



Antidiabetic effects of ethanolic extract of *Ziziphus vulgaris* L. in streptozocin-induced diabetic adult male Wistar rats

Jalal Solati^{1*}, Nastaran Soleimani²

1. Golestan Biology Department, Islamic Azad University- Karaj branch, Karaj, Iran

2. Young Researchers Club, Islamic Azad University- Karaj branch, Karaj, Iran

Received: 17 Feb 2010

Accepted: 4 May 2010

Abstract

Introduction: Herbal medicine and medical plants such as *Ziziphus vulgaris* L. are widely used for treatment of diseases such as diabetes mellitus. In the present study, we have investigated effects of alcoholic extracts of *Z. vulgaris* fruit on serum glucose, triglycerides, LDL, HDL and activities of aminotransferase enzymes in streptozocin (STZ)-induced diabetic adult male rats.

Methods: Herbal material was dried, ground and then extracted with ethanol using Soxhlet apparatus. The combined extract was evaporated to dryness and the residue was dissolved in water and used for treatments. Adult male rats were rendered diabetic by a single i.p. injection of STZ (65 mg/kg). Normal and diabetic rats were daily treated with the extract dissolved in 0.5 ml distilled water (0.25, 0.5, 1 and 1.5 g/kg) administered by oral gavage for 2 weeks. After 2 weeks of treatment, blood samples were collected from retro-orbital sinus of rats (Stone method) and serum level of glucose, insulin, triglycerides, LDL, HDL and activity of aminotransferase enzymes were measured using enzymatic methods.

Results: Continuous supplementation of the extract at the doses of 0.5, 1 and 1.5 g/kg in diabetic rats resulted in a significant decrease of fasting blood glucose and triglyceride levels after 14 days compared to the control group. Levels of LDL, HDL and activities of serum aminotransaminase enzymes, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), were not significantly changed in the extract treated group with respect to the control.

Conclusion: Obtained results showed that *Z. vulgaris* contain effective antidiabetic compounds and maybe useful for treatment of diabetes mellitus.

Key words: *Ziziphus vulgaris* L., Diabetes Mellitus, Glucose

*Corresponding author e-mail: solati@kiaou.ac.ir
Available online at www.phypha.ir/ppj

بررسی اثرات ضد دیابتی عصاره اتانولی میوه عناب در موشهای صحرایی دیابتی شده بوسیله استرپتوزوسین

جلال صولتی^{۱*}، نسترن سلیمانی^۲

۱. گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج
۲. باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج

پذیرش: ۱۴ اردیبهشت ۸۹

دریافت: ۲۸ بهمن ۸۸

چکیده

مقدمه: هدف از پژوهش حاضر بررسی اثرات عصاره اتانولی میوه عناب بر سطح گلوکز، انسولین، تری گلیسریدها، کلسترول، LDL، HDL و آنزیمهای آمینو ترانسفراز سرم در رتهای دیابتی شده می باشد.

روش ها: بعد از جمع آوری، میوه عناب در سایه خشک گردیده و با استفاده از دستگاه سوکسله عصاره الکلی تهیه شد. رتهای نر بالغ توسط تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین (۶۵ mg/kg, i.p) دیابتی شدند. رتهای دیابتی در گروههای جداگانه توسط تجویز خوراکی آب و سوسپانسیون عصاره میوه (۰/۵، ۱ و ۱/۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به مدت دو هفته تیمار شدند. پس از پایان دو هفته تیمار نمونه های خون از سینوس رترو-اریتال توسط روش "استون" به دست آمد. سطح گلوکز، انسولین، تری گلیسریدها، کلسترول، LDL، HDL و آنزیمهای آمینو ترانسفراز سرم توسط روش آنزیمی مورد اندازه گیری قرار گرفت.

یافته ها: نتایج حاصل نشان داد که عصاره الکلی میوه عناب در دوزهای ۰/۵، ۱ و ۱/۵ گرم باعث کاهش موثری در سطح گلوکز و تری گلیسریدهای سرم رتهای دیابتی در مقایسه با گروه کنترل می شود. ولی سطح انسولین، LDL، HDL و سطح فعالیت آنزیم های آمینو ترانسفراز کبدی AST و ALT را در مقایسه با گروه کنترل تغییر معنی داری نمی دهد ($p < 0.05$).

