

## اثر عصاره آبی - الکی برگ زیتون گرمسیری (Psidium guava Extract) بر عروق رت‌های دیابتی

حبیب زاهری<sup>۱</sup>، نپتون سلطانی<sup>۲\*</sup>، فاطمه خوارزمی<sup>۲</sup>، عبدالحسن منصورى بحرانی<sup>۳</sup>، منصور کشاورز<sup>۴</sup>، محمد کمالی نژاد<sup>۵</sup>

### چکیده

**مقدمه:** یکی از علل افزایش فشار خون در بیماران دیابتی، افزایش حساسیت عروق دیابتی به کاته کول آمین‌ها و هورمون‌های در گردش خون است. در این پژوهش تأثیر عصاره آبی - الکی برگ زیتون گرمسیری بر این عامل مورد بررسی قرار گرفت. **روش‌ها:** تعداد ۱۸ رأس رت نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۸۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات به سه گروه تقسیم شدند و دو گروه از آنها با تجویز داخل صفاقی ۶۰ mg/kg استرپتوزوتوسین (STZ) دیابتی شدند. یک گروه از حیوانات دیابتی ۱۰ روز پس از القای دیابت به مدت دو ماه از آب آشامیدنی حاوی ۱ گرم بر لیتر از عصاره آبی - الکی برگ زیتون گرمسیری استفاده نمودند و گروه دیابتی دوم و سالم از آب آشامیدنی معمولی استفاده کردند. پس از دو ماه حیوانات با کتامین بیهوش شده و ابتدا از آنها خون‌گیری جهت اندازه‌گیری کلسیم و منیزیم به عمل آمد و بستر مزانتر ایزوله و در حمام بافتی مناسب تحت پرفیوژن قرار گرفت و فشار پرفیوژن ثبت و پاسخ‌دهی آن به فنیل افرین مورد بررسی قرار گرفت. **یافته‌ها:** پاسخ عروق به فنیل افرین در گروه دیابتی درمان شده به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش یافت. کسر کلسیم بر منیزیم نیز در گروه کنترل دیابتی به طور معنی‌داری افزایش یافت در حالی که در گروه دیابتی درمان شده افزایشی نشان نداد.

**نتیجه‌گیری:** تجویز عصاره آبی - الکی برگ زیتون گرمسیری می‌تواند حساسیت عروق دیابتی را به فنیل افرین کاهش دهد و کسر کلسیم بر منیزیم، که معیاری برای آترواسکلروز می‌باشد را بهبود بخشد و شاید بتوان در آینده برای درمان و پیشگیری از عوارض عروقی دیابت از آن کمک گرفت.

**واژگان کلیدی:** دیابت، برگ زیتون گرمسیری، کسر کلسیم بر منیزیم، بستر مزانتر، کاته کول آمین، استرپتوزوتوسین

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

۳- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

۴- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\***نشانی:** بندرعباس، بلوار شهید ناصر، جنب بیمارستان شریعتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۹۱۳۳۲۵۱۰۶۷

پست الکترونیک: solnep2002@yahoo.com

## مقدمه

دیابت قندی یکی از مشکلات عمده جامعه است که به دلیل کاهش ترشح انسولین و یا کاهش پاسخ‌دهی به انسولین رخ می‌دهد [۲،۱]. دیابت و عوارض مرتبط با آن تا حد قابل توجهی تبدیل به یک مشکل بهداشت اجتماعی شده است. از مشکلات عمده بیماران دیابتی، افزایش فشار خون است که در دراز مدت منجر به عوارض قلبی، کلیوی و چشمی می‌شود [۳]. علت افزایش فشار خون در بیماران دیابتی به درستی شناخته نشده است اما یکی از دلایلی که در این خصوص مطرح می‌شود، افزایش حساسیت عروق دیابتی به کاته کول آمین‌ها و هورمون‌های در گردش خون است [۴]. بنابراین به نظر می‌رسد یافتن ترکیباتی که بتواند از بروز عوارض عروقی دیابت جلوگیری کند، می‌تواند به درمان و یا پیشگیری از عوارض این بیماری کمک کند. امروزه به دلیل در دسترس بودن گیاهان دارویی و استفاده آسان از آنها، تمایل مردم به مصرف گیاهان دارویی افزایش یافته است. اما در برخی از موارد استفاده نادرست از گیاهان دارویی می‌تواند در طولانی مدت عوارض جبران ناپذیری را در افراد مصرف کننده آنها بوجود آورد. لذا داشتن اطلاعاتی در خصوص اثرات آنها خصوصاً اثرات عروقی می‌تواند در جهت کمک به این بیماران مفید باشد. در این میان از جمله گیاهانی که به دلیل فراوانی و بومی بودن مناطق جنوب کشور به طور گسترده‌ای توسط مردم مصرف می‌شود، برگ درخت زیتون گرمسیری است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که عصاره برگ زیتون گرمسیری در مدلهای نرمال سبب کاهش فشار خون و کاهش انقباض در حلقه‌های آئورت می‌شود [۶]. اما زمانی عصاره می‌تواند در درمان عوارض عروقی موثر باشد که بتواند حساسیت عروق دیابتی را به کاته کول آمین‌ها کاهش داده و همچنین کسر کلسیم بر منیزیم که بسیاری از مطالعات آن را به عنوان معیاری برای آترواسکلروز عروقی مطرح می‌نمایند [۷] را کاهش دهد. بنابراین این مطالعه قصد دارد نشان دهد آیا تجویز عصاره آبی-الکلی برگ زیتون گرمسیری در مدل حیوانی دیابت می‌تواند میزان قند خون و حساسیت به فنیل افرین را

