

اثر پیشگیرانه‌ی آب سیر بر میزان مصرف غذا و سطوح سرمی گلوکز، کلسترول و تری‌گلیسریدها در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

فاطمه مسجدی^۱، علی گل^{۱*}، شهریار دبیری^۲

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان
 ۲- گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان
 *آدرس مکاتبه: کرمان، انتهای بلوار ۲۲ بهمن، مجتمع دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی
 تلفن و نمابر: ۳۲۲۲۰۳۲ (۰۳۴۱)
 پست الکترونیک: agol@mail.uk.ac.ir

تاریخ تصویب: ۸۹/۵/۱۲

تاریخ دریافت: ۸۸/۶/۲۳

چکیده

مقدمه: دیابت ملیتوس، شرایط افزایش مزمن قند خون است که با خطر ابتلا به آترواسکلوzeis، بیماری‌های کلیوی، آسیب به سیستم‌های بینایی و عصبی همراه است. گیاه دارویی سیر نیز دارای فعالیت‌های متنوع زیستی از جمله فعالیت ضد دیابت می‌باشد. هدف: سیر و فرآورده‌های آن در بیماری‌های قلبی - عروقی که جزء عوارض دیابت محسوب می‌شوند، مؤثرند. از آنجا که مطالعات گذشته روی نقش درمانی سیر در دیابت متمرکز بوده‌اند، ما تصمیم گرفتیم اثر پیشگیرانه سیر را بر افزایش لیپیدهای سرم بررسی نماییم.

روش بررسی: چهل سر موش صحرایی نر نژاد Wistar در محدوده وزنی 20 ± 250 گرم به ۵ گروه تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل (N)، (۲) گروه نرمال + سیر (N+G)، (۳) گروه دیابتی (D)، (۴) گروه دیابتی + سیر - قبل (D+G_b): دریافت آب سیر به مدت سه هفته قبل از تزریق استرپتوزوتوسین^۱ و ادامه آن برای سه هفته دیگر، (۵) گروه دیابتی + سیر - بعد (D+G_a): دریافت آب سیر به مدت سه هفته بعد از تزریق STZ. دیابت از طریق تزریق داخل صفاقی STZ به میزان (۶۰ mg/kg BW) ایجاد شد. آب سیر با دوز ۱ میلی‌لیتر به ازای هر صد گرم وزن بدن روزانه توسط گاواژ به حیوانات خوراندن شد. در پایان دوره شش هفته‌ای آزمایش، میزان مصرف غذا با استفاده از قفس متابولیک و سطح گلوکز، کلسترول و تری‌گلیسریدهای سرم نیز با روش‌های آنزیمی سنجیده شد.

نتایج: وزن بدن در گروه‌های D+G_a و D+G_b در مقایسه با گروه D به طور معنی‌داری ($p < 0/05$) افزایش نشان داد، در حالی‌که، میزان مصرف غذا در همین گروه‌ها نسبت به گروه D، به طور معنی‌داری ($p < 0/0001$) کاهش نشان داد. همچنین، وزن بدن در گروه D+G_b در مقایسه با گروه D+G_a افزایش معنی‌دار ($p < 0/05$) ولی مصرف غذا کاهش معنی‌دار ($p < 0/0001$) نشان می‌دهد. سطوح گلوکز، کلسترول و تری‌گلیسریدها به طور معنی‌داری ($p < 0/0001$) در گروه‌های D+G_b و D+G_a نسبت به گروه D کاهش یافت. سطح گلوکز گروه D+G_b با گروه‌های N و N+G اختلافی نداشت، اما نسبت به گروه D+G_a کاهش معنی‌دار ($p < 0/05$) نشان داد. در گروه D+G_b، سطح کلسترول نسبت به گروه‌های N و N+G ($p < 0/01$) و سطح تری‌گلیسرید نسبت به گروه‌های N و D+G_a کاهش معنی‌دار ($p < 0/0001$) نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل پیشنهاد می‌کنند که آب سیر، می‌تواند در پیشگیری از افزایش کلسترول و تری‌گلیسریدهای سرم در موش‌های دیابتی، مفید و مؤثر باشد.

کل‌واژگان: دیابت، سیر، کلسترول، تری‌گلیسرید، موش صحرایی

¹ STZ



مقدمه

دیابت ملیتوس، یک اختلال مزمن غدد درون‌ریز است که توسط هایپرگلیسمی که در نتیجه عدم تنظیم قند خون ایجاد می‌شود، مشخص و شناخته می‌شود. در جریان این بیماری شاهد مجموعه‌ای از تغییرات در ماکرومولکول‌های حیاتی سلول که در مسیرهای متابولیکی اصلی درگیر هستند، می‌باشیم [۱].

آترواسکلروزیس، که یکی از بزرگ‌ترین علل مرگ و میر در جوامع مدرن امروزی است، یک بیماری پیچیده است که توسط برخی از عوامل خطر ساز، پیشرفت و توسعه می‌یابد. از جمله این عوامل می‌توان تغییر در سطوح لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسما، برهم خوردن تنظیم فشار خون، عملکرد پلاکت‌ها، فاکتورهای انعقادی، متابولیسم سلول‌های ماهیچه صاف شریانی و غیره را نام برد [۲]. در میان تمامی عوامل خطر آفرین در ایجاد آترواسکلروزیس، دیابت ملیتوس یکی از مهم‌ترین عواملی است که به طور وسیعی میزان ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی با منشأ آترواسکلروتیک را افزایش می‌دهد [۳].

رژیم درمانی به طور کلی به عنوان اولین گام در درمان بیماران دیابتی مورد توجه است. گیاه سیر در بسیاری از فرهنگ‌ها و جوامع به عنوان یک داروی سنتی برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله دیابت مورد استفاده بوده است [۴]. تاریخ استفاده سنتی از سیر به هزاران سال قبل برمی‌گردد. از لحاظ تاریخی، توجه زیادی به نقش سیر در کاهش عوامل خطر آفرین قلبی - عروقی شده است، اما داده‌های علمی اندکی به منظور حمایت از این خصوصیات دارویی و درمانی تاکنون وجود دارد. اخیراً توجه به استفاده از سیر در درمان دیابت افزایش یافته است، زیرا داده‌های جدیدی راجع به اثرات پایین‌آورندگی قند و چربی خون و همچنین تأثیر ضد آترواسکلروزی آن به دست آمده است [۵، ۶].

