Summer (2025) 14(53): 1-10
DOI: 10.30473/eab.2025.75656.2006
Received: 1 Sep 2025 Accepted: 2 Sep 2025

Experimental Animal Biology Open Access

ORIGINAL ARTICLE

The effect of *Eclipta prostrata* L. extract on lipid profile, insulin, and glucose transporter 2 in streptozotocin-induced diabetic rats

Shaker Khazia Hoveidi Al-Hamdawi[1], Maryam Rafieirad[2]*, Zahra Shaibani[3]

[1]Department of Biology, Shi.C., Islamic Azad University, Shiraz, Iran.
[2]Department of Biology, Iz.C., Islamic Azad University, Izeh, Iran.
[3]Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran.

Correspondence
Maryam Rafieirad
Email: Maryam.Rafieirad@iau.ac.ir

How to cite
Khazia Hoveidi Al-Hamdawi, Sh., Rafieirad, M., & Shaibani, Z. (2025). The effect of *Eclipta prostrata* L. extract on lipid profile, insulin, and glucose transporter 2 in streptozotocin-induced diabetic rats. *Experimental Animal Biology*, *14*(53), 1-10.

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia and dyslipidemia, with hepatic glucose uptake primarily mediated by the GLUT2 transporter.

Objective: To evaluate the effects of *E. prostrata* extract on lipid profile, insulin levels, and GLUT2 gene expression in diabetic rats.

Methods: Fifty male Wistar rats were randomly assigned to five groups: healthy control, diabetic control, and three experimental groups receiving 50, 100, and 200 mg/kg of the extract for 28 days. Blood samples were collected for glucose and lipid measurements, and hepatic GLUT2 expression was analyzed by PCR. Data were analyzed using ANOVA.

Results: *E. prostrata* extract significantly decreased total cholesterol, triglycerides, LDL, and VLDL, while increasing HDL. GLUT2 gene expression in liver tissue was also modulated.

Conclusion: *E. prostrata* may be effective in diabetes management, likely through activation of cellular signaling pathways and upregulation of glucose transporter genes. Further studies are needed to clarify its precise mechanisms and the clinical potential of its flavonoids.

KEYWORDS

Eclipta prostrata, Lipid profile, Diabetes, GLUT2, Rat.

© 2023, by the author(s). Published by Payame Noor University, Tehran, Iran.
This is an open access article under the CC BY 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

سال چهاردهم، شماره اول، پیاپی پنجاه و سوم، تابستان ۱۴۰۴ (۱-۱۰)

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۱۱

DOI: 10.30473/eab.2025.75656.2006

نشریه علمی

زیست‌شناسی جانوری تجربی

«مقاله پژوهشی»

اثر عصاره مستوره خوابیده (*Eclipta prostrata* L.) بر پروفایل لیپیدی، انسولین و ناقل گلوکز ۲ در موش‌های دیابتی القاشده با استرپتوزوتوسین

شاکر خزیو هویدی الحمداوی[۱]، مریم رفیعی‌راد[۲*]، زهرا شیبانی[۳]

[۱] گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

[۲] گروه زیست‌شناسی، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه، ایران.

[۳] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

نویسنده مسئول:
مریم رفیعی‌راد
رایانامه: Maryam.Rafieirad@iau.ac.ir

چکیده

زمینه: دیابت ملیتوس یک اختلال متابولیکی است که با افزایش قند خون و اختلال در پروفایل لیپیدی همراه است و انتقال گلوکز در کبد بیش‌تر توسط ناقل GLUT2 انجام می‌شود.

هدف: بررسی اثر عصاره گیاه مستوره خوابیده (*E. prostrata*) بر پروفایل لیپیدی، سطح انسولین و بیان ژن GLUT2 در موش‌های دیابتی بود.

روش کار: پنجاه موش نر ویستار به پنج گروه تقسیم شدند؛ کنترل سالم، دیابتی و سه گروه تجربی که دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره دریافت کردند. پس از ۲۸ روز، نمونه‌های خونی برای اندازه‌گیری قند و شاخص‌های لیپیدی جمع‌آوری شد و بیان ژن GLUT2 با PCR بررسی گردید. تحلیل آماری با آزمون ANOVA انجام شد.

یافته‌ها: مصرف عصاره *E. prostrata* به‌طور معناداری کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و VLDL را کاهش و HDL را افزایش داد. هم‌چنین بیان ژن GLUT2 در بافت کبدی تعدیل شد.

نتیجه‌گیری: عصاره مستوره خوابیده می‌تواند در کنترل دیابت مؤثر باشد و احتمالاً از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی و افزایش بیان ژن‌های مرتبط با انتقال گلوکز عمل می‌کند. مطالعات بیش‌تر برای بررسی مکانیسم دقیق و کاربردهای بالینی فلاونوئیدهای گیاه ضروری است.

واژه‌های کلیدی

مستوره خوابیده، پروفایل لیپیدی، دیابت، GLUT2، موش صحرایی.

استناد به این مقاله:

خزیو هویدی الحمداوی، شاکر؛ رفیعی‌راد، مریم و شیبانی، زهرا (۱۴۰۴). اثر عصاره مستوره خوابیده (*Eclipta prostrata* L.) بر پروفایل لیپیدی، انسولین و ناقل گلوکز ۲ در موش‌های دیابتی القاشده با استرپتوزوتوسین . *فصلنامه زیست‌شناسی جانوری تجربی*، ۱۴(۵۳)، ۱-۱۰.

