

Evaluation of the potential antidiabetic effects of the aqueous extract of *Tecomella Undulata* (Sm.) Seem. flower in type 1 diabetes

Abdollah Ramzani Ghara¹  | Fereshteh Ezzati Ghadi^{2✉}  | Seyed Hamze Hosseini³ 

1. Department of Biology, Faculty of Science, University of Jiroft, Jiroft, Iran. E-mail: a.ramzani@ujiroft.ac.ir
2. Corresponding Author, Department of Biology, Faculty of Science, University of Jiroft, Jiroft, Iran. E-mail: f.ezzati@ujiroft.ac.ir
3. Department of Biology, Faculty of Science, University of Jiroft, Jiroft, Iran. E-mail: Hamze@ujiroft.ac.ir

Article Info	ABSTRACT
Article type Research Article	Objective: This study aimed to evaluate the potential antidiabetic effects of the aqueous extract of <i>Tecomella undulata</i> (Sm.) Seem. flowers in a streptozotocin-induced rat model of type 1 diabetes.
Article history Received: 1 May 2025 Revised: 19 May 2025 Accepted: 2 June 2025 Published: 24 September 2025	Materials and Methods: Male Wistar rats were randomly divided into four groups: (1) normal control, (2) diabetic control, (3) diabetic rats treated with <i>Tecomella undulata</i> (Sm.) Seem. flower extract, and (4) non-diabetic rats treated with <i>Tecomella undulata</i> (Sm.) Seem. flower extract. Type 1 diabetes was induced via intraperitoneal injection of streptozotocin. The therapeutic efficacy of the plant extract was assessed by measuring fasting blood glucose, serum insulin levels, hepatic and renal function biomarkers (ALT, AST, ALP, urea, and creatinine), lipid profile parameters (total cholesterol, LDL, HDL, and triglycerides), and through histopathological examination of pancreatic, hepatic, and renal tissues.
Keywords Antidiabetic activity Diabetes type I Hyper glycemie <i>Tecomella undulata</i>	Results: Treatment with the aqueous extract produced a statistically significant increase in serum insulin and HDL levels, along with a marked reduction in fasting blood glucose and hepatic and renal dysfunction markers in diabetic rats. Histopathological analysis revealed notable improvements in pancreatic islet architecture, hepatic cellular organization, and renal tubular integrity in extract-treated diabetic rats.
	Conclusion: The findings indicate that the aqueous extract of <i>Tecomella undulata</i> (Sm.) Seem. flowers exhibits significant antidiabetic activity in type 1 diabetic rats. This extract may represent a promising adjunct or alternative therapeutic option for the management of type 1 diabetes.

Cite this article: Ramzani Ghara, A., Ezzati Ghadi, F., & Hosseini, S. H. (2025). Evaluation of the potential antidiabetic effects of the aqueous extract of *Tecomella Undulata* (Sm.) Seem. flower in type I diabetes. *Ethnobiology and Biodiversity Conservation*, 2(3), 26-37. <https://doi.org/10.22091/ethc.2025.12847.1058>



©The Author(s).

DOI: <https://doi.org/10.22091/ethc.2025.12847.1058>

Publisher: University of Qom

بررسی اثر ضد دیابتی عصاره آبی گل انار شیطان (*Tecomella undulata* (Sm.) Seem.) در دیابت نوع یک

عبداله رضانی قرا^۱ | فرشته عزتی قادی^۲ | سید حمزه حسینی^۳

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه جیرفت، جیرفت، ایران. رایانامه: a.ramzani@ujiroft.ac.ir

۲. نویسنده مسئول، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه جیرفت، جیرفت، ایران. رایانامه: f.ezzati@ujiroft.ac.ir

۳. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه جیرفت، جیرفت، ایران. رایانامه: Hamze@ujiroft.ac.ir

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله پژوهشی	هدف: دیابت یک مشکل متابولیکی است که با کاهش ترشح انسولین مشخص می‌شود. با توجه به عوارض جانبی مصرف انسولین و داروهای شیمیایی، استفاده از گیاهان دارویی با عوارض کمتر توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده است. هدف از انجام این پژوهش بررسی اثر ضد دیابتی عصاره آبی گل انار شیطان در دیابت نوع یک می‌باشد.
تاریخچه دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۱۱ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۲/۲۹ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۱۲ انتشار: ۱۴۰۴/۰۷/۰۲	مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار به چهار گروه تقسیم شدند که شامل گروه‌های کنترل، دیابتی، دیابتی تیمار شده با عصاره گل انار شیطان و موش‌های تحت تیمار با عصاره انار شیطان. جهت بررسی اثر ضد دیابتی عصاره گیاه انار شیطان فاکتورهای مختلفی چون سطح گلوکز سرمی، انسولین، آنزیم‌های کبدی، کلیوی و همچنین میزان کلسترول، LDL، HDL و هیستوپاتولوژی بافت‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت.
کلیدواژه‌ها اثر ضد دیابتی انار شیطان دیابت نوع یک هیپر گلیسمی	نتایج: نتایج حاصل نشان داد که در گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره گیاه میزان انسولین سرمی و میزان چربی افزایش و میزان گلوکز، فاکتورهای کبدی و کلیوی کاهش معنی‌داری را نشان دادند. نتایج هیستوپاتولوژی بافت‌های پانکراس، کلیه و کبد موش‌های دیابتی تیمار شده با عصاره انار شیطان نسبت به دیابتی شرایط نرمال را نشان داد.
	نتیجه‌گیری: عصاره آبی گل انار شیطان می‌تواند به عنوان یک گیاه دارویی مؤثر در درمان دیابت نوع ۱ مطرح باشد و از آن در درمان بیماری و پیشگیری از عوارض جانبی ناشی از دیابت می‌توان استفاده کرد.
استناد: رضانی قرا، عبدالله؛ عزتی قادی، فرشته؛ و حسینی، سید حمزه (۱۴۰۴). بررسی اثر ضد دیابتی عصاره آبی گل انار شیطان (<i>Tecomella undulata</i> (Sm.) Seem.) در دیابت نوع یک. <i>زیست‌قوم‌شناسی و حفاظت تنوع زیستی</i> ، ۲(۳)، ۲۶-۳۷. https://doi.org/10.22091/ethc.2025.12847.1058	
ناشر: دانشگاه قم	



مقدمه

دیابت یک اختلال شایع در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی است که با افزایش میزان غلظت گلوکز در گردش خون همراه است. این اختلال متابولیکی به دلیل کاهش/عدم ترشح انسولین و یا عدم توانایی در شناسایی انسولین توسط گیرنده‌های آن ایجاد می‌شود. بر همین اساس دیابت تحت عنوان دیابت نوع یک (اختلال در ترشح انسولین) و دیابت نوع دوم (عدم شناسایی انسولین) تقسیم‌بندی می‌شود (Teegne et al., 2024). دیابت کنترل نشده منجر به ایجاد عوارضی مانند رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی می‌شود (Yu et al., 2024). داروهای شیمیایی زیادی در درمان دیابت استفاده می‌شوند که دارای اثرات نامطلوب و عوارض جانبی هستند. بنابراین، گیاهان دارویی و مشتقات آنها به دلیل مؤثر بودن و عوارض جانبی محدود، توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده‌اند.