کاهش دهد و همچنین سبب کاهش کسر کلسیم بر منیزیم که معیاری برای آترواسکلروز است، شود؟

## روش‌ها

### حیوانات

این مطالعه در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان انجام شد و در این مطالعه از ۱۸ عدد رت نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۱۸۰ گرم (سن پنج هفته) استفاده شد. کلیه حیوانات در شرایط دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و چرخه نوری ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی در حیوان‌خانه گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. حیوانات به ۳ گروه شش تایی تقسیم شدند. دو گروه از حیوانات به روش زیر دیابتی شدند و گروه سوم به عنوان کنترل سالم در نظر گرفته شد.

### القای دیابت

تمامی حیوانات با تجویز داخل صفاقی  $60 \text{ mg/kg}$  استرپتوزوتوسین دیابتی شدند [۸،۹،۱۰]. قبل از القای دیابت به کمک گلوکومتر (Canada Ascensia ELITE XL metr)، قند خون غیر ناشتای حیوانات از طریق ورید دمی اندازه‌گیری شد [۸]. ده روز پس از القای دیابت قند خون و وزن حیوانات کنترل شد. حیواناتی که قند خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند به عنوان دیابتی تلقی شدند [۸]. یک گروه از حیوانات ۱۰ روز پس از القای دیابت به مدت دو ماه ۱ گرم در لیتر عصاره آبی-الکلی برگ زیتون گرمسیری (این دوز بر اساس یک مطالعه مقدماتی بدست آمد) را از طریق آب آشامیدنی دریافت نمودند و گروه دیگر دیابتی و حیوانات سالم در همین مدت تنها آب آشامیدنی معمولی دریافت نمودند. بر اساس مطالعات قبلی ما، مدت زمان دو ماه برای ایجاد عوارض عروقی دیابت مناسب می‌باشد [۱۱-۱۳].

## طرز تهیه عصاره

برگ‌های تازه زیتون گرمسیری (*Psidium guava*) در سایه و در دمای  $26 \pm 1$  درجه سانتی‌گراد و در هوای خشک برای مدت دو هفته نگهداری شدند. برگ‌های خشک‌شده پودر شدند و پودر برگ‌ها وزن گردید و به ازای سه برابر وزن پودر خشک شده، اتیل الکل به آن اضافه شد و به مدت ۷۲ ساعت در الکل قرار داده شد در روز سوم، با پمپ خلاء و ارلن بوخنر صاف و در دستگاه روتاری قرار داده شد و با دور ۶۰ و دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد، ۵۰۰ سی‌سی از عصاره به مدت ۴ ساعت غلیظ گردید. عصاره غلیظ شده در بشر به مدت ۶ روز در زیر هود قرار گرفت تا عصاره خشک و خرمایی رنگ شد [۱۴].

## آنالیز آماری

تمام نتایج این تحقیق به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار گزارش شده و برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون ANOVA یک طرفه و *post test* توکی و تست *Repeated measure* استفاده شد.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌دار بودن تلقی گردید.