مقدمه

دیابت ملیتوس یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز در سراسر جهان است (Adeyi *et al*., 2012). شیوع دیابت به دلیل تغییرات سبک زندگی و عادات غذایی در حال افزایش است. پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۲۵، میزان ابتلا به دیابت در جهان به حدود ۳۲۰ میلیون نفر برسد. در ایران نیز این روند صعودی است و در حال حاضر حدود ۵/۵ درصد از جمعیت کشور را درگیر کرده است (Zar *et al*., 2016). دیابت یک بیماری مزمن است که با افزایش سطح قند خون و اختلالات متابولیکی ناشی از کمبود انسولین یا کاهش اثر آن شناخته می‌شود. گذار از الگوهای غذایی و سبک زندگی سنتی به الگوهای صنعتی نقش قابل‌توجهی در افزایش شیوع دیابت داشته است .فرایندهای پاتولوژیک متعددی در بروز دیابت دخیل هستند (Velasco-Amador *et al*., 2023/ Dispositivos médicos en pacientes diabéticos y dermatitis de contacto) از جمله تخریب خودایمنی سلول‌های بتای پانکراس که منجر به کمبود انسولین می‌شود تا مکانیسم‌هایی که مقاومت به انسولین ایجاد می‌کنند. در میان بیماران دیابتی، عوارض قلبی- عروقی یکی از نگرانی‌های عمده است و دیس‌لیپیدمی (اختلال در متابولیسم چربی‌ها) به‌عنوان یک عامل شایع در این زمینه مطرح می‌باشد. شایع‌ترین ناهنجاری‌های لیپیدی در افراد دیابتی شامل افزایش سطح تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول (Cho)، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL)، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (VLDL) و کاهش سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) است. کنترل و کاهش عوارض ناشی از دیابت از اهداف مهم تحقیقات در سراسر دنیا به شمار می‌رود. انسولین نقش کلیدی در کاهش سطح گلوکز خون دارد؛ به‌گونه‌ای که با افزایش برداشت گلوکز توسط عضلات اسکلتی و بافت چربی و نیز مهار تولید گلوکز کبدی عمل می‌کند. علاوه بر این، انسولین با سرکوب لیپولیز (تجزیه چربی‌ها)، پروتئولیز (تجزیه پروتئین‌ها) و گلوکونئوژنز (ساخت گلوکز جدید) و در عین حال تحریک سنتز پروتئین و تبدیل گلوکز اضافی به چربی، در تنظیم متابولیسم نقش دارد. ارتباط میان دیابت و انسولین به‌گونه‌ای است که در صورت عدم درمان، دیابت به‌طور چشم‌گیری خطر بروز عوارضی مانند آسیب کلیوی، اختلالات عصبی، بیماری‌های قلبی- عروقی، رتینوپاتی، درد نوروپاتیک و زخم پای دیابتی را افزایش می‌دهد. هایپرگلیسمی مزمن باعث آسیب به عروق و مویرگ‌ها شده و با کاهش گردش خون، در بروز این عوارض نقش دارد (Shah *et al*., 2020). هم‌چنین کاهش بیان ژن‌های آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بیماران دیابتی، سلول‌های بتای پانکراس را در برابر استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیر می‌کند و این امر به‌ویژه در دیابت نوع ۱ منجر به مرگ سلولی می‌شود. گلوکز از طریق ناقلین گلوکز (GLUTs) وارد سلول‌ها می‌شود که در این میان، GLUT2 نقش اساسی در برداشت گلوکز کبدی دارد. در افراد دیابتی، بیان ژن GLUT2 که برای سنتز گلیکوژن ضروری است، طی دوره‌های ناشتا و تغذیه تغییر چندانی نشان نمی‌دهد. با این‌حال، لیبل و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که افزایش سطح گلوکز و لیپید در هپاتوسیت‌ها سبب کاهش بیان GLUT2 می‌شود و این کاهش حتی با تجویز انسولین نیز جبران نمی‌گردد (Gaeini *et al*., 2019). در حال حاضر، داروهای متعددی برای درمان دیابت مورد استفاده قرار می‌گیرند. اگرچه این داروها مؤثر هستند، استفاده از گیاهان دارویی و درمان‌های طبیعی به‌عنوان گزینه‌های جایگزین توجه زیادی را به خود جلب کرده است. گیاهان دارویی حاوی ترکیبات شیمیایی متنوعی هستند که در صورت مصرف متعادل، اغلب عوارض جانبی کم‌تری دارند؛ زیرا اجزای موجود در گیاه می‌توانند اثرات یکدیگر را متعادل یا خنثی کنند (Chahardoli *et al*., 2015). در ایران، گیاهان دارویی ریشه‌ای عمیق در سنت‌ها و فرهنگ بومی دارند و این موضوع زمینه مناسبی برای ادغام آن‌ها در نظام سلامت فراهم کرده است (Amiri *et al*., 2021). گیاه مستوره خوابیده *E. prostrata* از خانواده کاسنیان (Asteraceae) دارای ریشه‌های استوانه‌ای و خاکستری رنگ بوده و گل‌آذین‌های منفرد با گلچه‌های سفید به قطر ۶ تا ۸ میلی‌متر دارد. میوه آن فندقه‌های فشرده با باله‌های باریک است. به‌طور معمول در مناطق گرم و مرطوب استوایی یافت می‌شود. زیستگاه طبیعی آن شامل کناره جاده‌ها، رودخانه‌ها، مزارع و زمین‌های دست‌خورده است و به‌عنوان علف هرز در مزارع برنج، نیشکر و نارگیل نیز مشاهده می‌شود. برداشت این گیاه معمولاً در اوایل پاییز، زمانی که گیاه به بلوغ کامل رسیده و بیش‌ترین غلظت ترکیبات فعال را داراست، انجام می‌گیرد. فرایند استخراج شامل خشک‌کردن گیاه کامل در سایه، آسیاب‌کردن آن به پودر و استفاده از حلال‌هایی مانند اتانول یا متانول برای استخراج ترکیبات فعال است (Mani, 2019).