خوردن سیر به صورتی که ۶/۲۵ درصد از وزن رژیم غذایی روزانه را شامل شود، به مدت ۱۲ روز در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین باعث کاهش پر خوری و پرنوشتی شد اما تغییری در میزان قند خون بالا و میزان انسولین

خون پایین ایجاد نکرد [۷]. مصرف خوراکی عصاره اتانولی سیر در موش‌های دیابتی باعث کاهش قند خون، کلسترول تام و تری‌گلیسریدها شده و همچنین انسولین سرم را افزایش می‌دهد [۸]. ترکیبات اصلی فعال از نظر زیستی سیر شامل تعدادی ترکیبات سولفورده مانند دی آلیل سولفید، دی آلیل دی سولفید، دی آلیل تری سولفید، S-آلیل سیستئین سولفوکسید، S-اتیل سیستئین سولفوکسید، S-متیل سیستئین سولفوکسید و S-پروپیل سیستئین سولفوکسید می‌باشند [۹]. تعدادی از این ترکیبات در حیوانات آزمایشگاهی فعالیت ضد دیابت از خود نشان دادند [۱۰، ۱۱].

اثرات بهبود بخش سیر بر سیستم قلب و عروق به طور وسیعی در سال‌های اخیر مورد بررسی قرار گرفته است. عصاره سیر باعث کاهش لیپیدها و کلسترول پلاسما در موش‌های صحرایی [۱۵ - ۱۲]، خرگوش‌ها [۱۶، ۱۷]، پرندگان [۱۸، ۱۹] و خوک‌ها [۲۰] شده است. در هر حال، شماری از تحقیقات اثرات مشابه سیر و فرآورده‌های آن را در کاهش معنی‌دار لیپیدهای پلاسما به ویژه کلسترول تام و LDL - کلسترول در انسان نیز نشان داده‌اند [۲۴ - ۲۱].

سیر به صورت گوناگون در مطالعات مختلف مورد استفاده بوده است، سیر به صورت خام، حبه‌های بخارپز یا سرخ شده، پودر شده، عصاره و یا به صورت روغن به کار برده شده است. تأثیر زمان برداشت سیر یا اینکه چه مدت از زمان برداشت آن گذشته است، روی خصوصیت پایین‌آورندگی کلسترول آن به خوبی مطالعه نشده است [۱۹]. همچنین دو ترکیب اصلی سیر دی آلیل دی سولفید [آلیسین] در موش‌های نرمال [۲۵] و S-آلیل سیستئین سولفوکسید [آلین] در موش‌هایی که رژیم غذایی محتوی کلسترول داشتند [۱۳]، باعث پایین آوردن سطوح کلسترول خون شدند.

از آنجا که دیابت ملیتوس باعث ایجاد مجموعه‌ای از تغییرات در متابولیسم پایه بدن شده و نه تنها موجب هایپرگلیسمی بلکه باعث اختلال متابولیسم لیپیدها و افزایش آتروژنوسیتی سرم خون نیز می‌شود، اثرات متعدد سیر روی این فرایندها نیاز به پژوهش‌های گسترده دارد. در این مطالعه به منظور بررسی قابلیت پایین‌آورندگی چربی، از آب سیر در



۳۰۰ میلی گرم در دسی لیتر بود، به عنوان موش دیابتی در نظر گرفته شدند [۲۹].

تهیه آب سیر

سیر تازه تهیه شده، پوست گرفته شد و به دقت با آب مقطر شستشو داده شد و سپس با اسکالپل به قطعات کوچکتر تقسیم شد. میزان ۱۰۰ گرم سیر خالص به ۲۵۰ میلی لیتر آب مقطر اضافه شد و در دستگاه مخلوط کن قرار گرفت تا مخلوط یکنواخت شیری رنگی به دست آید، سپس این مخلوط از کاغذ صافی گذشت و آب سیر حاصل در لوله های آزمایش تمیز ریخته و در فریزر در دمای ۱۰- درجه سلسیوس تا زمان استفاده نگهداری شد [۳۰].

طرح آزمایش

در این پژوهش چهل موش صحرایی نر در مجموع استفاده شد که آنها به ۵ گروه ۸ تایی به شرح زیر تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل (N) که آب مقطر را به مدت ۶ هفته دریافت کردند، (۲) گروه نرمال + سیر (N+G) که ۱ میلی لیتر آب سیر را به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن روزانه به مدت ۶ هفته توسط دستگاه گاوژ معدی دریافت کردند، (۳) گروه دیابتی (D) که به آنها ۶۰ میلی گرم داروی STZ به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی تزریق شد، (۴) گروه دیابتی + سیر _ قبل (D+G_b) که به مدت ۳ هفته قبل از تزریق STZ، آب سیر را روزانه با استفاده از دستگاه گاوژ دریافت کردند و پس از تزریق STZ و دیابتی شدن نیز ۳ هفته دیگر دریافت آب سیر را ادامه دادند، (۵) گروه دیابتی + سیر _ بعد (D+G_a) که بعد از تزریق STZ و دیابتی شدن به مدت ۳ هفته آب سیر را روزانه و با استفاده از دستگاه گاوژ دریافت کردند. دوره آزمایش برای هر موش ۶ هفته بود.

وزن بدن حیوانات توسط ترازویی با دقت ۰/۰۱ گرم هر روز اندازه گیری شد و در پایان آزمایش، تمامی حیوانات به مدت ۲۴ ساعت در قفس های متابولیک قرار گرفتند در حالی که به غذای پودر شده، دسترسی آزادانه داشتند. بدین وسیله میزان غذای مصرفی آنها نیز به دقت سنجش و اندازه گیری شد.

موش های دیابتی نوع I استفاده شده است. همچنین از آنجا که تمامی مطالعات قبلی روی نقش درمانی سیر و فرآورده های آن در بیماری دیابت تمرکز کرده بودند، ما تصمیم گرفتیم که اثرات پیشگیرانه آن را در بهبودی خطر افزایش لیپیدهای خون طی دیابت مورد تحقیق و بررسی قرار دهیم. بنابراین، هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات پیشگیرانه و محافظتی مصرف خوراکی آب سیر روی تغییرات سطوح گلوکز، کلسترول و تری گلیسریدهای سرم و تغییرات وزن و میزان مصرف غذا است که طی القای بیماری دیابت به وجود آمده اند.

مواد و روش ها

حیوانات

در این آزمایش، از موش های صحرایی نر نژاد Wistar در محدوده وزنی 20 ± 250 گرم استفاده شد. حیوانات در قفس های فلزی استاندارد و در دمای تقریبی ۲۵ - ۲۳ درجه سلسیوس و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و با دسترسی آزادانه به آب و رژیم غذایی استاندارد جوندگان نگهداری می شدند. به همه حیوانات اجازه داده می شد که یک هفته قبل از شروع آزمایش با شرایط محیطی سازش و تطبیق حاصل کنند. در تمامی مراحل آزمایش با حیوانات بر اساس قوانین بین المللی مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی برخورد می شد [۲۶].