## یافته‌ها

قبل از مداخله بین گروه‌ها از نظر وزن، قند خون غیر ناشتا و میزان کلسیم، منیزیم تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (نتایج نشان داده نشده است).

## تغییرات قند خون

شکل ۱ تغییرات قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) غیر ناشتای حیوانات دیابتی مزمن دریافت‌کننده عصاره و آب معمولی و حیوانات سالم دریافت‌کننده آب معمولی را نشان می‌دهد. همان‌طور که در منحنی دیده می‌شود، القای دیابت میزان قند خون را به طور معنی‌داری ( $P < 0/001$ ) به  $93/58 \pm 5/44$  افزایش داد. اما تجویز عصاره مانع افزایش میزان قند خون در گروه دیابتی مزمن درمان شده با عصاره برگ زیتون گرمسیری گردید ( $91/88 \pm 9/44$ ).

## تغییرات میزان کلسیم و منیزیم سرم

نتایج حاکی از آن است که تجویز عصاره برگ زیتون گرمسیری در حیوانات دیابتی به مدت هشت هفته تاثیری بر میزان کلسیم پلاسما در مقایسه با گروه‌های سالم و دیابتی مزمن دریافت‌کننده آب معمولی نداشته است. به ترتیب میزان کلسیم سرم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در گروه‌های دیابتی مزمن دریافت‌کننده عصاره و آب معمولی ( $9/7 \pm 0/41$  و  $9/16 \pm 0/76$  mg/dl) بود و در گروه سالم دریافت‌کننده آب معمولی  $9/22 \pm 0/12$  بود (شکل ۲ الف). همان‌طور که در شکل ۲ ب نشان داده شده است، غلظت منیزیم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در گروه دیابتی مزمن دریافت‌کننده آب معمولی نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری ( $P < 0/001$ ) را نشان داد و این مقادیر به ترتیب

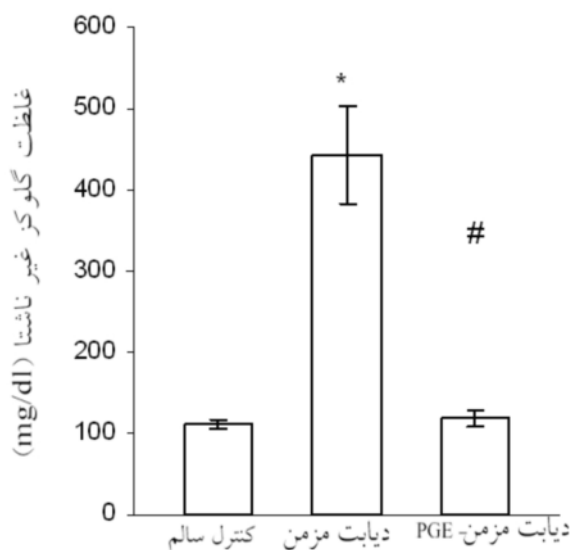
## روش ایزوله کردن و پرفیوژ کردن بستر مزانترا

دو ماه بعد، ابتدا از طریق ورید دمی خون‌گیری به عمل آمد و به کمک گلوکومتر (Canada Ascensia ELITE XL) (metr) قند خون غیر ناشتای حیوانات اندازه‌گیری شد و سپس کلیه حیوانات با دوز ۵۵ mg/Kg کتامین تحت بیهوشی قرار گرفتند و ابتدا از آنها جهت اندازه‌گیری کلسیم و منیزیم به روش کالری‌متری و با استفاده از اسپکتروفتومتر (UV 3100, Shimadzu) و کیت‌های تهیه شده از زیست‌شیمی از طریق ورید دمی خون‌گیری به عمل آمد و سپس شکم حیوان باز شد و شریان مزانتریک فوقانی آنها با کمک آنژیوکت شماره ۲۵ کانوله گردید و بستر مزانترا به آرامی به کمک قیچی از دیواره روده جدا و بر روی حمام بافتی مناسب قرار داده شد و با محلول کربس حاوی کربوژن (۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی‌اکسید کربن) و با کمک پمپ پرستالتیک (Meredos GmbH) با فلوی ۵ میلی‌لیتر در دقیقه بافت پرفیوژ گردید و ۳۰ دقیقه پس سازش بافت با شرایط جدید به محیط پرفیوژ فنیل‌افرین از دوز  $0/00001$  تا  $0/1$  مول اضافه گردید و فشار پرفیوژن با استفاده از ترانس‌دیوسر (MLT0380, ADInstruments) و دستگاه پاورلب (۴ SP, ADInstruments) ثبت شد [۱۱].