مستوره خوابیده حاوی ترکیبات فعال زیستی متعددی از جمله ودلولاکتون، دیسمتیل‌ودلولاکتون، استیگماسترول، آلفا-ترتی‌انیل متانول، لوتئولین-۷-O-گلیکوزید، فیتواسترول‌ها و پلی‌پپتیدها است. این ترکیبات خواص دارویی گیاه مانند ضد

اکسیدانی، ضدالتهابی و محرک رشد مو را ایجاد می‌کنند (Feng *et al*., 2019). عصاره برگ *E. prostrata* به‌ویژه به‌خاطر خواص هموستاتیک قوی خود شناخته می‌شود که با تقویت انقباض مویرگی، کاهش خونریزی و کوتاه کردن زمان لخته سازی همراه است. فلاونوئیدهای موجود در این عصاره قادرند سطح لیپیدهای پراکسیده، پروتئین‌های اکسیدشده و رادیکال های آزاد را کاهش داده و متابولیسم سلولی را بهبود بخشند (Poyil *et al*., 2024). با توجه به این ویژگی‌ها، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثرات بالقوه و مکانیسم‌های احتمالی عصاره *E. prostrata* بر پروفایل لیپیدی، سطح انسولین و بیان ژن پروتئین‌های گلوکوژنیک به‌ویژه GLUT2 که در کنترل قند خون نقش دارند، در موش‌های دیابتی القاشده با استرپتوزوتوسین انجام شد.

روش‌شناسی پژوهش

طراحی مطالعه

این مطالعه آزمایشی در آزمایشگاه تحقیقاتی گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایذه انجام شد. در مجموع، ۵۰ موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم مورداستفاده قرار گرفتند. تمامی حیوانات در شرایط کنترل‌شده با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه نوری ۱۲ ساعته روشنایی- تاریکی نگهداری شدند. دسترسی به آب و غذای استاندارد برای حیوانات به‌صورت (نامحدود) فراهم بود. طرح پژوهش در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد با شماره IR.IAU.SHK.REC.1403.392 به ثبت رسید. موش‌ها به‌طور تصادفی به پنج گروه ده‌تایی (n=۱۰) تقسیم شدند:

گروه کنترل: موش‌های سالم بدون هیچ‌گونه تیمار؛

گروه دیابتی: موش‌های دیابتی‌شده با تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) در دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛

گروه دیابتی: موش‌های دیابتی + *E. prostrata* ۵۰ mg/kg که با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره *E. prostrata* به‌صورت گاواژ داخل‌معدی (i.g.) به‌مدت ۲۸ روز تیمار شدند؛

گروه دیابتی: موش‌های دیابتی + E. prostrata100 mg/kg که با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره تیمار شدند.

گروه دیابتی: موش‌های دیابتی + *E. prostrata* ۲۰۰ mg/kg که با ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره تیمار شدند (Shahrbano & Maryam, 2023).

القای دیابت

برای القای دیابت، استرپتوزوتوسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت تزریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. هفتاد و دو ساعت پس از تزریق، نمونه خون از ورید دمی گرفته شد و سطح گلوکز خون با نوار تست قند و دستگاه گلوکومتر GM110 Rightest Bionime (شرکت خسرو مدیسا طب، ایران) اندازه‌گیری گردید. در روز پنجم پس از تزریق STZ، موش‌هایی که سطح گلوکز خون آن‌ها بیش‌تر از ۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند (Shaibani & Rafieirad, 2024).

سنجش غلظت گلوکز، انسولین و پروفایل لیپیدی

بیست‌وچهار ساعت پس از آخرین تجویز عصاره، سطح گلوکز خون مجدداً اندازه‌گیری شد تا کاهش احتمالی تأیید گردد. پس از اطمینان از بیهوشی کامل حیوانات، خون‌گیری قلبی انجام و سرم جدا شده برای آنالیز به آزمایشگاه منتقل گردید و میزان گلوکز با گلوکومتر اندازه‌گیری شد. پروفایل لیپیدی شامل تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL و LDL با استفاده از روش‌های آنزیمی و کیت‌های بیوشیمیایی تجاری (شرکت پارس‌آزمون، ایران) تعیین گردید (Valizadeh & Rafieirad, 2016). سطح انسولین سرم با استفاده از روش الایزا (ELISA) اندازه‌گیری شد. در این روش، انسولین موجود در نمونه به آنتی‌بادی‌های اختصاصی پوشش‌داده‌شده روی میکروپلیت متصل می‌شود. سپس آنتی‌بادی ثانویه متصل به آنزیم (مانند پراکسیداز ترب کوهی) افزوده می‌گردد که به کمپلکس انسولین- آنتی‌بادی متصل می‌شود. با افزودن سوبسترا، واکنش آنزیمی ایجاد شده و تغییر رنگی رخ می‌دهد که با دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری می‌شود. شدت رنگ متناسب با غلظت انسولین نمونه است.