القای آزمایشگاهی دیابت

موش های صحرایی با استفاده از تزریق داخل صفاقی STZ به میزان (60 mg/kg BW) ساخت شرکت Sigma-Aldrich آمریکا که در محلول نرمال سالین (0.9% کلرید سدیم، pH=۷) حل شد، دیابتی شدند [۲۷]. سه روز بعد از تزریق خون گیری از سینوس پشت کاسه چشم^۱ انجام و میزان قند خون سنجیده شد [۲۸]. موش هایی که میزان قند خون آنها بعد از ۱۲ ساعت ناشتا ماندن برابر یا بیش از

¹ Retro-orbital sinus



اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی سرم

اندازه‌گیری سطح سرمی گلوکز

در پایان دوره آزمایش، موش‌ها برای ۱۲ ساعت با دسترسی آزادانه به آب ناشتا نگه داشته شدند و سپس توسط دستگاه گیوتین کشته و نمونه خون آنها جمع‌آوری شد. سرم توسط دستگاه سانتریفیوژ جداسازی و در دمای ۳۰- درجه سلسیوس برای بررسی‌های بعدی نگهداری شد. میزان گلوکز سرم به روش آنزیمی - رنگ‌سنجی [روش گلوکز اکسیداز- پراکسیداز (GOD)] و توسط دستگاه اتوآنالیزور مدل RA1000 ساخت شرکت Technicon آمریکا و کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد.

سنجش سطح کلسترول و تری‌گلیسریدهای سرم

کلسترول سرم با روش آنزیمی - رنگ‌سنجی [روش کلسترول اکسیداز - پراکسیداز (CHOD)] اندازه‌گیری شد. تری‌گلیسریدهای سرم نیز با روش هیدرولیز آنزیمی تری‌گلیسرید اندازه‌گیری شد. در این روش با اضافه کردن آنزیم ویژه‌ای به تری‌گلیسرید، اسیدهای چرب را از الکل گلیسرول جدا می‌کنند و میزان گلیسرول را با روش رنگ‌سنجی محاسبه می‌کنند که بیانگر میزان تری‌گلیسریدها نیز خواهد بود. اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی فوق نیز توسط دستگاه اتوآنالیزور مدل RA1000 و کیت شرکت پارس آزمون انجام شد.

بررسی‌های آماری

داده‌های حاصل از آزمایش به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد بیان شده‌اند. آنالیز داده‌ها توسط آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه^۱ انجام و تفاوت‌های معنی‌دار میان گروه‌های مختلف توسط پس آزمون Tukey سنجیده شد و $p < 0.05$ به عنوان ملاک معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

نتایج

۱- تغییرات میزان گلوکز سرم: سطح سرمی گلوکز در گروه D در مقایسه با سایر گروه‌ها افزایش معنی‌دار

($p < 0.0001$) نشان داد. هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری بین گروه $D+G_b$ با گروه‌های N و $N+G$ مشاهده نشد. اگر چه گروه $D+G_a$ در مقایسه با گروه D کاهش معنی‌داری را نشان داد، اما در مقایسه با گروه‌های N و $N+G$ در سطح ($p < 0.0001$) و گروه $D+G_b$ در سطح ($p < 0.05$) همچنان افزایش معنی‌دار نشان می‌دهد (نمودار شماره ۱).

۲- تغییرات میزان مصرف غذا: میزان مصرف غذا در گروه D در مقایسه با گروه‌های N و $N+G$ افزایش معنی‌دار ($p < 0.0001$) نشان داد. در مقایسه با گروه D، میزان مصرف غذا به طور معنی‌داری ($p < 0.0001$) در گروه‌های تیمار شده با آب سیر به ویژه گروه $D+G_b$ کاهش یافت. همچنین، میزان مصرف غذا در گروه $D+G_b$ در مقایسه با گروه $D+G_a$ نیز کاهش معنی‌دار ($p < 0.0001$) نشان داد. گروه‌های $D+G_b$ و $D+G_a$ هنوز نسبت به گروه‌های N و $N+G$ افزایش معنی‌دار ($p < 0.0001$) نشان می‌دهند (نمودار شماره ۲).

۳- تغییرات وزن بدن: روند تغییرات وزن بدن در گروه‌های مختلف مورد بررسی در سه هفته دوم از شروع آزمایش و پس از تزریق STZ به صورت هر سه روز در میان در نمودار شماره ۳ (نمودار خطی) نشان داده شده است. وزن بدن در گروه D در مقایسه با سایر گروه‌ها کاهش معنی‌دار ($p < 0.05$) نشان می‌دهد. وزن بدن در گروه $D+G_a$ در مقایسه با گروه D افزایش معنی‌دار ($p < 0.05$) داشته ولی در مقایسه با گروه‌های N، $N+G$ و $D+G_b$ همچنان کاهش معنی‌دار ($p < 0.05$) نشان می‌دهد. روند کاهش وزن در گروه $D+G_b$ بسیار آهسته شده و به سمت نرمال پیش می‌رود، اما این گروه نیز همچنان نسبت به گروه‌های N و $N+G$ کاهش معنی‌دار ($p < 0.05$) نشان می‌دهند (نمودار شماره ۳).

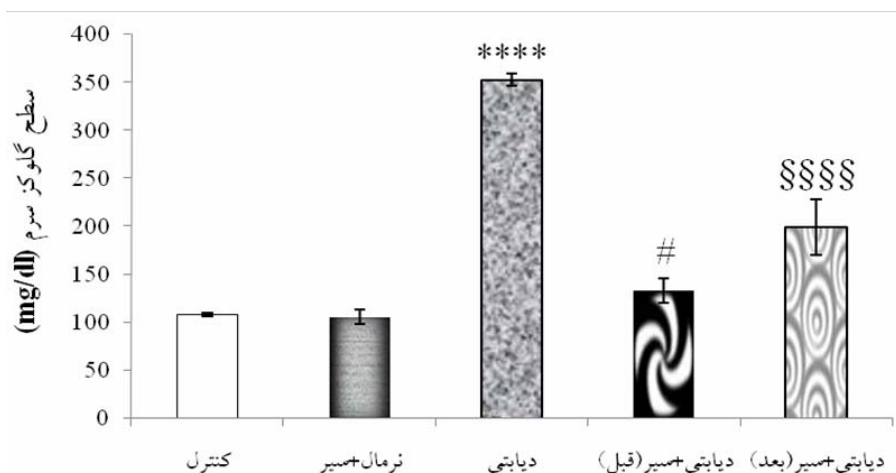
۴- سطوح سرمی کلسترول و تری‌گلیسریدها: سطح سرمی کلسترول در گروه D در مقایسه با سایر گروه‌ها افزایش معنی‌دار ($p < 0.0001$) نشان داد. در مقایسه با گروه D، سطح سرمی کلسترول به طور معنی‌داری ($p < 0.0001$) در گروه‌های $D+G_b$ و $D+G_a$ کاهش یافت. همچنین، گروه $D+G_b$ نسبت به گروه‌های N و $N+G$ نیز کاهش معنی‌دار ($p < 0.01$) نشان داد. سطح سرمی کلسترول در گروه $D+G_a$ اختلاف معنی‌داری