گیاه انار شیطان (*Tecomella Undulata* (Sm.) Seem) متعلق به خانواده پیچ اناری (Bignoniaceae) است که در مناطق جنوبی ایران در استان‌های بوشهر، کرمان، فارس و هرمزگان پراکنش دارد. بزرگترین ذخیره‌گاه این گیاه در دشت گل‌پرکی دلفارد شهرستان جیرفت در جنوب استان کرمان است. بر اساس مطالعات انجام شده، این گیاه دارای خواص درمانی متعددی مانند خاصیت ضدالتهابی، پتانسیل ضد درد، خاصیت ضدباکتریایی، ضدویروس HIV، آنتی‌اکسیدانی و فعالیت حفاظت‌کننده از کبد در برابر مسمومیت کبدی ناشی از تیواستامید می‌باشد (Ahmad et al., 1994; Parekh and Chanda, 2007; Bhau et al., 2007; Khatrati et al., 2009). مطالعات فیتوشیمیایی گیاه، حاکی از این است که گیاه انار شیطان حاوی ترکیبات کوئینونی (در همه اندام‌ها به ویژه ریشه و ساقه) مانند I-Techomaquinone، Lapachol و α -lapachone؛ آلکالوئیدی (در گل‌ها) مانند 2-Pyrrolidinemethanol و 1-Piperidineethanol؛ تری‌ترپنوئیدی (در برگ): مانند Oleanolic acid، Betulinic acid، Ursolic Acid و Betulinic Acid استرولی (در پوست، ساقه و برگ‌ها) مانند بتاسیتوسترول و استیگماسترول، فلاونوئیدی (در گل‌ها) شامل فلاونی مانند لوتئولین و Cirsimaritin، فلاونولی مانند کوئرستین و روتین؛ اسیدهای چرب (در بذرها) مانند لینولئیک اسید، اولئیک اسید، استئاریک اسید و پالمیتیک اسید و ترکیبات کرومونی مانند Undulatoside B است (Dhir and Shekhawat, 2012; Laghari et al., 2014; Jain et al., 2012).

از طرفی قسمت‌های مختلف این گیاه در طب سنتی و اتنوبوتانی همواره مورد توجه بوده است. به طوری که پوست ساقه انار شیطان در درمان ورم ملتحمه، اختلالات کبدی، بزرگ شدن طحال، سوزاک، اختلالات ادراری، کم‌خونی، انگل روده، سفلیس، نقرس، عفونت‌های انگلی، بیماری‌های پوستی، یرقان، دیابت، آگزما و به عنوان ضد نفخ، مقوی چشم، تصفیه‌کننده خون، هاضم غذا، تسکین‌دهنده درد و مقوی بدن کاربرد دارد. بذر این گیاه نیز به صورت سنتی در درمان هموروئید و آبسه استفاده می‌شود. گل انار شیطان در درمان هپاتیت استفاده می‌شود. علاوه بر این گیاه انار شیطان در درمان میگرن، بیماری‌های زنان و زایمان و به عنوان ضد سرطان خون مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین این گیاه در التیام زخم و به عنوان اشتهاآور، ضدآلرژی، ضدنفخ، ضدسرفه و ضدچاقی کاربرد دارد (Jain et al., 2012; Dhir and Shekhawat, 2012; Hosseini et al., 2021).

مطالعات بیوشیمیایی انجام شده بر روی پوست این گیاه نشان داد که دارای ترکیباتی مانند آلکان‌ها، آلکانول‌ها، استرهای فرولیک، بتاسیتوسترول، گلوکوزیدها و همچنین فلاونوئیدها می‌باشند. پوست این گیاه به دلیل خواص تصفیه‌کنندگی خون در درمان بیماری‌های التهابی کبد و هپاتیت مورد استفاده قرار گرفته است. یکی از ترکیبات شناسایی شده در پوست داخلی ساقه لاپاکول است که یک نفتوکوئینون با خواص ضدسرطانی، ضدباکتری، ضدویروس و ضدموریانه می‌باشد (Mohibbe and Ghanim, 2000). برگ و گل این گیاه به دلیل دارا بودن ترکیباتی مانند استرهای فرولیک، گلیکوزیدها و فلاونوئیدها همواره در طب سنتی مورد استفاده بوده است. در مطالعه فیتوشیمیایی انجام شده بر روی گل این گیاه ترکیباتی مانند روتین، کوئرستین، لوتئولین-۷-گلیکوزید β -سیتوسترول را نشان داده است (Kumawat et al., 2012). همچنین ترکیبات آلکالوئیدی یکی از ترکیبات مؤثره بسیار مهمی است که در گل این گیاه شناسایی شده است. آلکالوئیدها عوامل دارویی بسیار مهمی با خواص ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدان، ضد درد و فعالیت‌های ضدالتهابی هستند (Laghari et al., 2014; Valizadeh et al., 2020). آلکالوئیدهای شناسایی شده از این گیاه از نظر ماهیت متفاوت هستند و مشتقات یکدیگر نیستند که بیان‌کننده آن است که خانواده Bignoniaceae توانایی تولید

متابولیت‌های ثانویه ساختاری متنوع را دارد. این رفتار منحصر به فرد در داشتن انواع مختلف آلکالوئیدها بسیار مهم است و به ارزش دارویی انار شیطان می‌افزاید.