آماده‌سازی عصاره *Eclipta prostrata*

گیاه *E. prostrata* که با نام‌های برهمی کاذب یا مستوره خوابیده نیز شناخته می‌شود، به‌طور گسترده در طب سنتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. فرایند استخراج معمولاً شامل برداشت گیاه در اوایل پاییز، خشک‌کردن کامل در سایه، آسیاب‌کردن به پودر و استفاده از حلال‌هایی نظیر اتانول یا متانول برای استخراج است. عصاره مورد استفاده در این پژوهش به‌صورت پودر قهوه‌ای از شرکت رادین زیست یاخته تهیه شد. نام بین‌المللی مواد آرایشی (INCI) برای این عصاره *E. prostrata* و شماره CAS آن 93165-22-1 می‌باشد (Shahrbano & Maryam, 2023).

تحلیل بیان ژن

برای تعیین میزان mRNA ژن‌های هدف از روش Real-time PCR استفاده شد. این تکنیک امکان اندازه‌گیری دقیق بیان ژن از طریق تکثیر و شناسایی توالی‌های DNA به‌صورت زنده و در زمان واقعی را فراهم می‌کند. در پایان آزمایش، موش‌ها قربانی شدند و بافت‌های کبدی جهت بررسی بیان ژن ناقل GLUT2 جمع‌آوری گردید. آزمایش‌های Real-time RT-PCR به‌صورت سه‌تایی (triplicate) انجام و هرکدام دو بار تکرار شدند.

پرایمرهای اختصاصی با استفاده از نرم‌افزار Primer3 (نسخه ۰,۴,۰) (http://frodo.wi.mit.edu) طراحی شدند. داده‌های حاصل از Real-time RT-PCR با استفاده از فرمول PFAFFL محاسبه گردید (Yonamine *et al*., 2017).

جدول ۱. جفت پرایمرهای ذکرشده، توالی‌های اختصاصی هستند که در واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) برای تکثیر ژن‌های هدف استفاده شدند. جفت پرایمر اول مربوط به ژن GAPDH است که به‌عنوان یک ژن خانگی (housekeeping gene) به‌دلیل بیان پایدار آن، برای نرمال‌سازی داده‌ها به‌کار می‌رود. جفت پرایمر دوم مربوط به ژن GLUT2/Slc2a2 است که پروتئین ناقل گلوکز را کد می‌کند و در متابولیسم گلوکز نقش دارد.

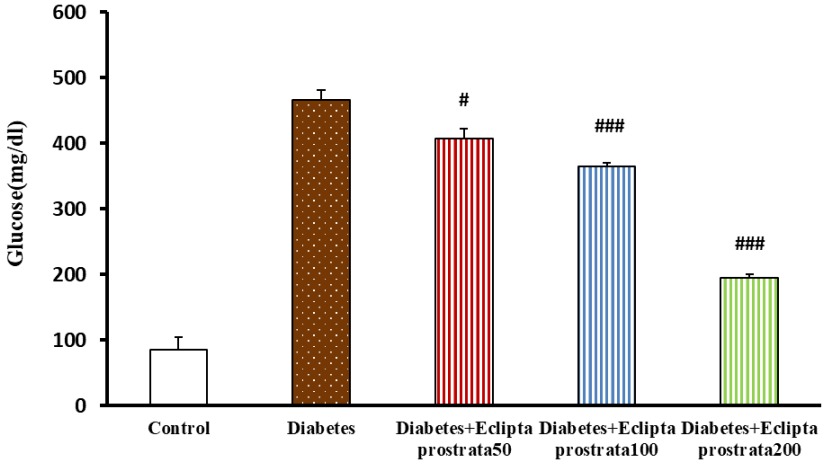
Gene	Primer pair
GAPDH	Forward: 5'-GGAGAAACCTGCCAAGTATG-3' Reverse:5'- GAGTTGCTGTTGAAGTCACA-3'
GLU2/Slc2a2	Forward: 5'-TCGAAGAAGCGTATCAGGACT-3' Reverse:5'-AGGCCAGCAATCTGACTAATAAG-3'

تحلیل آماری

داده‌ها به‌صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین (Mean±SEM) ارائه شدند و با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تحلیل قرار گرفتند. برای مقایسه گروه‌ها از آزمون ANOVA یک‌طرفه استفاده شد. مقدار $p<۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