¹ One-Way ANOVA

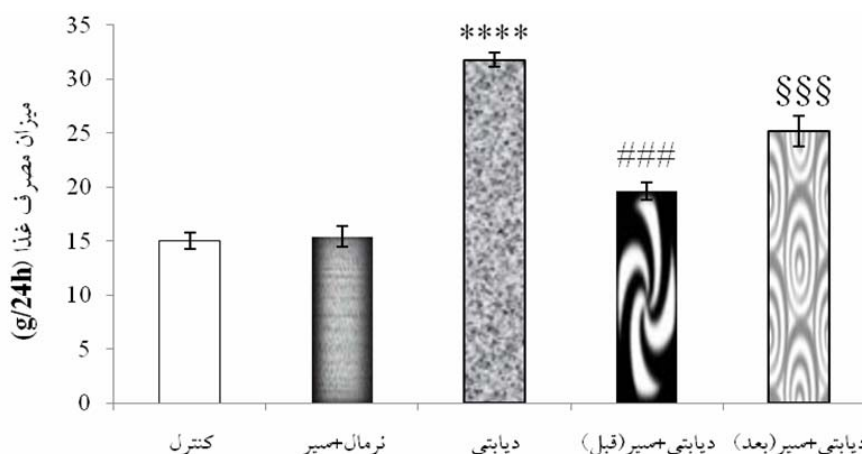


با گروه‌های N و N+G نداشت (نمودار شماره ۴). سطوح سرمی تری‌گلیسریدها در گروه D در مقایسه با سایر گروه‌ها افزایش معنی‌دار ($p < 0.0001$) نشان داد. در مقایسه با گروه D، سطوح سرمی تری‌گلیسریدها به طور معنی‌داری ($p < 0.0001$) در گروه‌های D+G_a و D+G_b کاهش یافت. همچنین، گروه D+G_b نسبت به گروه‌های N و D+G_a کاهش معنی‌دار

($p < 0.001$) نشان داد، در حالی که اختلاف معنی‌داری با گروه N+G نداشت. سطوح سرمی تری‌گلیسریدها در گروه D+G_a در مقایسه با سایر گروه‌ها افزایش معنی‌دار ($p < 0.0001$) نشان داد. در مقایسه با گروه D، سطوح سرمی تری‌گلیسریدها به طور معنی‌داری ($p < 0.0001$) در گروه‌های D+G_a و D+G_b کاهش یافت. همچنین، گروه D+G_b نسبت به گروه‌های N و D+G_a کاهش معنی‌دار

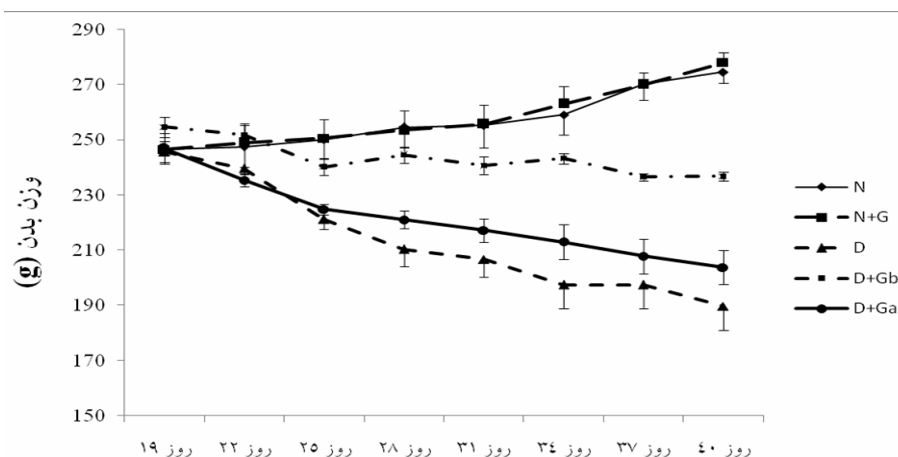


نمودار شماره ۱- اثر مصرف خوراکی آب سیر (1ml/100g BW/day) بر میزان گلوکز سرم موش‌های صحرایی دیابتی و غیردیابتی. هر ستون نمایانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد و $n = 8$ است. **** اختلاف معنی‌دار ($p < 0.0001$) با گروه‌های N، N+G، D+G_b و D+G_a، # اختلاف معنی‌دار ($p < 0.05$) با گروه D+G_a و §§§§ اختلاف معنی‌دار ($p < 0.0001$) با گروه‌های N، N+G، [کنترل = N، N+G = نرمال+سیر، D = دیابتی، D+G_b = دیابتی + سیر_قبل، D+G_a = دیابتی + سیر_بعد]

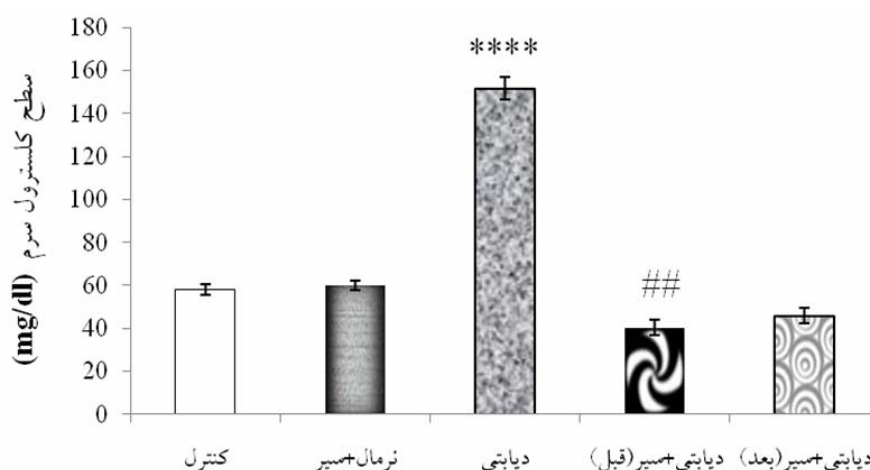


نمودار شماره ۲- اثر مصرف خوراکی آب سیر (1ml/100g BW/day) بر میزان مصرف غذای موش‌های صحرایی دیابتی و غیردیابتی. هر ستون نمایانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد و $n = 8$ است. **** اختلاف معنی‌دار ($p < 0.0001$) با گروه‌های N، N+G، D+G_b و D+G_a، #### اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) با گروه‌های N، N+G و D+G_a، §§§§ اختلاف معنی‌دار ($p < 0.0001$) با گروه‌های N، N+G، [کنترل = N، N+G = نرمال + سیر، D = دیابتی، D+G_b = دیابتی + سیر_قبل، D+G_a = دیابتی + سیر_بعد]