نتیجه گیری: یافته های این تحقیق نشان می دهد که میوه عناب حاوی ترکیبات ضد دیابت موثری می باشد و می تواند پس از آزمایشهای تکمیلی، در کنترل و درمان بیماری دیابت مورد استفاده قرار بگیرد.

واژه های کلیدی: دیابت، عناب، گلوکز

مقدمه

و هایپر گلیسمی ناشی از آن موجب آسیب دیدن چشم ها، کلیه ها، اعصاب، رگها و دیگر جاهای بدن می شود [۲۲]. در حال حاضر بیش از ۱۵۰ میلیون نفر در سطح دنیا به بیماری دیابت مبتلا هستند و احتمال می رود تعداد مبتلایان تا سال ۲۰۲۵ میلادی به ۳۰۰ میلیون نفر برسد [۸].

در مناطق مختلف دنیا گیاهان دارویی متعددی در کنار داروهای سنتزی جهت درمان بیماری دیابت مورد استفاده قرار می گیرد. در طب سنتی ایران نیز از گیاهان دارویی و مشتقات

دیابت شیرین شایع ترین بیماری متابولیک می باشد که تعداد زیادی از افراد جامعه را مبتلا می سازد. این بیماری باعث تغییر متابولیسم کربوهیدراتها، لیپیدها و پروتئینها می شود

solati@kiauo.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

استفاده از اتانول ۸۰ درصد توسط دستگاه سوکسله (Suxhlet) عصاره گیری شد. عصاره الکلی حاصله توسط دستگاه روتاری (Rotary) خشک گردید.

موشهای صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم از انسیتو رازی کرج تهیه گردیدند و در شرایط مناسب با درجه حرارت کنترل شده و سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی هوا بین ۴۰ تا ۶۰ درصد نگهداری شدند. حیوانات دسترسی مداوم به آب و غذا داشتند.

استرپتوزوسین (Pharmacia & Upjhon, U.S.A) بلافاصله پیش از انجام آزمایش در سالیان استریل حل شده و بطور درون صفاقی در دوز (65 mg/kg.i.p) تزریق شده و پس از مشاهده علائم دیابت (کاهش وزن، افزایش قندخون به میزان بیش از ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر و پرنوشی) حیوانات به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. تیمار خوراکی آب و عصاره به مدت ۱۴ روز بطور مداوم با استفاده از سرنگ گاوآژ انجام گرفت.

گروه ۱: حیوانات دیابتی شده که با آب مقطر تیمار شدند.

گروه ۲: حیوانات دیابتی شده که عصاره الکلی عناب را با دوز 0.25 گرم بر کیلو گرم دریافت کردند.

گروه ۳: حیوانات دیابتی شده که عصاره الکلی عناب را با 0.5 گرم بر کیلو گرم دریافت کردند.

گروه ۴: حیوانات دیابتی شده که عصاره الکلی عناب را با دوز ۱ گرم بر کیلو گرم دریافت کردند.

گروه ۵: حیوانات دیابتی شده که عصاره الکلی عناب را با دوز ۱/۵ گرم بر کیلو گرم دریافت کردند.

پس از چهارده روز تیمار حیوانات به مدت ۱۲ ساعت بصورت ناشتا (بدون آب و غذا) نگهداری شده سپس با استفاده از اثر بیهوش شدند و نمونه‌های خون از هر حیوان به روش استون [۵] از سینوس رترو اربیتال گوشه داخلی چشم جمع‌آوری گردید و سطح فاکتورهای مورد نظر در هریک از آنها اندازه‌گیری شد. میزان انسولین به روش الیزا Elisa و گلوکز، گلیسریدها، کلسترول، HDL، LDL، میزان فعالیت آنزیمهای AST و ALT با روشهای آنزیمی و با استفاده از کیت‌های آنزیماتیک اندازه‌گیری شد.

اثر تیمار خوراکی عصاره در همه تجربیات با استفاده از

گیاهی متعددی در کنار داروی های شیمیایی جهت کنترل و درمان دیابت استفاده می گردد [۶، ۲۰].