### پاسخ‌دهی بستر مزانتر به فنیل افرین

همانطور که در شکل ۳ الف دیده می‌شود، هشت هفته پس از القای دیابت، فشار پایه پرفیوژن در حیوانات دیابتی مزمن در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری ( $P < 0/01$ ) یافت اما هشت هفته درمان با عصاره برگ زیتون گرمسیری سبب کاهش فشار پایه پرفیوژن و بازگشت آن به مقدار طبیعی شد. همچنین پاسخ‌دهی بستر مزانتر در گروه دیابتی مزمن دریافت‌کننده عصاره نسبت به گروه دیابتی مزمن کاهش معنی‌داری ( $P < 0/001$ ) پیدا کرد در حالی که این کاهش در حدی نبود که در تمام دوزهای فنیل افرین فشار پرفیوژن بستر مزانتر حیوانات دیابتی مزمن دریافت‌کننده عصاره مشابه حیوانات سالم شود.

در گروه‌های دیابتی مزمن و سالم دریافت‌کننده آب معمولی  $0/35 \pm 0/35$ ،  $0/11 \pm 1/73$  بود. در حالی که در گروه دیابتی مزمن دریافت‌کننده عصاره نسبت به گروه دیابتی دریافت‌کننده آب معمولی و سالم افزایش معنی‌داری ( $P < 0/001$ ) داشت اما این افزایش در حدی نبود که آن را به سطح طبیعی‌اش بازگرداند. همانطور که در شکل ۲ ج دیده می‌شود، دو ماه پس از القای دیابت، کسر کلسیم بر منیزیم در گروه دیابتی مزمن  $19/3 \pm 2/65$  به طور معنی‌داری ( $P < 0/01$ ) نسبت به دو گروه‌های سالم و دیابتی مزمن دریافت‌کننده عصاره افزایش یافته در حالی که در گروه دیابتی مزمن دریافت‌کننده عصاره این کسر  $12/97 \pm 1/41$  به طور معنی‌داری ( $P < 0/01$ ) نسبت به گروه دیابتی مزمن کاهش یافته است.