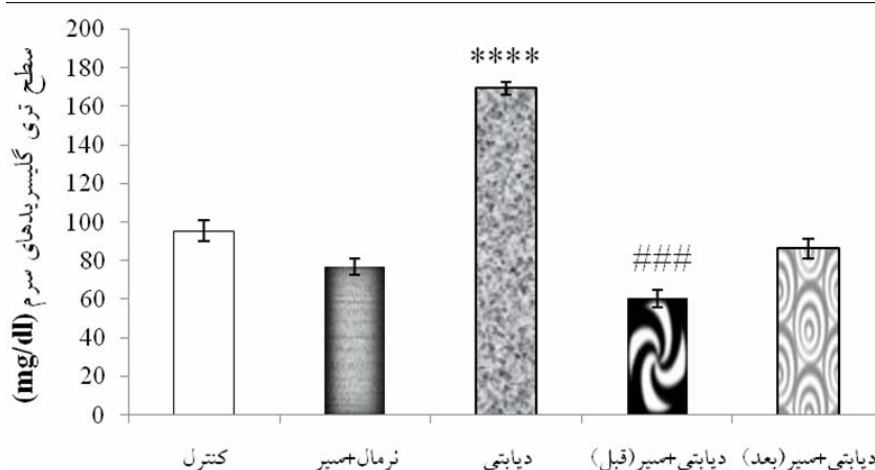


نمودار شماره ۳- اثر مصرف خوراکی آب سیر (1ml/100g BW/day) بر روند تغییرات وزن بدن موش‌های صحرایی دیابتی و غیردیابتی در روزهای مختلف آزمایش. هر خط نمایانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد و $n=8$ است. [N= کنترل، N+G= نرمال + سیر، D= دیابتی، D+Gb= دیابتی + سیر_قبل، D+Ga= دیابتی + سیر_بعد]



نمودار شماره ۴- اثر مصرف خوراکی آب سیر (1ml/100g BW/day) بر کلسترول سرم موش‌های صحرایی دیابتی و غیردیابتی. هر ستون نمایانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد و $n=8$ است. **** اختلاف معنی‌دار ($p<0.0001$) با گروه‌های N، N+G، D+Gb و D+Ga، ### اختلاف معنی‌دار ($p<0.01$) با گروه N و N+G. [N= کنترل، N+G= نرمال+سیر، D= دیابتی، D+Gb= دیابتی + سیر_قبل، D+Ga= دیابتی + سیر_بعد]





نمودار شماره ۵- اثر مصرف خوراکی آب سیر (1ml/100g BW/day) بر تری گلیسریدهای سرم موش‌های صحرایی دیابتی و غیردیابتی. هر ستون نمایانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد و $n=8$ است. **** اختلاف معنی دار ($p<0.0001$) با گروه‌های N، N+G، D+G_b و D+G_a، #### اختلاف معنی دار ($p<0.001$) با گروه N و D+G_a. [D+G_a=کنترل، N+G=نرمال+سیر، D=دیابتی، D+G_b=دیابتی+سیر_قبل، D+G_a=دیابتی+سیر_بعد]

بحث

در کنار استفاده عمومی از سیر به عنوان یک چاشنی و ادویه در غذاها، برخی خصوصیات دارویی و درمانی نیز برای آن در نظر می‌گیرند. در میان کاربردهای دارویی سیر، تأثیر آن روی سیستم قلبی-عروقی برای سالیان متمادی مورد مطالعه بوده است و اثرات پایین‌آورندگی چربی خون آن در مطالعاتی که روی انسان‌ها صورت گرفته، به اثبات رسیده است [۳۱-۳۳].

در مطالعه حاضر نیز ما اثرات پیشگیرانه و محافظتی آب سیر را در جریان بیماری دیابت بررسی کردیم و نشان دادیم که تزریق استرپتوزوتوسین باعث کاهش چشمگیر وزن بدن و پرخوری می‌شود که این موارد با سطوح سرمی افزایش یافته گلوکز، کلسترول و تری گلیسریدها همراه می‌باشند. در مقایسه با گروه دیابتی، اثرات بهبودبخش آب سیر در وضعیت پرخوری در گروه‌های دیابتی تیمار شده با آب سیر ملاحظه می‌شود. روند کاهش وزن بدن نیز در گروه‌های دیابتی تیمار شده با آب سیر به ویژه گروه D+G_b تا حدود زیادی آهسته شده و رو به بهبودی می‌رود. در واقع، مهار کاهش وزن بدن توسط آب سیر خود مؤید اثرات ضد دیابت آن می‌باشد.

برخی مطالعات گذشته پیشنهاد می‌کنند که مصرف خوراکی ترکیبات محتوی سیر، غلظت گلوکز خون را در

موش‌های صحرایی دیابتی کاهش می‌دهد و احتمالاً این عمل از طریق تداخل در میزان مصرف غذا و یا میزان جذب معدی - روده‌ای گلوکز انجام می‌گیرد [۳۴]. در مطالعه‌ای که توسط اسلام و چویی (۲۰۰۸) انجام شد، میزان مصرف غذا در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ که میزان سیر بیشتری (پودر سیر خشک شده، منجمد و به مقدار ۲ درصد) در رژیم غذایی دریافت کرده بودند، نسبت به گروهی که سیر کمتر (مقدار ۰/۵ درصد) مصرف کرده بودند، بعد از ۴ هفته کاهش معنی دار نشان داد. یعنی به عبارتی سیر مصرف غذا را در این موش‌ها کاهش داده بود [۳۵]. موش‌های صحرایی دیابتی که ۸۰ میلی گرم دی آلیل دی سولفید (ترکیب آلی سولفوره مشتق از سیر) را به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه دریافت می‌کردند، سرعت از دست رفتن وزن بدنشان نسبت به گروهی که تیماری نداشتند، به طور معنی داری کمتر بود [۳۶].

از نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه این طور استنباط می‌شود که مصرف سیر به ویژه قبل از دیابت مانع از دست رفتن وزن بدن طی ایجاد بیماری دیابت می‌شود. در جریان دیابت نوع ۱، 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



رایج است. آلیسین موجود در سیر می‌تواند به طور مؤثری با ترکیباتی نظیر سیستئین که ممکن است موجب افزایش گروه‌های سولفیدریل انسولین شوند، ترکیب شود و به این ترتیب میزان انسولین خالص سرم را افزایش دهد [۴۳]. خوردن طولانی‌مدت روغن سیر و پودر سیر [۴۴، ۴۵] کاهش معنی‌داری را در میزان قند خون نشان می‌دهد، در حالی که سایر مطالعات [۲۱، ۴۶، ۴۷] هیچ تغییری را در قند خون نشان نمی‌دهند. در مطالعه حاضر نیز اثرات پیشگیرانه مصرف آب سیر در گروه $D+G_b$ موجب شده است که سطوح سرمی گلوکز تقریباً به مقادیر نرمال بازگردد. سیر احتمالاً این عمل را با اثر بر بهبود عملکرد پانکراس [۴۸] و تأثیر مثبت بر ترشح انسولین انجام داده است. در اینجا بایستی اشاره کرد که اثرات پیشگیرانه مصرف سیر موجب می‌شوند که قند خون بعد از صرف وعده غذایی در حیوان دیابتی خیلی بالا نرود و مانند زمانی که انسولین فراوان است، تا حد زیادی به سطح پایه برگردد و قند خون به منظور تأمین انرژی موردنیاز حیوان مورد استفاده قرار گیرد (نمودار شماره ۱). در این حالت به احتمال زیاد حیوان دچار وضعیت پرخوری برای تأمین انرژی نخواهد شد. پس کاهش قند خون در گروه $D+G_b$ به خاطر اثرات بهبودبخش سیر 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 (نمودارهای شماره ۱ و ۲).