با توجه به اینکه در دنیای امروز تمایل زیادی جهت استفاده از طب سنتی و گیاهان دارویی جهت کنترل بیماری هایی مثل دیابت وجود دارد، تحقیقات علمی و آزمایشگاهی بیشتری جهت شناسایی اثرات مفید و یا عوارض جانبی احتمالی این گیاهان ضروری می باشد.

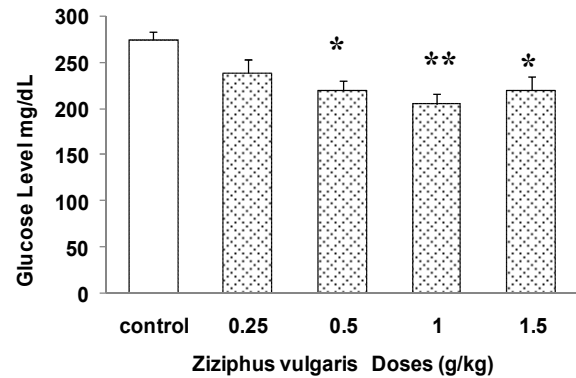
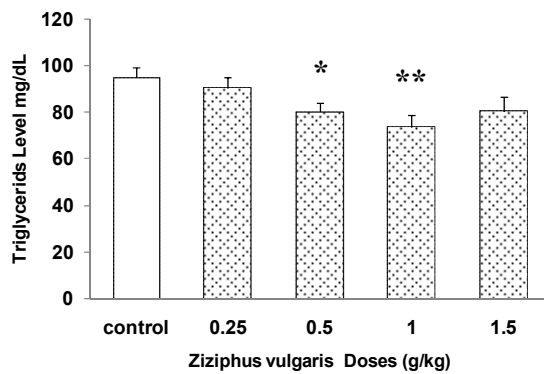
گیاه عناب یکی از گیاهان بومی ایران می باشد که در طب سنتی ایران و برخی کشور های دیگر از جمله کشورهای خاورمیانه جهت درمان بیماری های مختلفی مانند اختلالات گوارشی، ضعف، چاقی، اختلالات ادراری، اسهال بکار میرود. در ایران میوه این گیاه بعنوان داروی ضد دیابت در عطاری ها بفروش می رسد [۱، ۱۹-۲۱].

درخت عناب که ارتفاع آن به ۸ متر می رسد بومی مناطق گرمسیر می باشد و در شمال آفریقا، خاورمیانه و مناطق مدیترانه ای رشد می کند. میوه عناب خوراکی بوده و رسیده آن به رنگ قرمز تیره می باشد. مطالعات صورت گرفته نشان دهنده برخی سیکلولپتیک ها، الکلوتید ها، فلاونوتید ها، ترپنوتید ها در میوه عناب می باشد. همچنین در برگ این گیاه بتولیک اسید و سنوتینیک اسید نیز یافت شده است. بوتانول استخراج شده از برگ عناب و گلیکوزید های حاصل از آن chricthenin (A) باعث بهبود مصرف گلوکز در موشهای دیابتی می شود [۳، ۷].

نظر براین اینکه میوه عناب در حال حاضر در جامعه ما بصورت سنتی جهت درمان دیابت مورد استفاده قرار می گیرد و تحقیقات قبلی نشان دهنده اثرات برخی از ترکیبات استخراج شده از این گیاه در متابولیسم گلوکز می باشد، در تحقیق حاضر اثرات عصاره اتانولی میوه این گیاه بر روی فاکتور های خونی موشهای دیابتی شده بطور جامع بررسی شده است.