به رغم اهمیت‌های گوناگون اقتصادی، دارویی و سنتی گیاه انار شیطان، این گیاه دارویی ارزشمند در معرض خطر انقراض قرار دارد. در همین راستا اقدامات حفاظتی و احیائی در رویشگاه‌های آن ضروری است. بذره‌های این گیاه قدرت جوانه‌زنی کمی دارند که می‌تواند به دلیل خواب بذرها، قوه نامیه و زنده‌مانی پایین آنها باشد (در ایران میوه نمی‌دهد). ترکیبات کوئینونی به عنوان ترکیبات شاخص این گیاه شناخته می‌شوند. علاوه بر این آلکالوئیدها، تری‌ترپنوئیدها، استرول‌ها، فلاونوئیدها و اسیدهای چرب نیز در اندام‌های مختلف این گیاه حضور قابل ملاحظه‌ای دارند. بر اساس تحقیقات صورت گرفته، انارشیطان می‌تواند پتانسیل بالایی در تقویت سیستم ایمنی بدن و در درمان ویروس ایدز داشته باشد؛ اما نیاز به تحقیق و بررسی بیشتری در زمینه سمیت و فعالیت‌های بیولوژیک آن در مقیاس حیوانی و بالینی وجود دارد. انارشیطان به طور سنتی در درمان بیماری دیابت استفاده می‌شود؛ اما تاکنون گزارش علمی مبنی بر استفاده از گل انارشیطان در درمان دیابت در دسترس نیست. بنابراین هدف از انجام این تحقیق بررسی اثر ضد دیابتی عصاره آبی گل انارشیطان در درمان دیابت نوع یک در موش صحرایی بود.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری گیاه

گل درخت گل‌پرک از جنگل گل‌پرکی منطقه دلفارد با طول و عرض جغرافیایی $28^{\circ} 53' 41''$ N $57^{\circ} 40' 49/2''$ E واقع در شهرستان جیرفت، جنوب استان کرمان جمع‌آوری شد. به منظور از بین بردن گرد و غبار، گل‌ها توسط آب مقطر شستشو و در محیط آزمایشگاه دور از نور مستقیم خورشید، خشک شد.

عصاره‌گیری

ابتدا گل خشک شده توسط آسیاب برقی پودر شد. عصاره آبی گل انارشیطان به روش ماسراسیون استخراج شد. مقدار ۱۵۰ گرم از نمونه در ظرف شیشه‌ای درب‌دار قرار داده شد و مقدار ۱ لیتر آب مقطر به آن اضافه گردید و به مدت ۷۲ ساعت در یخچال نگهداری و در طی این مدت چندین مرتبه محتویات داخل ظرف توسط شیکر مخلوط گردید. بعد از مدت زمان طی شده نمونه‌ها توسط کاغذ صافی واتمن شماره ۱ صاف شد. عصاره به دست آمده به وسیله دستگاه روتاری خشک و جداسازی و جهت انجام تست‌های بیولوژیکی وزن خشک آن اندازه‌گیری شد (Manousi et al., 2019).

نگهداری حیوانات

موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۸۰-۲۰۰ گرم از مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه شهید باهنر کرمان خریداری شدند. موش‌های آزمایشگاهی در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای $22 \pm 2^{\circ}$ سانتیگراد با دسترسی کامل به آب و غذا در خانه حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جیرفت نگهداری شدند. در این مطالعه آزمایشگاهی، تمام اصول و قواعد اخلاقی در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید.

گروه‌های تحت تیمار

به منظور بررسی اثر ضد دیابتی عصاره آبی گل انارشیطان تعداد ۲۸ موش صحرایی با وزن تقریبی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم به صورت تصادفی در چهار گروه ۷ تایی تقسیم شدند. گروه‌های مورد مطالعه شامل:

گروه کنترل: موش‌های شاهد که دسترسی آزادانه به آب و مواد غذایی داشته و به عنوان نمونه‌های کنترل مورد بررسی قرار گرفتند.
گروه دیابتی: موش‌های دیابتی که ماده شیمیایی استرپتوزوتوسین به صورت تک دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی به آنها تزریق شد (Gajdosik et al., 1999).

گروه دیابتی + عصاره گل انار شیطان: موش‌های دیابتی تحت تیمار با عصاره آبی گل انار شیطان. موش‌های دیابتی شده توسط تک دوز استرپتوزوتوسین، با میزان گلوکز سرمی بالای ۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به صورت روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم

وزن بدن عصاره آبی گل انارشیطان به صورت خوراکی به روش گاواژ دریافت کردند. گروه عصاره گل انار شیطان: موش‌های این گروه ۲۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن روزانه عصاره آبی گل انارشیطان به صورت خوراکی به روش گاواژ دریافت کردند (Das et al., 2015).

پارامترهای سرولوژی

نمونه خون از موش‌ها در پایان ۱۵ روز تیمار با ناشتایی شبانه انجام شد (Ramzani Ghara et al., 2021). نمونه خون، از قلب جمع‌آوری و جهت جداسازی سرم، ۳۰ دقیقه در دمای محیط قرار داده شد؛ سپس توسط سانتریفیوژ با دور $2000 \times g$ به مدت ۵ دقیقه سرم جدا گردید.

بررسی میزان لیپید

به منظور بررسی سطوح لیپیدی شامل میزان کلسترول، LDL و HDL، سرم گروه‌های مختلف تحت تیمار، مورد بررسی قرار گرفت (Mishra et al., 2010).

پارامترهای کبدی و کلیوی

جهت بررسی عملکرد کبد، آنزیم‌های کبدی شامل آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) مورد بررسی قرار گرفت. همچنین برای بررسی عملکرد بافت کلیه، تست‌های کراتینین، اوره (BUN) و آلبومین مورد بررسی قرار گرفت (Ramzani Ghara et al., 2021).

هیستوپاتولوژی

نمونه‌های بافت‌های مورد نظر بعد از جداسازی در محلول سالین ۰/۹ درصد خنک شستشو داده شد تا خون اضافی جدا شود. سپس تثبیت نمونه‌ها در فرمالین ۱۰ درصد انجام گرفت. جهت آماده سازی نمونه‌ها از دستگاه تیشوپرسور استفاده شد. سپس بافت‌ها قالب‌گیری و جهت تهیه برش از میکروتوم دستی شرکت میکروتک آلمان استفاده شد. در نهایت، نمونه‌ها با برش‌های ۵ میکرونی با همتاکسیلین و اتوزین رنگ‌آمیزی و توسط میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند (Culling, 1974).

آنالیز آماری

تمامی پارامترها به صورت ۳ بار تکرار و نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بررسی شد. آنالیز آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۲۷ و به کمک آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (One Way ANOVA) و اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌ها با استفاده از آزمون LSD انجام شد. معنی‌داری در سطح $P < 0.05$ در نظر گرفته شد و نمودارها توسط excel رسم گردید.

نتایج

سطوح گلوکز سرمی

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد سطح گلوکز سرمی در موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشته است (جدول ۱). تجویز خوراکی عصاره آبی گل انار شیطان با دوز ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت روزانه در مقایسه با گروه دیابتی باعث کاهش معنی‌دار میزان گلوکز سرمی گردید، در صورتی که در موش‌های گروه چهارم تاثیر معنی‌داری نداشت.

