

*: P<۰/۰۵ (نتایج بر اساس میانگین ± خطای استاندارد و با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه تعیین شده است)

قابل ملاحظه‌ای نیز در میزان قند خون در گروه کنترل منفی (دریافت‌کننده آب) مشاهده نشد. ولی تجویز زیر جلدی (s.c) انسولین رگولار ۵ واحد بر کیلوگرم به موش‌های دیابتی موجب کاهش قابل توجهی در سطح گلوکز خون نسبت به زمان قبل از درمان گردید (P<۰/۰۰۱). ۱۲۰ دقیقه پس از تجویز انسولین، اثر کاهندگی قند خون شروع به کاهش نمود (جدول شماره ۲).

مقادیر مختلف عصاره آبی تیغه‌ی میانی گردو (۱۰۰۰، ۷۵۰، ۵۰۰، ۲۵۰، ۱۰۰، ۰) در زمان صفر (پس از ۱۲ ساعت روزه‌داری شبانه همراه با دریافت آب به میزان دلخواه) به موش‌های دیابتی به صورت خوراکی تجویز گردید. تجویز عصاره آبی در هیچ‌یک از مقادیر مذکور کاهش قابل ملاحظه‌ای را در سطح گلوکز خون نسبت به زمان پیش از درمان (۳۰- دقیقه) نشان نداد، و هم‌چنین هیچ کاهش

جدول شماره ۲: اثر عصاره آبی تیغه‌ی میانی میوه گیاه گردو در موش‌های دیابتی					
دوز خوراکی (mg/Kg)	زمان				
	۳۰-	۳۰	۶۰	۹۰	۱۲۰
کنترل نرمال	۷۵/۴۵±۹۲/۶۱	۱۶۵/۲۳±۰/۰۲۵	۱۹۵/۴۵±۳۶/۵۴	۱۵۴/۲۳±۱/۰۲	۱۲۵/۳۶±۳۶/۲۵
کنترل دیابتی	۳۲۶/۱۵±۲/۳۶	۶۵۲/۲۳±۲۵/۲۶	۶۷۵/۸۹±۱۱۵/۲۴	۵۴۶/۹۸±۲۴/۶۹	۵۱۲/۶۴±۱۰۱/۲
۱۰۰	۳۴۱/۵۹±۲۶/۱۵	۶۴۲/۰۲±۴۵/۳۰	۶۸۱/۷۹±۴۸/۵۹	۶۲۸/۳۶±۴/۲۶۵	۵۵۰/۲۱±۳/۶۵
۲۵۰	۳۲۱/۶۴±۰/۰۲	۶۲۳/۲۸±۶۵/۵۸	۶۵۱/۲۰±۸/۷۴	۵۹۱/۴۶±۱۰۷/۲۶	۵۵۶/۲۴±۲۲/۶۹
۵۰۰	۳۵۶/۲۶±۲۱/۲۵	۶۳۳/۲۱±۲۲/۲۵	۶۲۵/۹۴±۱۱/۴۰	۵۸۳/۴۹±۸۳/۰۴	۵۷۱/۴۹±۴۶/۰۱
۷۵۰	۳۲۶±۴۵/۶۹	۶۴۲/۳۶±۷۸/۱۴	۶۵۵,۱۴۵±۲۴/۳۸	۶۱۳,۱۶±۳/۷۹۷	۵۹۴/۱۵±۰/۰۱
۱۰۰۰	۳۶۱/۲۵±۹۶/۲۶	۶۲۲/۳۶±۴۵/۲۶	۶۵۵/۴۸±۵۵/۰۱۲	۵۹۲/۴۶±۱۲۵/۲۵	۵۷۹/۴۵±۹۲/۰۶
انسولین (5IU/Kg)	۳۴۶/۲۱±۲۵/۱۳	۱۲۵/۳۴±۵۱/۶۴**	۱۰۰/۲۰±۳۶/۵۳۴**	۱۳۴/۲۶±۱۱۱/۲۵**	۱۷۷/۶۰±۲۷/۴۰۲**

**P<0.01 (نتایج بر اساس میانگین ± خطای استاندارد و با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه تعیین شده است)