همان‌طور که اشاره شد، به طور کلی، در موش‌های دیابتی سطوح کلسترول و تری‌گلیسریدها افزایش می‌یابد. در هر حال، به نظر می‌رسد که ساختار لیپیدی غشاهای سلولی در جریان بیماری دیابت به علت قنددار شدن^۱ غیرآنزیمی برخی ترکیبات، پراکسیداسیون لیپیدها و برهم خوردن نسبت کلسترول به فسفولیپید غشا تا حدود زیادی تخریب می‌شود [۴۹]. افزایش غلظت اسیدهای چرب غیراشباع در پلاسما به عنوان یکی از علل اصلی مقاومت انسولینی پیشنهاد می‌شود و احتمالاً باعث کاهش ترشح انسولین نیز در جریان دیابت می‌شود [۵۰]. در سلول‌های جزایر پانکراس که از موش‌های

رو بیمار یا حیوان دیابتی بسیار لاغر و فرتوت می‌شود، لذا برای تأمین بیشتر انرژی دچار پرخوری می‌شود. اما با مصرف سیر، روند کاهش وزن تعدیل و جبران می‌شود، بنابراین کمبود انرژی کمتر پیش می‌آید و از میزان پرخوری نیز کاسته خواهد شد (نمودار شماره ۲). بنابراین این امر می‌تواند دلیلی بر این یافته متناقض باشد که چرا گروه $D+G_b$ با وجود نشان دادن وزن بیشتر، مصرف غذای کمتری را نشان می‌دهد. روند کاهش وزن و پرخوری در گروه $D+G_a$ نیز در مقایسه با گروه D تا حدود زیادی بهبود یافته ولی هنوز با گروه $D+G_b$ اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد (نمودارهای شماره ۲ و ۳). بنابراین، نتیجه می‌گیریم که اثرات پیشگیرانه مصرف سیر (گروه $D+G_b$) بر روند کاهش وزن بدن و وضعیت پرخوری موش‌های دیابتی قوی‌تر و مؤثرتر از اثرات درمانی (گروه $D+G_a$) آن است.

STZ دارویی است که به طور انتخابی سلول‌های β یعنی سلول‌های درون ریز تولیدکننده انسولین پانکراس را تخریب می‌کند و بنابراین موجب القای تجربی دیابت می‌شود [۳۷]. سیر نیز یک گیاه دارویی مؤثر در کاهش قند خون در دیابت القا شده با STZ [۸، ۳۸، ۳۹] می‌باشد. مطالعات بیشتر ثابت کرد که اسیدهای آمینه حاوی سولفور مشتق از سیر دارای عملکرد مستقیم پایین‌آورندگی قند خون می‌باشند و می‌توانند اثرات انسولین را روی بدن تقویت نموده و سنتز گلیکوژن کبدی را در موش‌ها و خرگوش‌های دیابتی افزایش دهند [۴۰، ۴۱].

آگوستی و شایلا (۱۹۹۲، ۱۹۹۵ و ۱۹۹۶) مطابق با تحقیقات قبلی نشان دادند که S - آلیل سیستئین سولفوکسید (آلینین) که یک اسید آمینه محتوی سولفور در سیر می‌باشد، قابلیت کاهش عوارض دیابت را تقریباً به همان نسبت مصرف داروی ضد دیابت گلیبن کلامید یا انسولین دارا می‌باشد [۱۰، ۱۱، ۴۲]. با وجود اینکه مکانیسم یا مکانیسم‌های قطعی اثر سیر به عنوان یک ماده ضد دیابت هنوز کاملاً روشن نیست اما مطالعات *in vivo* و به همان نسبت مطالعات *in vitro* نشان داده که سیر به عنوان یک تحریک‌کننده ترشح انسولین در موش‌های دیابتی عمل می‌کند. مکانیسم پیشنهادی دیگر به گروه‌های سولفیدریل اضافی روی مولکول انسولین برمی‌گردد. غیرفعال شدن انسولین توسط گروه‌های سولفیدریل یک پدیده

¹ Glycation



نژاد Zucker به دست آمده و در شرایط و دمای مناسب نگهداری شده بودند [اینکوباسیون]، محتوای انسولینی کاهش یافته بود، که علت آن افزایش غلظت اسیدهای چرب غیراشباع در خون گزارش شد. در واقع، این اسیدهای چرب مانع ترشح انسولین به دنبال افزایش غلظت گلوکز خون می‌شوند [۵۱]. بنابراین، پاسخ هایپوگلیسمیک بهبود یافته در فقدان انسولین که در موش‌های دیابتی تیمار شده با آب سیر مشاهده می‌شود، تا حدودی می‌تواند به خاطر کاهش لیپیدهای خون توسط آب سیر در این حیوانات باشد.

بررسی‌های بیشتر نشان داده است که خصوصیت پایین‌آوردندگی کلسترول توسط سیر به طور مشخص و بارزی از یک مطالعه تا مطالعه دیگر متفاوت است [۵۲،۵۳]. در پژوهشی که روی بیماران با کلسترول خون بالا انجام شد، مشخص شد که آن دسته از بیمارانی که سیر را به عنوان دارو دریافت کردند نسبت به گروهی که دارونما^۱ دریافت کردند تا ۹ درصد کاهش کلسترول پلازما نشان می‌دهند [۵۳]. در هر حال، طی مطالعاتی که توسط سیمونز و همکاران (۱۹۹۵)، برتولد و همکاران (۱۹۹۸) و ایزاکسون و همکاران (۱۹۹۸) روی افراد مختلف انجام شد، مشخص گردید که مکمل‌های محتوی سیر هیچ تأثیری روی غلظت‌های پلاسمایی کلسترول خون ندارند [۵۶ - ۵۴]. علی‌رغم این حقیقت که مکانیسم‌های اصلی مسؤول عمل پایین‌آوردندگی کلسترول توسط سیر هنوز به طور قطع و یقین مشخص نیست، اما نوع ترکیبات سولفوردار در فرآورده‌های متنوع سیر که در آزمایش‌های مختلف مورد استفاده‌اند و همچنین کیفیت و کمیت آنها تا حدودی می‌تواند دلیلی بر این یافته‌های متناقض باشد. از جمله عوامل دیگری که می‌توانند مزید بر علت شوند، نوع افراد یا حیوانات موردبررسی، طول دوره آزمایش، کنترل رژیم غذایی، نحوه زندگی و روش‌های متفاوت آنالیز لیپیدها را می‌توان نام برد [۵۲،۵۳].