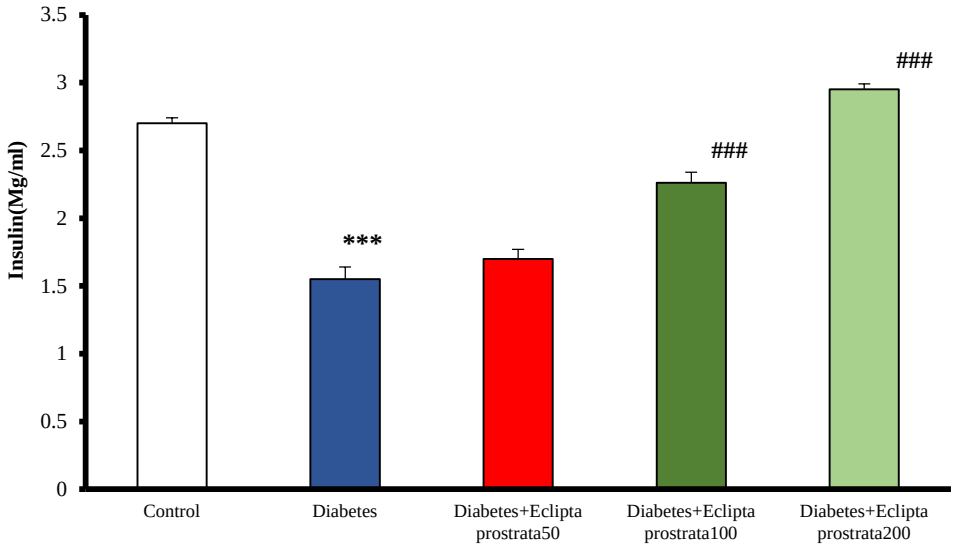
شکل (۱) نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار سطح گلوکز خون در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل است ($p<۰/۰۰۱$). تجویز خوراکی عصاره *E. prostrata* در دوزهای ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($p<۰/۰۵$)، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($p<۰/۰۰۱$) و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($p<۰/۰۰۱$) سبب کاهش قابل‌توجه سطح گلوکز خون نسبت به گروه دیابتی شد. شکل (۲) نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار سطح انسولین سرم در موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل است ($p<۰/۰۰۱$). تجویز خوراکی عصاره *E. prostrata* در دوزهای ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌مدت ۲۸ روز، منجر به افزایش معنی‌دار سطح انسولین در مقایسه با گروه دیابتی شد ($p<۰/۰۰۱$ برای هر دو دوز). در موش‌های دیابتی تیمارشده با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تفاوت معنی‌داری در سطح انسولین سرم در مقایسه با گروه دیابتی مشاهده نشد.



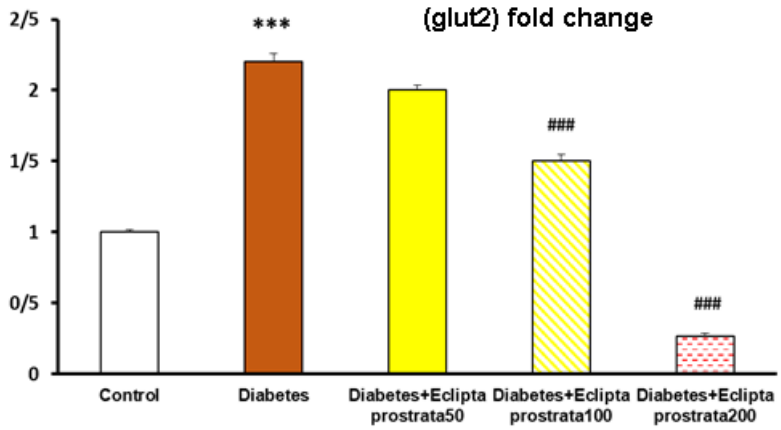
شکل ۱. اثر عصاره *E. prostrata* بر سطح گلوکز خون در موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه‌های تیمارشده و گروه کنترل. ستاره (*) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل است. علامت (#) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی است. تحلیل آماری با آزمون ANOVA یک‌طرفه انجام شد (n=۱۰) سطوح معنی‌داری به این صورت مشخص شده‌اند:

$p<0.05$#، $p<0.01$##، $p<0.001$### برای مقایسه با گروه دیابتی

$p<0.05$*، $p<0.01$**، $p<0.001$***برای مقایسه با گروه کنترل



شکل ۲. اثر عصاره *E. prostrata* بر سطح انسولین سرم در موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه‌های تیمارشده و گروه کنترل. ستاره (*) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل است. علامت (#) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی می‌باشد. تحلیل آماری با آزمون ANOVA یک‌طرفه انجام شد (n=۱۰). سطوح معنی‌داری به این صورت مشخص شده‌اند:
#p<0.05، ##p<0.01، ###p<0.001برای مقایسه با گروه دیابتی
*p<0.05، **p<0.01، ***p<0.001برای مقایسه با گروه کنترل



شکل ۳. اثر عصاره *E. prostrata* بر تغییرات نسبی بیان ژن GLUT2 در کبد موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه‌های تیمارشده و گروه کنترل. ستاره (*) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل است و علامت (#) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی.
تحلیل آماری با آزمون ANOVA یک‌طرفه انجام شد (n=۱۰). سطوح معنی‌داری به این صورت مشخص شده‌اند:
#p<0.05، ##p<0.01، ###p<0.001برای مقایسه با گروه دیابتی
*p<0.05، **p<0.01، ***p<0.001برای مقایسه با گروه کنترل

تحلیل داده‌ها نشان داد که تغییرات بیان ژنGLUT2 بین گروه‌ها معنی‌دار بود. در گروه دیابتی، بیان GLUT2 نسبت به گروه کنترل به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافته بود (p<۰/۰۰۱). تجویز خوراکی عصاره *E. prostrata* در دوزهای ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌مدت ۲۸ روز، باعث کاهش معنی‌دار تغییرات بیان GLUT2 در بافت کبدی در مقایسه با گروه دیابتی شد (p<۰/۰۰۱ برای هر دو دوز). دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیش‌ترین کاهش در تغییرات بیان GLUT2 را نشان داد. در گروه دیابتی تیمارشده با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تفاوت معنی‌داری در تغییرات بیان GLUT2 نسبت به گروه دیابتی بدون درمان مشاهده نشد (شکل ۳).