مواد و روشها

میوه گیاه عناب از عطاری های محلی در شهر کرج خریداری گردید. میوه عناب (پس از جدا سازی هسته) در حرارت ۲۵ درجه سانتی گراد و در سایه خشک گردید و توسط آسیاب مکانیکی بصورت پودر درآمد. پودر حاصله از میوه با



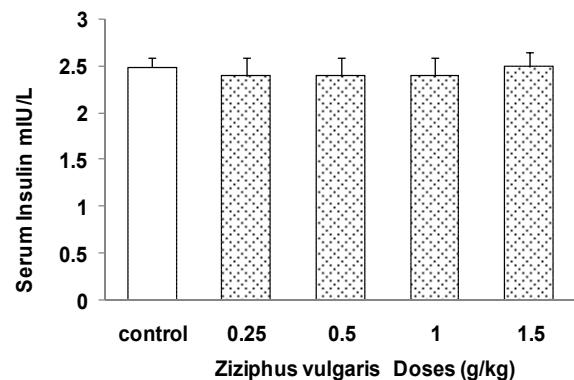
شکل ۳- اثر تیمار خوراکی عصاره الکلی میوه عناب (۱/۲، ۰/۵ و ۱/۵ گرم بر کیلوگرم) بر سطح تری گلیسرید سرم بر حسب mg/dL در رتھای دیابتی شده نر بالغ در مقایسه با گروه کنترل که فقط آب دریافت کرده اند. * $p < 0.05$ و ** $p < 0.01$ اختلاف از گروه کنترل را نشان می دهد.

شکل ۱- اثر تیمار خوراکی عصاره الکلی میوه عناب بر سطح گلوکز سرم بر حسب mg/dL در رتھای دیابتی شده نر بالغ در مقایسه با گروه کنترل که فقط آب دریافت کرده اند. * $p < 0.05$ ، ** $p < 0.01$ اختلاف از گروه کنترل را نشان می دهد.

بررسی قرار گرفت.

یافته ها

در این تحقیق دوزهای 0.25، 0.5، 1، 1.5 گرم بر کیلو گرم از عصاره الکلی میوه عناب برای تیمار رتھای دیابتی شده مورد استفاده قرار گرفت و نتایج حاصله نشان داد که تیمار مداوم دوزهای ۱/۵، ۰/۵، ۱، ۵ و ۱/۵ سطح گلوکز سرم رادر رتھای دیابتی بطور معنی داری پایین آورده است ($P < 0.05$) (نمودار ۱)، ولی اثر معنی داری بر سطح انسولین سرم نداشته است (نمودار ۲).



شکل ۲- اثر تیمار خوراکی عصاره الکلی میوه عناب بر سطح انسولین سرم بر حسب mIU/L در رتھای دیابتی شده نر بالغ در مقایسه با گروه کنترل که فقط آب دریافت کرده اند.

جدول ۱- اثر تیمار خوراکی عصاره الکلی میوه عناب بر سطح HDL و LDL سرم بر حسب mg/dL در رتھای دیابتی شده نر بالغ در مقایسه با گروه کنترل که فقط آب دریافت کرده اند.

عصاره اتانولی عناب	HDL سطح	LDL سطح
Control	30.7±3	88.2±3.1
0.25 گرم بر کیلوگرم	33.2±3	84.5±4.1
0.5 گرم بر کیلوگرم	32.5±2.8	86.2±5.1
1 گرم بر کیلوگرم	34.4±1.6	85.7±4.4
1.5 گرم بر کیلوگرم	35.4±2.5	87.5±4.5

تغییرات سطح تری گلیسریدهای سرم در رتھای دیابتی پس از تیمار با دوزهای مختلف عصاره الکلی عناب اندازه گرفته شد و نتایج حاصله نشان داد دوزهای ۱/۵ و ۱ گرم بر کیلو گرم سطح تری گلیسریدها را در رتھای دیابتی بطور معنی داری کاهش داده اند ($P < 0.05$) (نمودار ۳). تغییرات سطح HDL و LDL سرم در رتھای دیابتی پس از تیمار با دوزهای مختلف از عصاره الکلی میوه عناب اندازه گرفته شد و نتایج حاصله نشان داد که این عصاره تغییر معنی داری در سطح HDL و LDL سرم بوجود نیاورده است (جدول ۱). تغییرات سطح فعالیت آنزیم AST و ALT سرم نیز پس از تیمار با دوزهای مختلف از عصاره میوه عناب اندازه گرفته شد و نتایج حاصله نشان داد که دوزهای مذکور سطح AST و ALT را بطور معنی داری تغییر نداده اند (جدول ۲).

آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و تست Tukey مورد

بحث

جدول ۲ - اثر تیمار خوراکی عصاره الکلی میوه عنب بر سطح فعالیت آنزیم AST و ALT سرم بر حسب $\mu\text{U/mL}$ در رتهای دیابتی شده نر بالغ در مقایسه با گروه کنترل که فقط آب دریافت کرده اند

عصاره اتانولی عنب	AST سطح	ALT سطح
Control	80.8±5.9	85.8±5.9
0.25 گرم بر کیلوگرم	80.2±6.6	86.3±6.6
0.5 گرم بر کیلوگرم	84.1±7.5	82.1±7.5
1 گرم بر کیلوگرم	83.4±6.8	84.2±6.8
1.5 گرم بر کیلوگرم	79.5±7.2	86.5±7.2

تیمار خوراکی عصاره را دریافت کرده‌اند، تغییر معنی‌داری را نشان نمی‌دهد و دلالت بر آن دارد که عصاره الکلی میوه عنب با اثر بر آزادسازی انسولین موجب کاهش گلوکز سرم نمی‌گردد و احتمالاً اثر آن از طریق دیگری اعمال می‌گردد. تحقیقات قبلی نشان داده است که گیاهان دارویی جهت کاهش قند خون جانورانی که با استرپتوزوسین دیابتی شده‌اند، از مکانیسم‌هایی مانند کاهش جذب گلوکز در روده کوچک، عملکرد بهتر کبد در کنترل هموستازی گلوکز و افزایش ورود گلوکز از خون به سلولها، استفاده می‌کنند [۱۲-۱۴، ۱۸]. تیمار موشهای دیابتی با عصاره اتانولی میوه عنب سطح تری‌گلیسریدهای خون را نیز کاهش می‌دهد. تاکنون گزارشی در خصوص مکانیسم عمل این عصاره در کاهش چرب‌های خون وجود ندارد. اما گزارشهای نشان‌دهنده وجود ترکیباتی مانند اینولین در عنب می‌باشد که در دیگر گیاهان کاهنده چربی خون نیز یافت می‌شوند و مطالعات قبلی نقش آنها را در کاهش چربی‌های خون نشان داده است. اینولین پلیمر فروکتوز می‌باشد که در روده بصورت محلول در می‌آید. پلیمرهای محلول با مکانیسم‌هایی مانند کاهش جذب چربی‌ها و یا دخالت در ترشح هورمون‌های موثر در متابولیسم لیپیدها می‌توانند باعث کاهش تری‌گلیسریدهای خون شوند [۴، ۱۷]. کبد نخستین جایگاه بیوترانسفورماسیون و سم‌زدایی زنبیوتیک هاست. بنابراین کبد مستعد آسیب با این قبیل توکسین‌های گیاهی می‌باشد [۱۵، ۲۳]. نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان می‌دهد که تیمار با عصاره عنب اثر معنی‌داری بر سطح آنزیمهای آمینوترانسفراز خون نداشته است. سطح آمینوترانسفراز سرم پس از تیمار با گیاهان سمی بشدت افزایش می‌یابد [۱۰، ۲۳]. این امر نشان می‌دهد که این عصاره اثرات سمی حادی ندارد. با این حال

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ) با دوز ۶۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن با تخریب سلول‌های بتا، مدل دیابتی نوع ۱ را در موشهای صحرایی ایجاد می‌نماید که سطح گلوکز بطور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش می‌یابد. استرپتوزوتوسین با وارد نمودن آسیب به غشای سلولهای بتا پانکراسی، قطعه قطعه نمودن DNA و واکنش با آنزیمهایی مانند گلوکوکیناز موجب افزایش کاهش شدید سطح انسولین و افزایش سطح گلوکز در حیوانات می‌گردد (Sander, 1983). استرپتوزوتوسین بیان m RNA مربوط به آنزیم گلوکز-۶ فسفات (Glucose-6-phosphatase) کبدی را افزایش داده و از این طریق نیز موجب افزایش گلوکز خون می‌شود [۱۱، ۱۶، ۲۵].