مطالعات روی حیوانات نشان داده که مکمل‌های سیر در رژیم غذایی باعث سرکوب فعالیت آنزیم‌های لیپوژنیک و کلسترولژنیک کبدی نظیر آنزیم مالیک، فتی اسید سنتاز، گلوکز

۶- فسفات دهیدروژناز [۱۲،۱۸] و ۳- هیدروکسی - ۳- متیل گلوئاتریل - کوآنزیم A [HMG-CoA] ردوکتاز [۲۰ - ۱۸] می‌شوند.

بنابراین از تحقیقات فوق نتیجه می‌شود که اثر پایین‌آوردندگی کلسترول توسط سیر احتمالاً با نقص در مسیر سنتز کلسترول در ارتباط است. در حقیقت، سیر حاوی انواعی از ترکیبات سولفوره است که به طور مؤثری غلظت‌های پلاسمایی کلسترول را کاهش می‌دهند و احتمالاً این عمل خود را با مهار سنتز کلسترول کبدی به انجام می‌رسانند [۱۵].

افزایش تری‌گلیسریدهای خون نیز به عنوان یک عامل خطرآفرین مستقل از غلظت پلاسمایی کلسترول برای بیماری‌های قلبی - عروقی به شمار می‌رود. بنابراین، کاهش این عامل خطر ساز که با لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید [VLDL] نیز در ارتباط است، احتمالاً موجب جلوگیری از پیشرفت بیماری شریان کرونر و سایر بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شود [۵۷]. اگر سیر بتواند سطوح پلاسمایی تری‌گلیسریدها را پایین آورد، احتمالاً می‌تواند عوارض دیابت نظیر بیماری‌های قلبی - عروقی را نیز کاهش دهد. در حقیقت، برخی مطالعات کلینیکی نشان داده‌اند که سیر و فرآورده‌های آن غلظت‌های پلاسمایی تری‌گلیسریدها را به شدت پایین می‌آورند [۵۸، ۴۶]. مکانیسم‌های حاکم بر این عملکرد سیر نیز هنوز به درستی مشخص نیست، اما مطالعات قبلی اثبات کرده‌اند که اثر پایین‌آوردندگی تری‌گلیسرید توسط سیر احتمالاً به علت مهار سنتز تری‌گلیسریدها در کبد می‌باشد [۱۵].

با توجه به اثرات پیشگیرانه مصرف آب سیر بر کنترل روند کاهش وزن بدن و بهبود وضعیت پرخوری در حیوانات دیابتی و بارزتر بودن اثر پیشگیرانه (D+G_b) نسبت به اثر درمانی (D+G_a) و همچنین کاهش عوامل خطرآفرین ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی در جریان دیابت یعنی کلسترول و تری‌گلیسریدهای سرم، ما پیشنهاد می‌کنیم که آب سیر به احتمال قوی موجب پیشگیری و تخفیف علائم ناشی از دیابت و کاهش خطر افزایش لیپیدهای خون و جلوگیری از عواقب ناشی از آنها خواهد شد.

¹ Placebo



1. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813 – 20.
2. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 9 – 14.
3. Nesto R. CHD: a major burden in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2001; 38: 3 – 8.
4. Swanston-Flatt SK, Flatt PR, Day C, Bailey CJ. Traditional dietary adjuncts for the treatment of diabetes mellitus. *Proc. Nutr. Soc.* 1991; 50: 641 – 51.
5. Berthold HK, Sudhop T. Garlic preparations for prevention of atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 1998; 9: 565 – 9.
6. Wang HX, Ng TB. Natural products with hypoglycemic, hypotensive, hypocholesterolemic, antiatherosclerotic and antithrombotic activities. *Life. Sci.* 1999; 65: 2663 – 77.
7. Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologica* 1990; 33: 462 – 4.
8. Eidi A, Eidi M, Esmaeili E. Antidiabetic effect of garlic [*Allium sativum* L.] in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* 2006; 13: 624 – 9.
9. Huang CN, Horng JS, Yin MC. Antioxidative and antiglycative effects of six organosulfur compounds in low-density lipoprotein and plasma. *J. Agric. Food. Chem.* 2004; 52: 3674 – 8.
10. Sheela CG, Augusti KT. Antidiabetic effects of S-allyl cysteine sulfoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn. *Indian. J. Exp. Biol.* 1992; 30: 523 – 6.
11. Sheela CG, Kumud K, Augusti KT. Anti-diabetic effects of onion and garlic sulfoxide amino acids in rats. *Planta. Med.* 1995; 61: 356 – 7.
12. Chi MS. Effects of garlic products on lipid metabolism in cholesterol fed rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1982; 171: 174 – 8.
13. Itokawa Y, Inoue K, Sasagawa S, Fujiwara M. Effect of S-methylcysteine sulfoxide, S-allylcysteine sulfoxide and related amino acids on lipid metabolism of experimental hypercholesterolemic rats. *J. Nutr.* 1973; 103: 88 – 92.
14. Mathew BC, Daniel RS, Augusti KT. Hypolipidemic effect of garlic protein substituted for casein in diet of rats compared to those of garlic oil. *Indian. J. Exp. Biol.* 1996; 34: 337 – 40.
15. Yeh YY, Yeh SM. Garlic reduces plasma lipids by inhibiting hepatic cholesterol and triacylglycerol synthesis. *Lipids.* 1994; 29: 189 – 93.
16. Bordia A, Arora SK, Kothari LK, Jain KC, Rathore BS, Rathore AS, Dube MK, Bhu N. The protective action of essential oils of onion and garlic in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1975; 22: 103 – 9.
17. Bordia A, Verma SK. Effect of garlic feeding on regression of experimental atherosclerosis in rabbits. *Artery* 1980; 7: 428 – 37.
18. Qureshi AA, Abuirmeileh N, DinZZ, Elson CE, Burger WC. Inhibition of cholesterol and fatty acid biosynthesis in liver enzymes and chicken hepatocytes by polar fractions of garlic. *Lipids* 1983a; 18: 343 – 8.
19. Qureshi AA, Din ZZ, Abuirmeileh N, Burge WC, Ahmad Y, Elson CE. Suppression of avian hepatic lipid metabolism by solvent extracts of garlic: impact on serum lipids. *J. Nutr.* 1983b; 113: 1746 – 55.
20. Qureshi AA, CrenshawTD, Abuirmeileh N, PetersonDM, Elson CE. Influence of minor plant constituents on porcine hepatic lipid metabolism: impact on serum lipid. *Atherosclerosis* 1987; 64: 109 – 15.
21. Jain AK, Vargas R, Gotzkowsky S, McMahon FG. Can garlic reduce levels of serum lipids? A controlled clinical study. *Am. J. Med.* 1993; 94: 632 – 5.