وزن حیوانات

جدول ۱ وزن بدن موش‌ها در گروه‌های مختلف تیمار و کنترل را نشان می‌دهد. نتایج حاصل نشان داد که میزان وزن بدن موش‌های گروه کنترل و گروه تحت تیمار با عصاره آبی گل انارشیطان تغییر نداشته است؛ اما در گروه دیابتی در پایان دوره در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری ($P < 0.001$) را نشان داد. همچنین، وزن موش‌های گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره گل انار شیطان نسبت به گروه دیابتی افزایش داشت و اختلاف معنی‌داری ($P < 0.01$) را نشان داد.

سطوح انسولین سرمی

میزان انسولین سرمی در گروه‌های مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است. نتایج حاصل نشان داد که میزان انسولین در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری ($P < 0.001$) داشته است. میزان انسولین در گروه عصاره انارشیطان تفاوتی با گروه کنترل نداشته است. میزان انسولین در گروه دیابتی تحت درمان با عصاره گل انارشیطان نسبت به گروه دیابتی افزایش معنی‌داری ($P < 0.001$) را نشان داده است.

جدول ۱. میزان وزن بدن، سطوح گلوکز و انسولین سرمی در گروه‌های مختلف

گروه‌ها	گلوکز سرمی (mg/dl) اولین روز تیمار	گلوکز سرمی (mg/dl) پایان دوره تیمار	وزن بدن (gr) اولین روز تیمار	وزن بدن (gr) پایان دوره تیمار	انسولین (IU/ml)
کنترل	$163/25 \pm 5/85$	$162/50 \pm 4/35$	$191/25 \pm 7/50$	$245 \pm 33/16$	$15/13 \pm 0/84$
دیابتی	$381 \pm 34/50^c$	$404/25 \pm 10/90^c$	$191/25 \pm 13/50$	$181/25 \pm 8/53^c$	$0/852 \pm 0/10^c$
دیابتی + عصاره انارشیطان	$184/50 \pm 21/70^z$	$187 \pm 18/23^{a,y}$	$191/75 \pm 18/94$	$203/75 \pm 24/28^b$	$6/61 \pm 1/24^z$
عصاره انارشیطان	$162 \pm 3/36$	$163/25 \pm 3/30$	$191/75 \pm 7/36$	$239/75 \pm 19/06$	$14/57 \pm 1/07$

$P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$ اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و دیابتی را نشان می‌دهد. $P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$ اختلاف معنی‌دار بین گروه دیابتی و گروه دیابتی + عصاره انارشیطان. تحت تیمار با عصاره انارشیطان.

سطوح آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای کلیوی

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد دیابت باعث افزایش میزان ALT و AST به عنوان فاکتورهای آنزیم کبدی در مقایسه با گروه کنترل شده است (جدول ۲). در صورتی که تجویز خوراکی عصاره آبی گل انارشیطان باعث کاهش معنی‌دار در میزان آنزیم‌های کبدی شده است. سطوح ALT و AST در گروه تیمار شده توسط عصاره انارشیطان تغییری نسبت به گروه کنترل نداشته است. همچنین میزان کراتینین، آلبومین و BUN در گروه دیابتی افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داده است؛ در صورتی که این فاکتورها در گروه دیابتی با تجویز خوراکی عصاره گل انارشیطان نسبت به گروه دیابتی کاهش داشته است.

میزان لیپیدها

سطوح سرمی کلسترول، LDL و HDL در گروه‌های مختلف تیمار در جدول ۳ نشان داده شده است. بر اساس نتایج به دست آمده، میزان کلسترول و LDL در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش قابل توجهی را نشان داده است. در صورتی که میزان کلسترول و LDL در گروه دیابتی تحت تیمار با گل انارشیطان افزایش معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی را نشان داده است. میزان HDL تغییر معنی‌داری در گروه‌های مختلف نداشته است.

جدول ۲. سطوح فاکتورهای کلیوی و آنزیم‌های کبدی در گروه‌های مختلف تحت تیمار

گروه‌ها	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dl)	کراتینین (mg/dl)	آلبومین (gr/dl)
کنترل	$196/75 \pm 1/25^a$	$61/25 \pm 10/84$	$48/50 \pm 1/00$	$0/43 \pm 0/04$	$3/02 \pm 0/22$
دیابتی	$360/75 \pm 161/01^a$	$100/75 \pm 33/49^b$	$60/25 \pm 15/04$	$0/47 \pm 0/00$	$2/87 \pm 0/15$
دیابتی + عصاره انارشیطان	$369/25 \pm 175/47$	$90/50 \pm 23/18$	$70/50 \pm 21/04$	$0/50 \pm 0/05$	$2/90 \pm 0/08$
عصاره انارشیطان	$194/25 \pm 0/50$	$65/75 \pm 21/50$	$70/50 \pm 21/04$	$0/50 \pm 0/05$	$2/82 \pm 0/09$

$P < 0.01$, $P < 0.05$ اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و دیابتی را نشان می‌دهد.

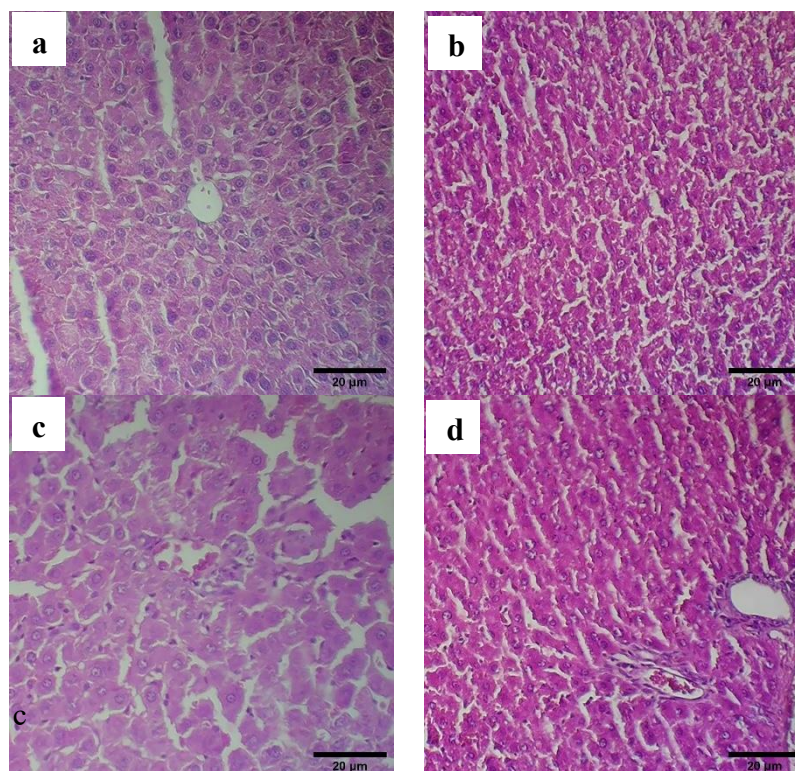
جدول ۳. بررسی میزان لیپید سرمی در گروه‌های مختلف تیمار