نتایج بدست آمده از تحقیق حاضر نشان می‌دهد که عصاره‌های آبی و الکلی میوه عنب سطح گلوکز و تری‌گلیسریدهای خون را در موشهای صحرایی دیابتی بطور موثری کاهش می‌دهد.

مطالعات قبلی ما اثرات موثر عصاره آبی عنب را در کاهش گلوکز و تری‌گلیسریدهای خون و افزایش سطح LDL خون آشکار ساخته است [۲۰]. مطالعه حاضر نشان‌دهنده اثرات استخراج اتانولی این میوه این گیاه در کنترل گلوکز و تری‌گلیسریدهای خون می‌باشد. با این حال استخراج اتانولی بر خلاف استخراج آبی اثر معنی‌داری بر سطح LDL خون نداشته است.

تحقیقات قبلی نشان‌دهنده وجود کریستینین A در گیاه عنب می‌باشد. تیمار موشهای صحرایی مبتلا به دیابت نوع یک با عصاره‌ی بوتانلی عنب و کریستینین A باعث پیشرفت در تحمل گلوکز خوراکی می‌شود [۲، ۷]. مشاهدات مشابه نشان می‌دهند که عصاره‌ی بوتانلی برگهای عنب و گلوکوزید اصلی آن یعنی کریستینین A باعث بهبود مصرف گلوکز در موشهای دیابتی پس از ۱-۴ هفته درمان شده است. همچنین میزان انسولین سرم یک افزایش قابل توجهی را در موشهای دیابتی نوع ۲ که تحت یک دوره درمان ۴ هفته‌ای با عصاره بوتانلی بوده‌اند، نشان می‌دهد [۲، ۷].

از طرف دیگر سنجش هورمون انسولین در حیواناتی که

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت های مالی باشگاه پژوهشگران جوان و با استفاده از امکانات آزمایشگاهی گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج انجام شده است. نویسندگان مقاله کمال تشکر را از مسئولین باشگاه پژوهشگران جوان و مدیریت گروه زیست شناسی دارند.

تجربیات موید تاثیر عصاره ی بوتانلی برگهای عنب بر سیستم عصبی مرکزی هستند [۹، ۲۴] و تحقیقات بیشتری جهت بررسی اثرات احتمالی آنها بر روی بافت های مختلف بدن لازم است. نتایج بدست آمده در این پژوهش نشان می دهد که میوه عنب حاوی ترکیبات موثری هستند و می تواند پس از آزمایشهای تکمیلی بیشتری، در کنترل و درمان بیماری دیابت مورد استفاده قرار بگیرد.