22. Steiner M, Khan AH, Holbert D, Lin RI. A double-blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men that compared the effect of aged garlic extract and placebo administration on blood lipids. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 64: 866 – 70.
23. Yeh YY, Lin RI, Yeh SM, Evens S. Garlic reduces plasma cholesterol in hypercholesterolemic men maintaining habitual diets. In: Food Factors for Cancer Prevention [Ohigashi H, Osawa T, Terao J, Watanabe S, Toshikawa, T, eds.] 1997, pp: 226 – 30.
24. Zimmerman W, Zimmerman B. Reduction in elevated blood lipids in hospitalized patients by a standardized garlic preparation. *Br. J. Clin. Pract.* 1990; 44: 20 – 3.
25. Augusti KT, Mathew PT. Lipid lowering effect of allicin [diallyl disulfide-oxide] on long term feeding to normal rats. *Experientia* 1974; 30: 468 – 70.
26. NRC (National Research Council), Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academy Press, Washington, D.C. 1996, pp: 9 – 11, 21 – 36.
27. Yamatani K, Marubashi S, Wakasugi K, Saito K, Sato N, Takahashi K, et al. Catecholamine-induced cAMP response in streptozotocin-induced diabetic rat liver. *Tohoku J. Exp. Med.* 1994; 173: 311 – 20.
28. Sorg DA, Buckner B. A simple method of obtaining venous blood from small animals. *Proc. Sec. Exp. Med.* 1964; 115: 1131 – 2.
29. Hosseinzadeh H, Ramzani M, Danaei AR. Antihyperglycemic effect and acute toxicity of *Securigera securidaca* L. seed Extracts in mice. *Phytotherapy Res.* 2002; 16: 745 - 7.
30. El-Demerdash FM, Yousef MI, Abou El-Naga NI. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. *Food. Chem. Toxicol.* 2005; 43: 57 – 63.
31. Phelps S, Harris W. Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility. *Lipids* 1993; 28: 475 – 7.
32. Ali M, Al-Qattan KK, Al-Enezi F, Khanafer RMA, Mustafa T. Effect of allicin from garlic powder on serum lipids and blood pressure in rats fed with a high cholesterol diet. *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids.* 2000; 62: 253 – 9.
33. Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 420 – 9.
34. Musabayane CT, Bwititi PT, Ojewole JA. Effects of oral administration of some herbal extracts on food consumption and blood glucose levels in normal and streptozotocin-treated diabetic rats. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006; 28: 223 – 8.
35. Islam MS, Choi H. Comparative effects of dietary ginger (*Zingiber officinale*) and garlic (*Allium sativum*) investigated in a type 2 diabetes model of rats. *J. Med. Food* 2008; 11: 152 – 9.
36. Liu CT, Wong PL, Lii CK, Hse H, Sheen LY. Antidiabetic effect of garlic oil but not diallyl disulfide in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 1377 – 84.
37. Brenna O, Qvigstad G, Brenna E, Waldum HL. Cytotoxicity of streptozotocin on neuroendocrine cells of the pancreas and the gut. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48: 906 – 10.
38. Ohaeri OC. Effect of garlic oil on the levels of various enzymes in the serum and tissue of streptozotocin diabetic rats. *Biosci. Rep.* 2001; 21: 19 – 24.
39. Patumraj S, Tewit S, Amatyakul S, Jariyapongskul A, maneesri S, Kasantikul V, Shepro D. Comparative effects of garlic and aspirin on diabetic cardiovascular complications. *Drug. Deliv.* 2000; 7: 91 - 6.
40. Jain RC, Vyas CR. Garlic in alloxan-induced diabetic rabbits. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 684 – 5.
41. Jain RC, Vyas CR. Hypoglycemic action of



- onion and garlic. *Lancet* 1973; 2: 1491 (letter).
42. Augusti KT, Sheela CG. Antiperoxide effect of S-allyl cysteine sulfoxide, an insulin secretagogue, in diabetic rats. *Experientia* 1996; 52: 115 – 20.
 43. Mathew PT, Augusti KT. Studies on the effect of allicin [diallyl disulphide-oxide] on alloxan diabetes I. Hypoglycemic action and enhancement of serum insulin effect and glycogen synthesis. *Indian. J. Biochem. Biophys.* 1973; 10: 209 – 12.
 44. Kiesewetter H, Jung F, Pindur G, Jung EM, Mrowiez C, Wenzel E. Effect of garlic on thrombocyte aggregation, microcirculation, and other risk factors. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1991; 29: 151 – 5.
 45. Zhang XH, Lowe D, Giles P, Fell S, Connock MJ, Maslin DJ. Gender may effect the action of garlic oil on plasma cholesterol and glucose levels of normal subjects. *J. Nutr.* 2001; 131: 1471 – 8.
 46. Bordia A, Verma SK, Srivastaka KC. Effect of garlic [*Allium sativum*] on blood lipids, blood sugar, fibrinogen and fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids* 1998; 58: 257 – 63.
 47. Ali M, Thomson M. Consumption of garlic clove a day could be beneficial in preventing thrombosis. *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids* 1995; 53: 211 – 2.
 48. Masjedi F, Gol A, Dabiri SH, Javadi A. Preventive Effect of Garlic on Blood Glucose Levels and Histopathology of Pancreas in Streptozotocin-induced Diabetes in Rats. *Phys. Pharm.* 2009; 13: 179 – 90.
 49. Watala C, Winocour PD. The relationship of chemical modification of membrane proteins and lipoproteins to reduced membrane fluidity of erythrocytes from diabetic subjects. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1992; 30: 513 – 9.
 50. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes. Metab. Rev.* 1998; 14: 263 – 83.
 51. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of noninsulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte–beta-cell relationships. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 1994; 91: 10878 – 82.
 52. Silagy C, Neil A. Garlic as a lipid lowering agent—a meta-analysis. *J. R. Coll. Physicians. Lond.* 1994; 28: 39 – 45.
 53. Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL. Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 599 – 605.
 54. Simons LA, Balasubramanian S, von Konigsmark M, Parfitt A, Simons J, Peters W. On the effect of garlic on plasma lipids and lipoproteins in mild hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1995; 113: 219 – 25.
 55. Berthold HK, Sudhop T, von Bergmann K. Effect of a garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism: a randomized controlled trail. *J. Am. Med. Assoc.* 1998; 279: 1900 – 2.
 56. Isaacsohn JL, Moser M, Stein EA, Dudley K, Davey JA, Liskov E, Black HR. Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1189 – 94.
 57. Krauss RM. Triglycerides and Atherogenic Lipoproteins: Rationale for Lipoprotein Management. *Am. J. Med.* 1998; 105 [1A]: 58S – 62S.
 58. Mader FH. Treatment of Hyperlipidaemia with Garlic-Powder Tablets. Evidence from the German Association of General Practitioners' Multicentric Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Arzneim. Forsch.* 1990; 40: 1111 – 6.