بحث

دیابت شیرین (تیپ I و II) یک بیماری مستهلک کننده با احتمال افزایش خطر بیماری های قلبی - عروقی است (۲۰). هیپرگلیسمی ناشی از STZ به عنوان مدل آزمایشگاهی مفیدی برای مطالعه ی فعالیت عوامل کاهنده ی قند خون به شمار می رود. STZ به صورت انتخابی سلول های β پانکراس را تخریب کرده، و بدین صورت شرایط دیابت شیرین وابسته به انسولین را ایجاد می کند (۱۷، ۲۱). این مدل در مطالعه اثر ضد دیابتی عصاره آبی تیغهی میانی گیاه گردو (*Juglans Regia* L) به کار گرفته شد. این عصاره در طب سنتی ایران به عنوان کاهنده ی قند خون استفاده شده است (۱۲). نتایج مطالعه ی حاضر در هر دو بخش بیان گر این امر است که عصاره آبی تیغهی میانی گردو هیچ گونه اثر کاهندگی قند خون در موش صحرایی از طریق خوراکی ندارد و این یافته با ادعای طب سنتی در تناقض است. البته در گزارش دیگری عنوان شده که عصاره الکلی این گیاه در موش سوری اثر کاهندگی قند خون دارد (۲۲). این تفاوت در نتایج به دست آمده ممکن است به علت تفاوت گونه های گیاهی، تفاوت نوع عصاره گرفته شده (آبی در مقابل الکلی) و یا تفاوت در گونه های جانوری (موش صحرایی در مقابل موش سوری) باشد، که مورد آخر خود تفاوت های کینتیکی یا دینامیکی مختلفی ایجاد می کند. از طرف دیگر تفاوت در نوع عصاره گرفته شده، می تواند موجب

تفاوت در میزان و حتی نوع مواد مؤثره موجود در عصاره شود، و لذا موجب تفاوت در اثر تولید شده می گردد. ولی به طور کلی از آن جا که هدف این مطالعه بررسی صحت ادعای طب سنتی در مورد اثر کاهندگی قند خون در مبتلایان به دیابت بود. تنها عصاره آبی و تنها از راه خوراکی مورد بررسی قرار گرفت، که چنین اثری را ایجاد نمود. سولفونیل اوره ها و بیگوانیدها از مهم ترین داروهای خوراکی کاهنده ی قند خون در جهان به شمار می روند، ولی از آن جا که در مصرف این داروها باید سلول های β پانکراس سالم باشد (۲۳)، لذا در این مطالعه که اغلب این سلول ها تخریب شده بودند از انسولین Regular استفاده شد. در بخش دوم پژوهش حاضر، تزریق انسولین در موش های صحرایی دیابتی به طور قابل توجهی میزان قند خون را کاهش داد؛ در حالی که عصاره گیاه چنین اثری را بر حیوانات دیابتی نداشت. از آن جا که این عصاره نه در آزمایشات OGTT بر حیوانات سالم و نه در آزمایش بر حیوانات دیابتی، تأثیری بر افزایش قند خون نداشت، بنابراین به نظر می رسد که این عصاره نه در تحریک سلول های β پانکراس و افزایش ترشح انسولین مؤثر می باشد و نه خود اثری مشابه با انسولین ایجاد می کند و لذا ادعای طب سنتی مبنی بر قدرت کاهندگی قند خون توسط این عصاره، با کمک این پژوهش رد می گردد.

References:

1. Davis SN. Insulin, Oral Hypoglycemic Agents, and the Pharmacology of Endocrine Pancreas. In: Hrdaman JG, Limbrid LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGrawHill; 2006. p. 1487-1518.
2. Sharma AK. Diabetes Mellitus and Its Complications: An Update. New Delhi: Mac. Millan; 1993. p. 18-159.
3. Boyle JP, Honeycutt AA, Arayan KM, Hoerger T, Geiss LS, Chen H, Thompson TJ. Projection of Diabetes Burden Through 2050: Impact of Changing Demography and Disease Prevalence in the U.S. Diabetes Care 2001;24:1936-1940.
4. Glombitza KW, Mohran GH, Mirhom YW, Michel KG, Motaw TK. Hypoglycemic and Antihyperglycemic Effects of Ziziphus Spina Christi in Rats. Planta Med. 1994;60(30):1244-7.
5. Gonzalez M, Zorzuelo A, Gomez MY, Utrilla MP, Jimenez J, Osura L. Hypoglycemic Activity of Olive Leap. Plnta Med 1992;58(6):513-5.
6. Chattopadhyay RR, Sarkar SK, Banerjee RN, Basu TK. Hyoglycemic Activity and Antihyperglycemic Effect of Leaves of Vinca Rosea Linn. Indiana Pharmacol 1991;35(3):145-151.
7. Al-Shamaony L, Al-Khazraji SM, Twaij HA. Hypoglycemic Effect of Artemisia Herba Alba II. Effect of a Valuable Extract on Some Blood Parameters in Diabetic Rats. J Ethnopharmacol 1994;43(3):167-71.
8. Zargari A. Medical Plants. Tehran: Tehran University Press; 1990. p. 459. [Text in Persian]

9. Brown D. Encyclopedia of Herbs and Their Uses. London: Dorling Kindersley; 1995.
10. Yeung-Him-Che. Handbook of Chinese Herbs and Formulas. Los Angeles: Institute of Chinese Medicine; 1985. p. 2-33.
11. Irheidar H. Knowledge of Plants. Tehran: Amir Kabir Press; 1995. p. 317-319. [Text in Persian]
12. Zargari A. Medical Plants. Tehran: Tehran University Press; 1990. p. 459-460. [Text in Persian]
13. Niyonzima G, Laekeman GM, Metz T, Scharpe S, VanBeek L, Vlietinck AJ. Hypoglycemic Activity of Spathodenea Campanulata Stem Bark Decoction in Mice. *Phytotherapy Res* 1993;7:64-67.
14. Peungvicha P, Tamsiririrkkul R, Kumar Prasain J, Tezuka Y, Kadota SH, Thirawarapan SS, Watanabe H. 4-Hydroxybenzoic Acid: A Hypoglycemic Constituent of Aqueous Extract of Pandanus Odorus Root. *J Ethnopharmacol* 1998;62:79-84.
15. Al-Awadi FM, Akhattar M, Gumoa KA. On the Mechanism of the Hypoglycemic Effect of a Plant Extract. *Diabetologia* 1985;28:432-434.
16. Arison RN, Ciaccio EL, Glitzer MS, Casaro JA, Pruss MP. Light and Electron Microscopy of Lesions in Rats Rendered Diabetic with Streptozotocin. *Diabetes* 1967;16:51-56.
17. Junod AE, Lambert W, Atauffacher AE. Diabetogenic Action of Streptozotocin: Relationship of Dose to Metabolic Response. *J Clin Investigation* 1969;48:2129-2139.
18. Sartoretto JL, Carvalho MHC, Nigro D, Passaglia RT, Cuman RKN, Fortes ZB. Metformin Treatment Improves Vascular Function in Rats with Cluster Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes. Second International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine for Latin America Sao Paulo. Brazil; 2003 June 25-28.
19. Zhang XF, Tan HKB. Effects of an Ethanolic Extract of Gynura Procumbens on Serum Glucose, Cholesterol and Triglyceride Levels in Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Singapore Med J* 2000;41(1). Available From: URL: <http://www.sma.org.sg/smj/4101/articles/4101a2.htm>.
20. Li CJ, Gao RL, Yang YJ, Chen JL, Qin XW, Xu B. The Influence of Diabetes Mellitus on the Procedural and in-Hospital Outcomes after Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Chin Med J* 2005;118:1220-1224.
21. Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in-Cells of the Rats Pancreas. *Physiol Res* 2001;50:536-456.
22. Neef H, Declercq P, Laekeman G. Hypoglycaemic activity of Selected European Plants. *Phytother Res* 1995;9:45-48.
23. Karam JH. Pancreatic Hormones and Antidiabetic Drugs. In: Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. United State of America: McGraw-Hill; 2004. p. 693-715.