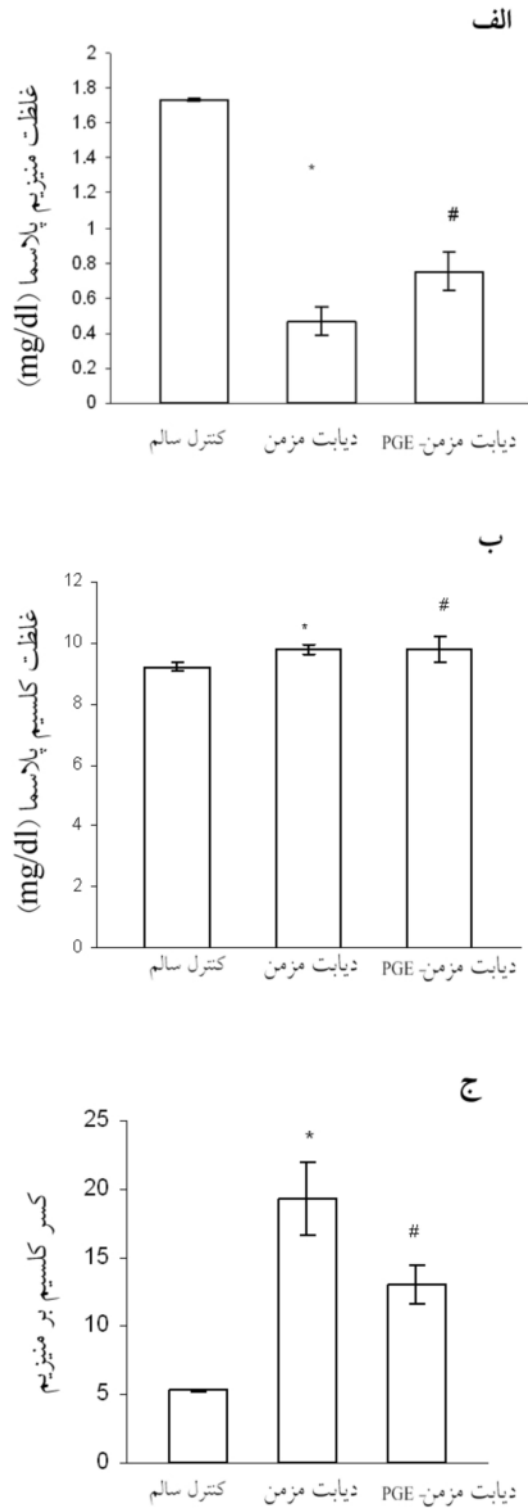


شکل ۱- تغییرات میزان قند خون غیر ناشتا در گروه‌های مورد مطالعه

مطالعه تجربی بود و شش راس موش در هر گروه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج با آنالیز واریانس یک طرفه با تست تکمیلی توکی آنالیز شد.

\* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه دیابتی مزمن با سایر گروه‌ها ( $P < 0/001$ ).

# نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه دیابتی مزمن دریافت‌کننده عصاره آبی-الکلی برگ زیتون گرمسیری (PGE) با سایر گروه‌های ( $P < 0/001$ ).



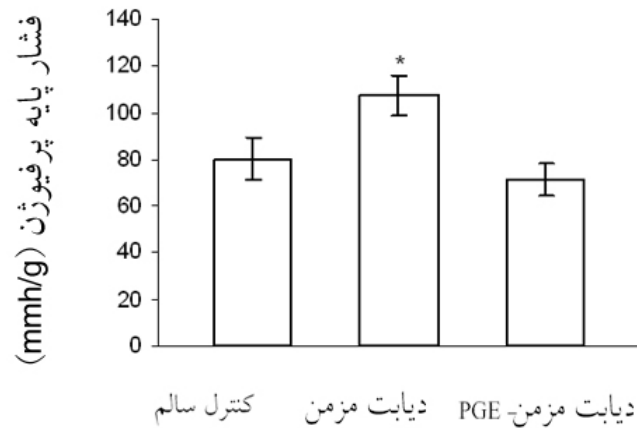
شکل ۲- تغییرات غلظت کلسیم (میلی گرم بر دسی لیتر) (الف) و منیزیم (میلی گرم بر دسی لیتر) (ب) کسر کلسیم بر منیزیم (ج) پلاسما پس از هشت هفته در گروه‌های مورد مطالعه

مطالعه تجربی بود و شش راس موش در هر گروه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج با آنالیز واریانس یک طرفه با تست تکمیلی توکی آنالیز شد.

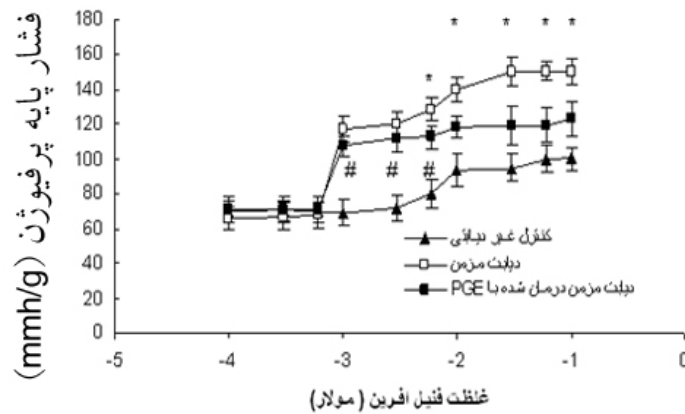
\* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه دیابتی مزمن با سایر گروه‌ها ( $P < 0/05$ ).

# نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه دیابتی مزمن دریافت کننده عصاره آبی- الکی برگ زیتون گرمسیری (PGE) با سایر گروه‌ها ( $P < 0/05$ ).

## الف



## ب



شکل ۳- تغییرات میانگین فشار پرفیوژن پایه (میلی متر جیوه) بستر مزانتر (الف) و فشار پرفیوژن (میلی متر جیوه) بستر مزانتر در پاسخ به فنیل افرین (ب) در گروه‌های مورد مطالعه

مطالعه تجربی بود و شش راس موش در هر گروه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج با تست Repeated measure آنالیز شد. \* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه دیابتی مزمن با سایر گروه‌ها ( $P < 0/01$ ).

# نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه دیابتی مزمن دریافت کننده عصاره آبی-الکلی برگ زیتون گرمسیری (PGE) با گروه کنترل سالم ( $P < 0/01$ ).

## بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز عصاره برگ زیتون گرمسیری، توانست میزان قند خون را پس از هشت هفته نسبت به گروه دیابتی مزمن به طور معنی‌داری کاهش دهد. علاوه بر این حساسیت به فنیل افرین و کسر کلسیم بر منیزیم را نیز هشت هفته پس از درمان نسبت به گروه دیابت کنترل نشده کاهش داد.

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز یک گرم در لیتر عصاره برگ زیتون گرمسیری به حیوانات دیابتی به مدت هشت هفته، قادر است میزان قند خون را کاهش دهد. سازوکار عمل عصاره برگ زیتون گرمسیری بر روی کاهش قند خون هنوز ثابت نشده است. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که برگ زیتون قادر است سبب ترشح انسولین شده و از این طریق سبب کاهش غلظت گلوکز پلاسما شود [۱۵] اما برخی از مطالعات نیز خلاف آن را ثابت کرده‌اند [۱۶] و نشان داده‌اند که این عصاره تاثیری بر

مدل دیابتی با استرپتوزوتوسین می‌تواند مدل مناسبی برای بررسی عوارض عروقی باشد و پس از گذشت هشت هفته عوارض مزمن عروقی در حیوانات دیابتی ظاهر می‌شوند [۱۱-۱۳]؛ لذا در این مطالعه از بستر مزانترا که یک بستر کامل عروقی است جهت مدلی برای ارزیابی عروق مقاومتی استفاده شد و نتایج این مطالعه نشان داد که هشت هفته پس از القای دیابت حساسیت عروق دیابتی نسبت به فنیل آفرین افزایش یافته است و تجویز عصاره برگ زیتون به مدت هشت هفته توانست از این افزایش حساسیت ممانعت کند.

به طور خلاصه از نتایج این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تجویز عصاره برگ زیتون گرمسیری در حیوانات دیابتی توانست میزان قند خون را کاهش دهد. همچنین عصاره توانست کسر کلسیم به منیزیم و حساسیت عروق را به فنیل آفرین کاهش دهد. شاید با انجام مطالعات بیشتر بتوان در آینده برای پیشگیری از عوارض عروقی دیابت از آن استفاده نمود.

### سپاسگزارای

نویسندگان مقاله از زحمات همکار گرامی جناب آقای مصطفی کاظمی تکنسین آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان و همین طور از حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان کمال تشکر و قدردانی را دارند.

میزان قند خون در مدل‌های سالم و دیابتی ندارد. در این مطالعه شاید بتوان بر این باور بود که عصاره برگ زیتون می‌تواند سبب اصلاح سلول‌های بتا پانکراس که توسط استرپتوزوتوسین آسیب دیده‌اند شده و ترشح انسولین را افزایش دهد و از این طریق سبب کاهش قند خون گردد.

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که کسر کلسیم بر منیزیم به عنوان معیاری برای آترواسکلروز در عروق مطرح است [۷]. افزایش این کسر نشان دهنده این مسئله است که عروق بدن دچار آترواسکلروز هستند. ما در این مطالعه نشان دادیم که کسر کلسیم بر منیزیم هشت هفته پس از القای دیابت به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد علت این افزایش شاید کاهش غلظت منیزیم پلاسما به دنبال القای دیابت باشد که با نتایج قبلی ما هماهنگی دارد [۱۷]. علت کاهش منیزیم به دنبال القای دیابت به درستی شناخته نشده است و دیورز اسمزی ایجاد شده در دیابت یکی از دلایل کاهش غلظت منیزیم است [۱۸]. اما به دنبال تجویز عصاره برگ زیتون گرمسیری به مدت هشت هفته، غلظت منیزیم پلاسما افزایش یافته و سبب کاهش این کسر می‌شود و آن را به مقدار طبیعی خود باز می‌گرداند.