References

- [1] Abdel-Zaher AO, Salim SY, Assaf MH, and Abdel-Hady RH, Antidiabetic Activity and Toxicity of Zizyphus Spina-Christi Leaves, *J Ethnopharmacol* 101 (2005) 129-138.
- [2] Adzu B, Amos S, Dzarma S, Wambebe C, and Gamaniel K, Effect of Zizyphus Spina-Christi Willd Aqueous Extract on the Central Nervous System in Mice, *J Ethnopharmacol* 79 (2002) 13-16.
- [3] Ali SA, and Hamed MA, Effect of Ailanthus Altissima and Zizyphus Spina-Christi on Bilharzial Infestation in Mice: Histological and Histopathological Studies, *J Appl Sci* 6 (2006) 1437-1446.
- [4] Arjmandi BH, Ahn J, Nathani S, and Reeves RD, Dietary Soluble Fiber and Cholesterol Affect Serum Cholesterol Concentration, Hepatic Portal Venous Short-Chain Fatty Acid Concentrations and Fecal Sterol Excretion in Rats, *J Nutr* 122 (1992) 246-249.
- [5] Conybeare G, Leslie GB, Angles K, Barrett RJ, Luke JSH, and Gask DR, An Improved Simple Technique for the Collection of Blood Samples from Rats and Mice, *Lab Anim* 22 (1988) 177.
- [6] Egede LE, Ye X, Zheng D, and Silverstein MD, The Prevalence and Pattern of Complementary and Alternative Medicine Use in Individuals with Diabetes, *Diabetes Care* 25 (2002) 324.
- [7] Glombitza KW, Mahran GH, Mirhom YM, Michel KG, and Motawi TK, Hypoglycemic and Antihyperglycemic Effects of Zizyphus Spina-Christi in Rats, *Planta Medica* 60 (1994) 244-244.
- [8] King H, Aubert RE, and Herman WH, Global Burden of and Projections, *Diabetes Care* 21 (1998) 1414.
- [9] Koetter U, Barrett M, Lacher S, Abdelrahman A, and Dolnick D, Interactions of Magnolia and Ziziphus Extracts with Selected Central Nervous System Receptors, *J Ethnopharmacol* 124 (2009) 421-425.
- [10] Laliberte L, and Villeneuve JP, Hepatitis after the Use of Germander, a Herbal Remedy, *Can Med Assoc J* 154 (1996) 1689.
- [11] Like AA, and Rossini AA, Streptozotocin-Induced Pancreatic Insulinitis: New Model of Diabetes Mellitus, *Science* 193 (1976) 415.
- [12] Maiti R, Das UK, and Ghosh D, Attenuation of Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats by Aqueous Extract of Seed of Tamarindus Indica, *Biol pharm Bul* 28 (2005) 1172-1176.
- [13] Maroo J, Vasu VT, Aalinkeel R, and Gupta S, Glucose Lowering Effect of Aqueous Extract of Enicostemma Littorale Blume in Diabetes: A Possible Mechanism of Action, *J Ethnopharmacol* 81 (2002) 317-320.
- [14] Naik SR, Bumrela SB, Lagishetty CV, and Mandlik RV, Probable Mechanism of the Antihyperglycemic Effect of Standardized Extract from Momordica Charantia in Streptozotocin Diabetic Rats, *J Complement Integr Med* 6 (2009) 27.
- [15] Park KJ, Lee MJ, Kang H, Kim KS, Lee SH, Cho I, and Lee HH, Saeng-Maek-San, a Medicinal Herb Complex, Protects Liver Cell Damage Induced by Alcohol, *Biol Pharm Bull* 25 (2002) 1451-1455.
- [16] Pugazhenth S, Khandelwal RL, and Angel JF, Insulin-Like Effect of Vanadate on Malic Enzyme and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Activities in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Liver, *Biochim Biophys Acta* 1083 (1991) 310-317.

- [17] Pushparaj PN, Low HK, Manikandan J, Tan BKH, and Tan CH, Anti-Diabetic Effects of Cichorium Intybus in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, *J Ethnopharmacol* 111 (2007) 24-30.
- [18] Saravanan R, and Pari L, Antihyperlipidemic and Antiperoxidative Effect of Diasulin, a Polyherbal Formulation in Alloxan Induced Hyperglycemic Rats, *BMC Complem Altern Med* 5 (2005) 14-22.
- [19] Scartezzini P, and Speroni E, Review on Some Plants of Indian Traditional Medicine with Antioxidant Activity, *J Ethnopharmacol* 71 (2000) 23-43.
- [20] Solati J, and Soleimani N, Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic Effects of Ziziphus Vulgaris L. On streptozotocin-Induced Diabetic Adult Male Wistar Rats, *Acta Diabetologica* Online first (2009).
- [21] Steiner RP, Folk Medicine: *The Art and the Science*, New York: Torrey Pub, 1986.
- [22] Williams G, and Pickup JC, *Handbook of Diabetes*, Oxford: Blackwell Pub, 2004.
- [23] Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, Wainwright S, Villamil FG, Katkov WN, Michieletti P, Wanless IR, Stermitz FR, and Beck JJ, Acute Hepatitis Associated with the Chinese Herbal Product Jin Bu Huan, *Ann Int Med* 121 (1994) 729.
- [24] Wu SX, Zhang JX, Xu T, Li LF, Zhao SY, and Lan MY, Effects of Seeds, Leaves and Fruits of Ziziphus Spinosus and Jujuboside A on Central Nervous System Function, *China J Chinese Materia Medica* 18 (1993) 685.
- [25] Yamamoto H, Uchigata Y, and Okamoto H, Streptozotocin and Alloxan Induce DNA Strand Breaks and Poly (Adp-Ribose) Synthetase in Pancreatic Islets, *Nature* 19 (1981) 1385-1394.