گروه‌ها	کلسترول (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
کنترل	$101.00 \pm 3/36$	$16/50 \pm 0/57$	$72/75 \pm 3/86$
دیابتی	$86/50 \pm 6/40^c$	$15/75 \pm 2/50$	$60/00 \pm 4/08^c$
دیابتی + عصاره انارشیطان	$97/25 \pm 5/96^b$	$15/50 \pm 1/73$	$73/25 \pm 5/67^c$
عصاره انار شیطان	$102/25 \pm 3/20$	$16/50 \pm 0/57$	$73/50 \pm 5/19$

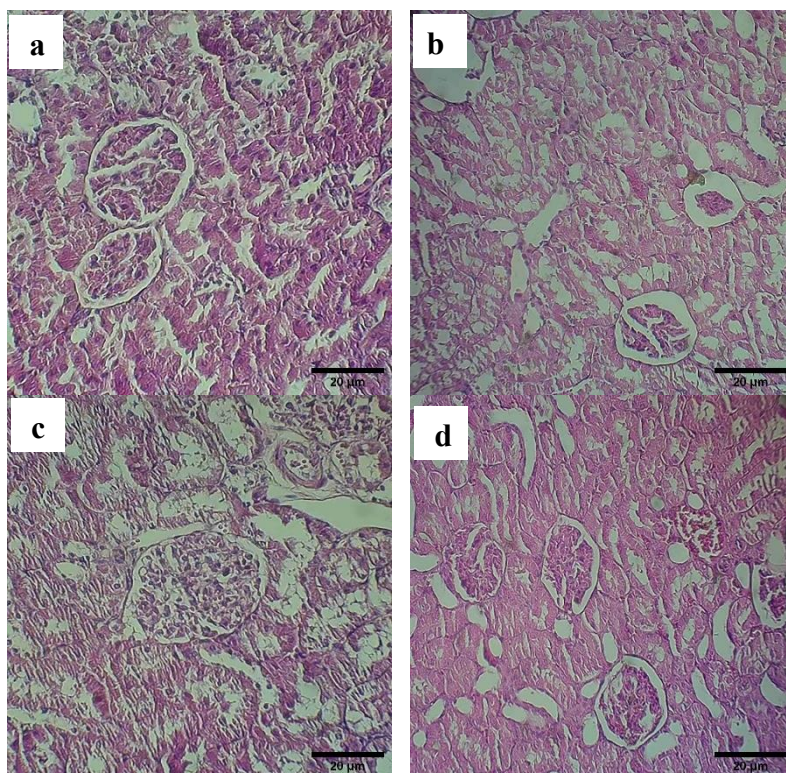
$P < 0.001$ و $P < 0.01$ ^b اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و دیابتی را نشان می‌دهد. $P < 0.001$ ^c اختلاف معنی‌دار بین گروه دیابتی و گروه دیابتی تحت تیمار با گل انارشیطان را نشان می‌دهد.

هیستوپاتولوژی

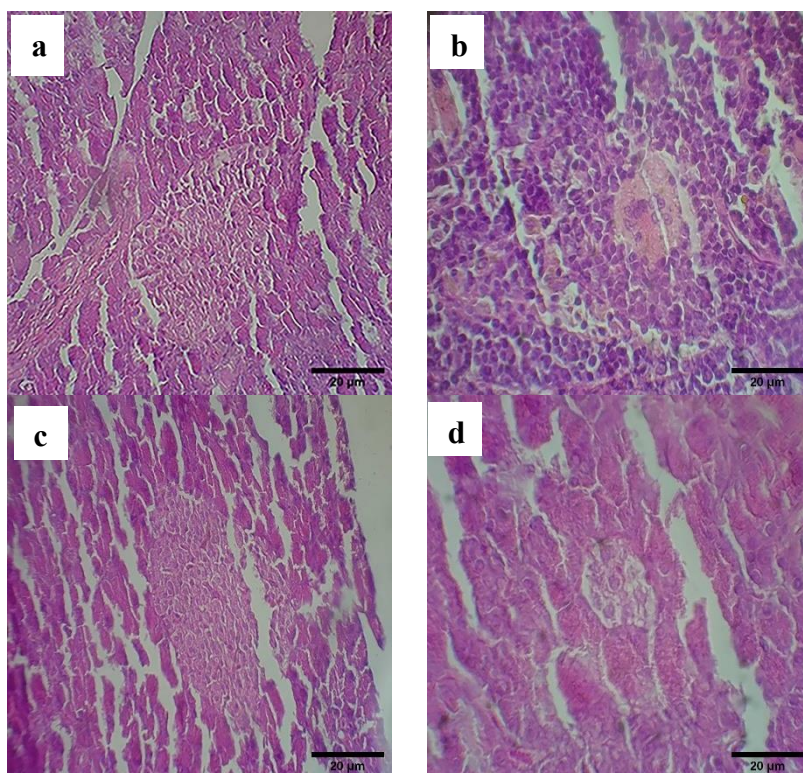
شکل شماره ۱ (a) بافت کبد گروه کنترل را نشان می‌دهد. گروه کنترل هپاتوسیت‌ها شکل طبیعی خود را حفظ کرده، هسته مشخص و سیتوپلاسم محافظت شده است. گروه دریافت کننده استرپتوزوتوسین (b) نکروز سلولی به همراه از هم‌پاشیدگی در فضای پورتال، ایجاد فضا بین سلول‌ها، نکروز و تجمع سلول‌های کوپفر مشاهده گردید. شکل ۱ (d) هپاتوسیت‌های نرمال با شکل طبیعی بدون فضای بین سلولی و نکروز سلولی است. گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره آبی گل انارشیطان (c) تخریب سلولی نسبت به گروه دیابتی نسبتاً کمتر، فضای پورتال نرمال قابل مشاهده است. نتایج بررسی‌های انجام شده بافت کلیه گروه‌های مختلف تحت تیمار در شکل ۲ قابل مشاهده است. در بافت کلیه گروه دیابتی، (شکل ۲ (b)) فضای کپسول بومن بزرگ‌تر و بیش از حد معمول است؛ درحالی‌که در گروه تحت تیمار با عصاره گیاه این مقدار به حداقل رسیده است. همچنین در گروه دیابتی وجود سلول‌های خونی در توپول‌های کلیوی و نکروز گلوامرولی قابل تشخیص می‌باشد.