یکی از مشکلات عمده بیماران دیابتی افزایش فشار خون است که در دراز مدت منجر به بیماری‌های قلبی-عروقی، کلیوی و چشمی می‌شود [۳]. علت افزایش فشار خون در بیماران دیابتی به روشنی شناخته نشده است اما برخی از مطالعات افزایش حساسیت عروق دیابتی به کاته کول آمین‌ها و هورمون‌های در گردش خون را علت این مهم می‌دانند [۴]. از آنجایی که مطالعات قبلی ما نشان داد که

### مأخذ

1. Satin LS, Kinard TA. Neurotransmitters and their receptors in the islets of Langerhans of the pancreas: what messages do acetylcholine, glutamate, and GABA transmit? *Endocrine* 1998; 8(3): 213-23.
2. Taniguchi H, Okada Y, Seguchi H, Shimada C, Seki M, Tsutou A, et al. High concentration of gamma-aminobutyric acid in pancreatic beta cells. *Diabetes* 1979; 28 (7): 629-33.
3. Ozcelikay AT, Tay A, Guner S, Tasyaran V, Yildizoglu-Ari N, Dincer UD, Altan VM., Reversal effects of L-arginine treatment on blood pressure and vascular responsiveness of streptozotocin-diabetic rats. *Pharmacol Res* 2000; 41(2): 201-9.
4. Abe A, Kawasoe C, Kondo Y, Sato K. Enhancement of norepinephrine-induced transient contraction in aortic smooth muscle of diabetic mice. *Acta Med Okayama* 2003; 57(1): 45-8.
5. Keun W, Lee C, sun Lee M, Young E, Bae Sohn C, Oh H, Kim B, Ahn J. Antidiabetic effects of extracts from *Psidium guajava*. *J Ethnopharmacolo* 2005; 3(15): 411-415.
6. Chiwororo DH, Ojewole AO. Biphasic effect of *Psidium guajava* Linn (Myrtaceae) leaf aqueous extract on rat isolated vascular smooth muscles. *Smooth Muscle Res* 2008; 44(6): 217-229.
7. Altura BM, Altura BT. Magnesium and cardiovascular biology an important link between cardiovascular risk factors and atherogenesis.

- Cellular and Molecular Bio Res* 1995; 41(5): 245-271.
8. Soltani N, Kumar M, Glinka Y, Prud'homme GJ, Wang Q. Gene therapy of diabetes using a novel GLP-1/IgG1-Fc fusion construct normalizes glucose levels in db/db mice. *Gene Ther* 2007; 14(2): 162-72
  9. Müller A, Schott-Ohly P, Dohle C, Gleichmann H. Differential regulation of Th1-type and Th2-type cytokine profiles in pancreatic islets of C57BL/6 and BALB/c mice by multiple low doses of streptozotocin. *Immunobiology* 2002; 205(1): 35-50.
  10. Sun N, Yang G, Zhao H, Savelkoul HF, An L. Multidose streptozotocin induction of diabetes in BALB/c mice induces a dominant oxidative macrophage and a conversion of TH1 to TH2 phenotypes during disease progression. *Mediators Inflamm* 2005; 31 (4): 202-9.
  11. Soltani; N, Keshavarz; M, Sohanaki; H, Zahdi Asl; S, Dehpour; A.R: Oral magnesium sulfate prevent vascular complication STZ-diabetic rats. *Life Sci* 2005; 76: 1455-1464.
  12. Soltani, N., Keshavarz, M., Sohanaki, H., Zahed Asl, S.Z., Dehpour, A.R. Relaxatory effect of magnesium on mesenteric vascular beds differs from normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 31 508(1-3): 177-81.
  13. Farsi L, Keshavarz M, Soltani N. Relaxatory effect of GABA mediated by same pathway in diabetic and normal rat vessel. *Iranian J of basic med sci* 2010; 14(1): 94-98.
  14. Shen SC, Cheng FC, Wu NJ. Effect of Guava (*Psidium guajava* Linn.) leaf soluble solids on glucose metabolism in type 2 diabetic rats. *Phytother Res* 2008; 22: 1458-1464.
  15. Obatomi DK, Bikomo EO, Temple VJ. Anti-diabetic properties of African mistletoe in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 1994; 43(1): 13-70.
  16. Sunagawa M, Shimada S, Zhang Z, Oonishi A, Nakamura M, Kosugi T. Plasma insulin concentration was increased by long-term ingestion of guava juice in spontaneous non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) rats. *Journal of health Sci* 2004; 50(6): 674-678
  17. Soltani N, Keshavarz M, Minaii B, Zahdi Asl S, Dehpour AR. Effect of magnesium on plasma glucose and pancreas histology in streptozotocin-diabetic rats. *CEPP* 2005; 32: 604-610
  18. Anetor JI, Senjobi A, Ajose OA, Agbedana EO. Decreased serum magnesium and zinc levels: atherogenic implications in type-2 diabetes mellitus in Nigerians. *Nutr Health* 2002; 16: 291-300.