جدول ۲. اثر عصاره *E. prostrata* بر پروفایل لیپیدی در موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه‌های تیمارشده و کنترل

پارامتر (mg/dL)	کنترل	دیابتی	دیابت+ *E. prostrata* 50	دیابت+ *E. prostrata* 100	دیابت+ *E. prostrata* 200
تری‌گلیسرید	79±6/18	151±9/6***	1181/5±##	109±2###	92±5/1###
کلسترول تام	83±1/22	168±12/4***	149±2/66	103±7/4###	94±1/46###
LDL	21±3/8	43±3/4***	39±3/7###	25±1/3##	22±1/21###
VLDL	17±1	33±2***	23±0/2###	20±0/4###	18±0/7###
HDL	48±3/2	21±1/6***	33±1/2##	34±1###	32±2##

ستاره (*) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل است.
علامت (#) نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی است.
تحلیل آماری با آزمون ANOVA یک‌طرفه انجام شد (n=۱۰).
p<0.05#، p<0.01##، p<0.001### برای مقایسه با گروه دیابتی.
p<0.05*، p<0.01**، p<0.001***برای مقایسه با گروه کنترل.

تحلیل داده‌ها نشان داد که در گروه دیابتی، سطح تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL و VLDL به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت (p<۰/۰۰۱) و در مقابل سطح HDL به‌طور قابل‌توجهی کاهش داشت (p<۰/۰۰۱). تجویز خوراکی عصاره *E. prostrata* در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به کاهش معنی‌دار سطح تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL و VLDL و افزایش سطح HDL در موش‌های دیابتی شد. بیش‌ترین اثر در کاهش چربی‌ها و افزایش HDL در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده گردید (p<۰/۰۰۱). در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تغییرات نسبت به گروه دیابتی نیز مشاهده شد اما کم‌تر از دوزهای بالاتر بود. این نتایج نشان می‌دهد که عصاره *E. prostrata* می‌تواند به‌طور موثری دیس‌لیپیدمی ناشی از دیابت را تعدیل کند و پروفایل لیپیدی را به سمت مقادیر طبیعی نزدیک نماید (جدول ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

دیابت یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیک جهان است که بر اثر برهم‌خوردن تعادل انرژی و متابولیسم گلوکز و لیپید ایجاد می‌شود (Cazzo *et al*., 2018). در این مطالعه، القای دیابت باعث افزایش معنی‌دار گلوکز خون در موش‌ها شد، درحالی‌که تجویز عصاره‌ی مستوره خوابیده موجب کاهش چشم‌گیر آن و افزایش سطح انسولین سرم نسبت به گروه دیابتی گردید. استرس اکسیداتیو که ناشی از عدم تعادل میان رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌هاست، از عوامل اصلی عوارض دیابت محسوب می‌شود (Maritim *et al*., 2003; Asmat *et al*., 2016). فلاونوئیدها با خواص آنتی‌اکسیدانی خود نقش محافظتی در برابر دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی دارند و می‌توانند با مهار آنزیم آلدوز ردوکتاز و افزایش جذب گلوکز در عضلات، به تنظیم قند خون کمک کنند (Yang & Kang, 2018; Sok Yen *et al*., 2021). بنابراین، اثرات هیپوگلیسمیک مشاهده‌شده احتمالاً به ترکیبات فلاونوئیدی عصاره مستوره خوابیده مربوط است (Al- Ishaq *et al*., 2019). در این پژوهش، افزایش سطح تری‌گلیسرید و کلسترول در موش‌های دیابتی القاشده با STZ مشاهده شد، مشابه یافته‌های پیشین (Valizadeh & Rafieirad, 2016) مصرف عصاره مستوره خوابیده باعث کاهش معنی‌دار کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL و VLDL و افزایش HDL شد. هیپرلیپیدمی یکی از عوارض شایع دیابت است و با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط می‌باشد (Kumar *et al*., 2022). نتایج مشابهی در مطالعات استفاده از گیاه چویل (Akcilar *et al*., 2016) و ترکیب آلفا-پینن (Maryam *et al*., 2022) گزارش شده است. این یافته‌ها همگی نشان‌دهنده اثرات آنتی‌اکسیدانی و بهبوددهنده متابولیسم چربی و قند توسط عصاره مستوره خوابیده هستند.