شکل ۱. هیستوپاتولوژی بافت کبد موش‌های گروه‌های مختلف تحت تیمار. a: گروه کنترل، b: گروه دیابتی، c: گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره گل انار شیطان و d: گروه کنترل تحت تیمار با عصاره گل انار شیطان. بزرگنمایی ۱۰۰ و رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین



شکل ۲. هیستوپاتولوژی بافت کلیه موش‌های گروه‌های مختلف تحت تیمار. a: گروه کنترل، b: گروه دیابتی، c: گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره گل انار شیطان و d: گروه کنترل تحت تیمار با عصاره گل انار شیطان. بزرگنمایی ۱۰۰× و رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین



شکل ۳. هیستوپاتولوژی بافت پانکراس موش‌های گروه‌های مختلف تحت تیمار. a: گروه کنترل، b: گروه دیابتی، c: گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره گل انار شیطان و d: گروه کنترل تحت تیمار با عصاره گل انار شیطان. بزرگنمایی ۱۰۰× و رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین

نتایج بررسی‌های بافت پانکراس گروه‌های مختلف در شکل ۳ ارائه شده است. شکل ۳ (a) ساختار بافت پانکراس گروه کنترل را نشان می‌دهد. شکل ۳ (b) گروه دیابتی می‌باشد که در مقایسه با گروه کنترل تخریب جزایر لانگرهانس، نکروز سلول‌ها، نفوذ سلول‌های التهابی، تشکیل واکوئل و همچنین کاهش اندازه جزایر لانگرهانس قابل مشاهده است. شکل ۳ (c) بافت پانکراس گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره آبی انارشیطان را نشان می‌دهد. بافت پانکراس این گروه نسبت به گروه دیابتی بهبود ساختار بافتی را نشان می‌دهد.

بحث

طب سنتی یکی از روش‌های درمانی در علم پزشکی می‌باشد که از دیرباز در کشورهایمانند ایران، چین و هند مرسوم بوده است. طب سنتی مرسوم در میان جوامع مختلف ایران بر اساس اطلاعات به دست آمده از پیشینیان و ریشه در طب اسلامی دارد. پژوهش و بررسی روش‌های درمانی در طب سنتی و ارائه مستندات در روش‌های درمانی سنتی می‌تواند افق جدیدی در علم پزشکی و مهم‌تر از همه تولید داروهای نوین با منشاء طبیعی مانند گیاهان دارویی نماید (Ahmad et al., 1994).

دیابت نوع یک با کمبود شدید ترشح انسولین همراه است. کمبود ترشح انسولین ناشی از تخریب سلول‌های بتا در جزایر لانگرهانس است. استرپتوزوتوسین با تخریب جزایر لانگرهانس و سلول‌های بتای پانکراس منجر به کاهش یا عدم ترشح انسولین می‌شود (Ghasemi and Jeddi, 2023). استرپتوزوتوسین از نظر ساختار شیمیایی یک گلوکز آمین نیتروز اوره است و در رقابت با گلوکز وارد سلول‌های بتا و در نتیجه باعث الکیلاسیون DNA و فعال‌سازی آنزیم پلی‌آدنوزین دی‌فسفات ریبوز پلیمرز می‌شود. فعالیت این آنزیم، باعث کاهش شدید کوآنزیم NAD^+ و در نتیجه ترشح انسولین مهار می‌شود. استرپتوزوتوسین همچنین با تولید مقادیر زیاد نیتریک اسید باعث مهار آنزیم اکونیتاز و در نتیجه آسیب اسید نوکلئیک و نکروز سلول‌های پانکراس می‌شود (Eleazu et al., 2013). استرپتوزوتوسین با تولید رادیکال‌های آزاد مانند رادیکال‌های اکسیژن و پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل منجر به شرایط استرس اکسیداتیو می‌شود. گونه‌های اکسیژن فعال، فاکتورهای نسخه‌برداری هسته‌ای (NFkB) را مورد هدف قرار می‌دهند که فرآیندهای مهم سلولی مانند آپوپتوز، پاسخ‌های ایمنی و التهابی از طریق آن کنترل می‌شود. بنابراین اختلال در عملکرد آن منجر به آغاز بسیاری از اختلالات التهابی و تنظیمی می‌شود. گونه‌های فعال اکسیژن و شکل‌گیری حلقه‌های معیوب منجر به تخریب سلول‌های بافت هدف می‌گردد (Tumilaar et al., 2024).

نتایج به دست آمده در پژوهش حاضر بیانگر افزایش معنی‌دار گلوکز سرمی در موش‌های صحرایی که استرپتوزوتوسین به صورت تک دوز بالا دریافت کردند می‌باشد و همچنین کاهش شدید ترشح انسولین در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل بیانگر تخریب سلول‌های پانکراس ناشی از مکانیسم عمل استرپتوزوتوسین می‌باشد و با مطالعات انجام شده پیشین مطابقت دارد (Eleonore et al., 2023). همچنین بررسی هیستوپاتولوژی بافت پانکراس از گروه‌های کنترل و دیابتی، تغییرات معنی‌دار در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل را نشان داد. تخریب سلول‌های بتا و همچنین نکروز سلول‌های جزایر لانگرهانس و افزایش سلول‌های التهابی در جزایر لانگرهانس با مطالعات پیشین مطابقت دارد (Wickramasinghe et al., 2024; Madić et al., 2021). با توجه به افزایش گلوکز سرمی، میزان مصرف سلولی گلوکز در بدن کاهش و در نهایت مصرف چربی و پروتئین افزایش می‌یابد. بنابراین باعث کاهش شدید وزن بدن و تغییرات در میزان چربی و پروتئین سرمی می‌گردد. دیابت ملیتوس در صورت عدم کنترل سطح گلوکز سرمی با عوارض جانبی مانند رتینوپاتی، آسیب‌های کبدی و همچنین مشکلات قلب و عروق همراه خواهد بود. در پژوهش حاضر افزایش میزان کراتینین، اوره و کاهش آلبومین در سرم موش‌های دیابتی بیانگر آسیب کلیوی می‌باشد.