GLUT2 یکی از انتقال‌دهنده‌های گلوکز با وابستگی نسبتاً کم به گلوکز است که تحت شرایط فیزیولوژیک، گلوکز را به داخل سلول‌ها منتقل کرده و تعادل آن را در دو سوی غشا برقرار می‌کند (Sun *et al*., 2023). کبد نقش کلیدی در جذب مواد مغذی و تنظیم سطح گلوکز خون دارد، به‌ویژه در بیماران دیابتی (Dimitriadis *et al*., 2021) با وجود ظرفیت بالای GLUT2 در انتقال گلوکز، تمایل اتصال آن کم‌تر از سایر ایزوفرم‌هاست، که از افت قند خون جلوگیری می‌کند (Sun *et al*., 2023). ژن Slc2a2 (GLUT2) که پروتئین‌های غشایی را رمزگذاری می‌کند، در پاسخ به غلظت گلوکز به‌صورت وابسته به دوز بیان می‌شود (Dihingia *et al*., 2018). در این مطالعه، بیان ژن GLUT2 در کبد برای بررسی اثر دیابت ارزیابی شد. نتایج نشان داد بیان GLUT2 در گروه دیابتی به‌طور معنی‌داری افزایش یافته و تجویز عصاره گیاه مستوره خوابیده به‌مدت ۲۸ روز باعث کاهش معنی‌دار آن شد. دیابت القاشده با استرپتوزتوسین موجب افزایش بیان mRNA GLUT2 در کبد می‌شود (Antoine *et al*., 1997) و عصاره‌های گیاهی می‌توانند این افزایش را تعدیل کرده و مصرف بیش از حد گلوکز را کاهش دهند. هم‌چنین، افزایش بیان GLUT2 با کاهش سطح انسولین و افزایش گلوکز پلاسمایی مرتبط است (Freitas *et al*., 2005). یافته‌ها نشان می‌دهد که عصاره‌های گیاهی حاوی فلاونوئید مانند مستوره خوابیده قادر به کاهش گلوکز خون و اثرات مخرب دیابت هستند. سمیت استرپتوزتوسین نیز وابسته به بیان GLUT2 در سلول‌های بتا است (Hosokawa *et al*., 2001). در دیابت، اختلال

متابولیسم گلوکز و لیپید با تغییر بیان ژن‌های جذب گلوکز همراه است و GLUT2 در این فرایند نقش حیاتی دارد (Okamoto *et al*., 2002; Hosokawa *et al*., 2001). افزایش بیان GLUT2 در کبد در شرایط دیابتی ممکن است پاسخی به افزایش گلوکز خون و عاملی برای تولید بیش‌تر گلیکوژن باشد، درحالی‌که در سلول‌های بتا، GLUT2 به‌عنوان حسگر گلوکز و تنظیم‌کننده ترشح انسولین عمل می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که در شرایط دیابتی، بیان GLUT2 در سلول‌های بتا کاهش می‌یابد، که این امر موجب کاهش جذب گلوکز و در نتیجه کاهش ترشح انسولین می‌شود (Okamoto *et al*., 2002). هم‌چنین، کاهش بیان GLUT2 با کاهش جذب گلوکز و تولید ATP در سلول‌های بتا مرتبط است. در مجموع، تغییرات بیان GLUT2 در بافت‌های مختلف می‌تواند اثرات چشم‌گیری بر متابولیسم گلوکز و عملکرد انسولین داشته باشد (Low *et al*., 2021) و درک این تغییرات به توسعه راه‌کارهای درمانی جدید برای دیابت کمک می‌کند. Chunudom *et al*. (2020) گزارش کردند که عصاره آبی *Tithonia diversifolia* از بروز دیابت القاشده با آلوکسان در موش‌ها جلوگیری می‌کند و این اثر از طریق تنظیم بیان GLUT2 رخ می‌دهد. موش‌های دیابتی تیمارشده با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره TdF و نیز گلی‌بن‌کلامید (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) کاهش معنی‌دار قند خون و افزایش سطح انسولین را نشان دادند. این تغییرات با افزایش بیان mRNA کبدی و پروتئین GLUT2 همراه بود و نشان داد که *T. diversifolia* می‌تواند به‌عنوان مکمل مؤثر در مدیریت دیابت از طریق مسیر GLUT2 عمل کند (Chunudom *et al*., 2020). علاوه بر این، مطالعات اخیر نقش تنظیمی انتقال‌دهنده‌های گلوکز و مسیرهای سیگنال‌دهی وابسته را در کنترل دیابت برجسته کرده‌اند. به‌عنوان نمونه، پژوهش روی پاپایا (*Carica papaya*) نشان داده است که این گیاه با تنظیم مسیر IRS-2/PI3K/SREBP1c/GLUT2 در مدل دیابت القاشده با رژیم پرچرب و STZ، کنترل گلوکز خون را بهبود می‌بخشد، این اثر از طریق تقویت گلیکولیز و مهار گلوکونئوژنز حاصل می‌شود (Roy *et al*., 2023). به‌طور مشابه، رزوراترول در موش‌های دیابتی تحت درمان با انسولین موجب بهبود کنترل قند خون شده است. این ترکیب با کاهش بیان ژن‌های Slc2a2/GLUT2، Pck1 و G6pc در کبد، تولید و آزادسازی گلوکز را مهار می‌کند و با افزایش محتوای SIRT1 در هسته سلولی، بیان ژن‌های متابولیکی را تنظیم می‌نماید (Yonamine *et al*., 2016). در زمینه انتقال گلوکز کلیوی، مطالعه‌ای نشان داد که در مدل دیابت، انتقال تسهیل‌شده گلوکز در غشای مرزی برس کلیوی (BBM) بیش‌تر توسط ایزوفرم GLUT2 انجام می‌شود و بیان آن به سطح گلوکز خون وابسته است. بنابراین، GLUT2 نقش کلیدی در بازجذب گلوکز طی هیپرگلیسمی دارد (Marks *et al*., 2003). هم‌چنین افزایش بیان GLUT2 در BBM روده‌ای در دیابت، موجب جذب بیش‌تر گلوکز می‌شود، درحالی‌که ناشتایی شبانه این بیان را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، مشخص شده است که هیپرگلیسمی (نه هیپرانسولینمی) عامل اصلی افزایش بیان mRNA GLUT2 در کبد موش‌های دیابتی است (Yamamoto *et al*., 1991). در مطالعه‌ای دیگر، افزایش گلوکز و کاهش انسولین پلاسمایی با کاهش بیان IRS2، Akt و GLUT2 در کبد همراه بود، اما تیمار با Myrtanol این شاخص‌ها را بهبود بخشید و اهمیت انتقال‌دهنده‌های گلوکز را در بهبود متابولیسم گلوکز نشان داد (Rathinam & Pari, 2016). به‌طور کلی، یافته‌ها بر تعامل پیچیده انتقال‌دهنده‌های گلوکز در بافت‌های مختلف تأکید دارند. عصاره گیاه مستوره خوابیده توانایی قابل‌توجهی در کاهش قند خون، بهبود پروفایل لیپیدی، افزایش سطح انسولین سرم و تعدیل بیان ژن GLUT2 در کبد موش‌های دیابتی نشان داد. این اثرات وابسته به دوز بوده و دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیش‌ترین تأثیر را داشتند. نتایج حاکی از آن است که عصاره مستوره خوابیده می‌تواند درمان مکمل مؤثری برای مدیریت دیابت و پیشگیری از عوارض متابولیک باشد. با این‌حال، برای درک بهتر مکانیسم‌های عمل آن، شناسایی متابولیت‌های فعال زیستی (فلاونوئیدها، آلکالوئیدها، کومارین‌ها و فنول‌ها) با روش‌های پیشرفته مانند HPLC یا GC-MS و بررسی بیان ژن GLUT2 در گروه‌های تیمارشده با عصاره و متفورمین پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ایذه، برای حمایت‌هایشان در انجام این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌گردد. این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد جناب آقای شاکر خزیو هوداوی است. پروتکل پژوهشی براساس منشور اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد با کد IR.IAU.SHK.REC.1403.392، تصویب شده است. حمایت مالی این پروژه توسط خود دانشجو تأمین شده است.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان وجود ندارد.