با توجه به اینکه آنزیم‌های کبدی ALT و AST به عنوان فاکتورهای بررسی فعالیت کبدی می‌باشند، در تحقیق حاضر، افزایش معنی‌دار آنزیم‌های کبدی در گروه دیابتی در مقایسه با نمونه‌های کنترل بیانگر آسیب کبدی در این گروه است. به طوری که تیمار گروه دیابتی توسط عصاره گل انارشیطان باعث کاهش آنزیم‌های کبدی گردید. دیابت باعث افزایش از دست دادن آب از طریق کلیه‌ها می‌شود که منجر به کم‌آبی و تحریک مرکز تشنگی در مغز می‌گردد و در نتیجه افزایش مصرف آب (پلی‌دیپسی) رخ می‌دهد. این فرآیند، همراه با اثرات کاتابولیک دیابت، باعث کاهش وزن می‌شود (Rohilla and Garg, 2018). اثر ضد دیابتی عصاره چوب درخت انار شیطان توسط Rohilla و Garg (2018) گزارش شده است. پژوهش حاضر نشان داد، تیمار گروه دیابتی توسط عصاره گل انارشیطان با کنترل پارامترهای بیوشیمیایی کلیه، کاهش وزن در حیوانات دیابتی را معکوس می‌کند. تحقیقات انجام

شده بر روی گل *T. undulata* نشان داد که حاوی ترکیباتی چون روتین، کوئرستین و سیناروزید (لوتئولین ۷-گلوکوزید) می باشد. روتین در درمان بسیاری از بیماری های مرتبط با سیستم عروقی به کار می رود. همچنین کوئرستین به عنوان عامل ضدالتهابی، آنتی باکتریال، آنتی ویروس و ضدسرطان کاربرد دارد (Rohilla and Garg, 2014). به طور کلی خواص ضددیابتی عصاره برگ گیاه انارشیطان گزارش شده است (Kumar et al., 2012; Laghari et al., 2014). در همین راستا، ترکیبات به دست آمده از خانواده ترکیبات فلاونوئیدی است و اثرات آنتی اکسیدانی و درمانی این ترکیبات به اثبات رسیده است. اثر ترکیبات روتین و کوئرستین بر روی موش های دیابتی مورد بررسی قرار گرفته و اثر آنتی اکسیدانی این ترکیبات با استفاده از مهار شرایط استرس اکسیداتیو گزارش شده است (Roohi et al., 2024). فلاونوئیدها، نظیر نارینجین، روتین و هسپریدین از کوئرستین سنتز می شوند. کوئرستین در هموستاز گلوکز، حساسیت و ترشح انسولین، نقش ایفا می کند. مطالعات حیوانی نشان داد که کوئرستین میزان گلوکز سرم را در دوزهای ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن کاهش می دهد (Hatware and Annapurna, 2014). کوئرستین استخراج شده از توت ها مسیر پروتئین کیناز فعال شده با ۵' آدنوزین مونوفسفات (AMPK) را بدون نیاز به انسولین تحریک می کند که با تحریک جابجایی و بیان GLUT4 در میتوکندری های جدا شده، مصرف اکسیژن آدنوزین دی فسفات را کاهش می دهد. این مکانیسم فعالیتی مشابه با متفورمین دارد. همچنین کاهش پراکسیداسیون لیپید، جذب گلوکز توسط GLUT2 و مهار فعال سازی وابسته به انسولین فسفوانوزیتید ۳-کینازها توسط کوئرستین اثبات شده است (Yamashita et al., 2023). علاوه بر این، کوئرستین و مشتقات آن جذب گلوکز در سلول های عضله را تحریک کرده و با فعالیت گلوکوکیناز، هیپرگلیسمی، تحریک GLUT 4، گلوکونئوز کبدی و گلیکوژنولیز را کاهش می دهد و جذب گلوکز کبد را افزایش می دهد. تأثیرات ضد دیابتی روتین شامل کاهش جذب کربوهیدرات ها از روده کوچک، بهبود جذب گلوکز توسط بافت ها، سرکوب گلوکونئوز بافتی، فعال سازی ترشح انسولین از سلول های بتا و حفاظت از جزایر لانگرهانس در برابر تغییرات دژنراتیو است. روتین همچنین تشکیل گونه های واکنش پذیر اکسیژن، پیش ماده های تولید محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، سوربیتول و سایتوکاین های التهابی را کاهش می دهد. این ترکیب مؤثره با افزایش ترشح انسولین از پانکراس در بهبود رت های مبتلا به دیابت نقش داشت (Das et al., 2015). با وجود مطالعات انجام شده بر روی قسمت های مختلف گونه های گیاه انارشیطان، تاکنون گزارشی مبنی بر اثر ضد دیابتی گل *T. (Sm.) Seem undulata* منتشر نشده است. تحقیق حاضر به عنوان اولین گزارش اثر ضددیابتی عصاره آبی گل انار شیطان می باشد. با توجه به بررسی های مختلف بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژی در گروه های مختلف، می توان از این گیاه به عنوان مکمل درمان غذایی برای درمان دیابت ملیتوس استفاده برد.

نتیجه گیری

عصاره آبی گل انارشیطان حاوی ترکیباتی چون روتین، کوئرستین می باشد. این ترکیبات از خانواده ترکیبات فلاونوئیدی است و اثرات آنتی اکسیدانی و درمانی آنها بر روی موش های دیابتی نوع ۱ مورد بررسی قرار گرفت و اثر آنتی اکسیدانی این ترکیبات با مهار شرایط استرس اکسیداتیو و در نتیجه باعث کاهش میزان قند خون و عوارض ناشی از استرپتوزوتوسین می گردد.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه جیرفت به خاطر همکاری در اجرای پژوهش حاضر سپاسگزاری می شود.

References

- Ahmad, F., Khan, R. A., & Rasheed, S. (1994). Preliminary screening of methanolic extracts of *Celastrus paniculatus* and *Tecomella undulata* for analgesic and anti-inflammatory activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 42(3), 193–198.
- Bhau, B. S., Negi, M. S., Jindal, S. K., Singh, M., & Lakshmikumaran, M. (2007). Assessing genetic diversity of *Tecomella undulata* (Sm.)—An endangered tree species using amplified fragment length polymorphisms-based molecular markers. *Current Science*, 93(1), 67–72.

- Culling, C. F. A. (1974). *Handbook of histopathological and histochemical techniques (including museum techniques)* (14th ed., p. 712). Butterworth-Heinemann.
- Das, T., Das, B., Saha, D., & Mishra, S. B. (2015). Anti-hyperglycemic effect of *Tecomella undulata* extract by ameliorating pancreatic dysfunction in streptozotocin-induced diabetic albino rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(11), 90–94.
- Dhir, R., & Shekhawat, G. S. (2012). Critical review on *Tecomella undulata*: A medicinally potent endangered plant species of Indian Thar Desert. *International Journal of Current Research*, 4(6), 36–44.
- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 12, 1–7.
- Eleonore, N., Van Wijk, R., & Ngouakam, H. (2023). Evaluation of the key mechanism justifying the high sensitivity of obese rodents to streptozotocin (STZ). *Journal of Biosciences and Medicines*, 11(12), 376–394.
- Gajdosik, A., Gajdosikova, A., Stefek, M., Navarova, J., & Hozova, R. (1999). Streptozotocin-induced experimental diabetes in male Wistar rats. *General Physiology and Biophysics*, 18, 54–62.
- Ghasemi, A., & Jeddi, S. (2023). Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: A practical guide. *Experimental and Clinical Sciences Journal*, 22, 274–294.
- Hatware, K., & Annapurna, A. (2014). The effect of quercetin on blood glucose levels of normal and streptozotocin-induced diabetic (type I & type II) rats. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences*, 4(3), 613–619.
- Hosseini, S. H., Bibak, H., Ghara, A. R., Sahebkar, A., & Shakeri, A. (2021). Ethnobotany of the medicinal plants used by the ethnic communities of Kerman Province, Southeast Iran. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 17(1), 31.
- Jain, M., Kapadia, R., Jadeja, R. N., Thounaojam, M. C., Devkar, R. V., & Mishra, S. H. (2012). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Tecomella undulata*—A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(3, Suppl), S1918–S1923.
- Khatri, A., Garg, A., & Agrawal, S. S. (2009). Evaluation of hepatoprotective activity of aerial parts of *Tephrosia purpurea* L. and stem bark of *Tecomella undulata*. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(1), 1–5.
- Kumar, S., Sharma, S., Vasudeva, N., & Ranga, V. (2012). In vivo anti-hyperglycemic and antioxidant potentials of ethanolic extract from *Tecomella undulata*. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 4, 1–7.
- Kumawat, R., Sharma, S., & Kumar, S. (2012). An overview for various aspects of multifaceted, health care *Tecomella undulata* Seem. plant. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 69(5), 993–996.
- Laghari, A. Q., Memon, S., Nelofar, A., & Laghari, A. H. (2014). Structurally diverse alkaloids from *Tecomella undulata* G. Don flowers. *Journal of King Saud University – Science*, 26(4), 300–304.
- Madić, V., Petrović, A., Jušković, M., Jugović, D., Djordjević, L., Stojanović, G., & Vasiljević, P. (2021). Polyherbal mixture ameliorates hyperglycemia, hyperlipidemia and histopathological changes of pancreas, kidney and liver in a rat model of type 1 diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 265, 113210.
- Manousi, N., Sarakatsianos, I., & Samanidou, V. (2019). Extraction techniques of phenolic compounds and other bioactive compounds from medicinal and aromatic plants. In *Engineering tools in the beverage industry* (pp. 283–314). Woodhead Publishing.
- Mishra, S. B., Vijayakumar, M., Ojha, S. K., & Verma, A. (2010). Antidiabetic effect of *Jatropha curcas* L. leaves extract in normal and alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 482–487.
- Mohibbe Azam, M., & Ghanim, A. (2000). Flavones from leaves of *Tecomella undulata* (Bignoniaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 28(8), 803–804.
- Parekh, J., & Chanda, S. (2007). In vitro antimicrobial activity and phytochemical analysis of some Indian medicinal plants. *Turkish Journal of Biology*, 31(1), 53–58.
- Ramzani Ghara, A., Ezzati Ghadi, F., Hosseini, S. H., Piacente, S., Cerulli, A., Alizadeh, A., & Mirmahmoudi, R. (2021). Antioxidant and antidiabetic effect of *Capparis decidua* Edgew (Forssk.) extract on liver and pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 8(1), 76–82.

- Rohilla, R., & Garg, M. (2014). Phytochemistry and pharmacology of *Tecomella undulata*. *International Journal of Green Pharmacy*, 8(1), 1–6.
- Rohilla, R., & Garg, M. (2018). Antidiabetic activity of heartwood of *Tecomella undulata* Seem. and histopathology of organs in streptozotocin–nicotinamide induced diabetes mellitus in experimental rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(3), 1077–1085.
- Roohi, T. F., Mehdi, S., Aarfi, S., Krishna, K. L., Pathak, S., Suhail, S. M., & Faizan, S. (2024). Biomarkers and signaling pathways of diabetic nephropathy and peripheral neuropathy: Possible therapeutic intervention of rutin and quercetin. *Diabetology International*, 15(2), 145–169.
- Tegegne, B. A., Adugna, A., Yenet, A., Yihunie Belay, W., Yibeltal, Y., Dagne, A., ... & Zeleke, T. K. (2024). A critical review on diabetes mellitus type 1 and type 2 management approaches: From lifestyle modification to current and novel targets and therapeutic agents. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1440456.
- Tumilaar, S. G., Hardianto, A., Dohi, H., & Kurnia, D. (2024). A comprehensive review of free radicals, oxidative stress, and antioxidants: Overview, clinical applications, global perspectives, future directions, and mechanisms of antioxidant activity of flavonoid compounds. *Journal of Chemistry*, 2024(1), 5594386.
- Valizadeh, M., Beigomi, M., & Fazeli-Nasab, B. (2020). Antibacterial and antibiofilm effects of ethanol and acetone leaf extracts of *Momordica charantia* and *Tecomella undulata* against *Acinetobacter baumannii*. *International Journal of Advance Biological and Biomedical Research*, 8(4), 403–418.
- Wickramasinghe, A. S. D., Attanayake, A. P., Wijesiri, T. W., Peiris, H. H., & Mudduwa, L. K. B. (2024). Pancreatic and hepatic histopathology of high-fat diet-fed streptozotocin-induced Wistar rat model of type 2 diabetes mellitus. *Ceylon Journal of Science*, 53(2), 235–242.
- Yamashita, Y., Jiang, H., Okada, F., Kitakaze, T., Yoshioka, Y., & Ashida, H. (2023). Single oral administration of quercetin glycosides prevented acute hyperglycemia by promoting GLUT4 translocation in skeletal muscles through the activation of AMPK in mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 74(1), 37–45.
- Yu, M. G., Gordin, D., Fu, J., Park, K., Li, Q., & King, G. L. (2024). Protective factors and the pathogenesis of complications in diabetes. *Endocrine Reviews*, 45(2), 227–252.