References

Adeyi, A. O., Idowu, B. A., Mafiana, C. F., Oluwalana, S. A., Ajayi, O. L., & Akinloye, O. A. (2012). Rat model of food-induced non-obese-type 2 diabetes mellitus: comparative pathophysiology and histopathology. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, *4*(1), 51-58.

Akcilar, R., Kocak, F. E., Simsek, H., Akcilar, A., Bayat, Z., Ece, E., & Kokdasgil, H. (2016). Antidiabetic and hypolipidemic effects of adropinin streoptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Bratisl Lek Listy*, *117*(2), 100-105. https://doi.org/4941.10/bll_2016_020

Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., & Büsselberg, D. (2019). Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms and Effects to Improve Blood Sugar Levels. *Biomolecules*, *9*(9). https://doi.org/10.3390/biom9090430

Amiri, M. S., Yazdi, M. E. T., & Rahnama, M. (2021). Medicinal plants and phytotherapy in Iran: Glorious history, current status and future prospects. *Plant Science Today*, *8*(1), 95-111. https://doi.org/10.14719/pst.2021.8.1.926

Antoine, B., Lefrançois-Martinez, A. M., Le Guillou, G., Leturque, A., Vandewalle, A., & Kahn, A. (1997). Role of the GLUT 2 glucose transporter in the response of the L-type pyruvate kinase gene to glucose in liver-derived cells. *J Biol Chem*, *272*(29), 17937-17943. https//:doi.org/10.1074/jbc.272.29.17937

Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *24*(5), 547-553. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013

Cazzo, E., Jimenez, L. S., Gestic, M. A., Utrini, M. P., Chaim, F. H. M., Chaim, F. D. M., Pareja, J. C., & Chaim, E. A. (2018). Type 2 Diabetes Mellitus and Simple Glucose Metabolism Parameters may Reliably Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease Features. *Obes Surg*. 28(1), 187-194. https://doi.org/10.1007/s11695-017-2829-9

Chahardoli, M., Mahmoodi, M., Hajizadeh, M. R., Khoramdel Azad, H., Khoshdel, A. R., & Mirzaei, M. R. (2015). Effect of Aloe Vera Hydroalcoholic Extract on Blood Glucose, Serum Insulin and the Key Enzymes in Metabolic Pathways of Glycolysis and Gluconeogenesis in Hepatocytes of Type 1 Diabetic Rats [Research]. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, *13*(8), 669-682 .

Chunudom, L., Thongsom, M., Karim, N., Rahman, M. A., Rana, M. N., & Tangpong, J. (2020). Tithonia diversifolia aqueous fraction plays a protective role against alloxan-induced diabetic mice via modulating GLUT2 expression. *South African Journal of Botany*, *133*, 118-123. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sajb.202007.07

Dihingia, A., Ozah, D., Ghosh, S., Sarkar, A., Baruah, P. K., Kalita, J., Sil, P. C., & Manna, P. (2018). Vitamin K1 inversely correlates with glycemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes (T2D) and positively regulates SIRT1/AMPK pathway of glucose metabolism in liver of T2D mice and hepatocytes cultured in high glucose. *J Nutr Biochem*, *52*, 103-114. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.09.022

Dimitriadis, G. D., Maratou, E., Kountouri, A., Board, M., & Lambadiari, V. (2021). Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients*, *13*(1). https://doi.org/10.3390/nu13010159

Feng, L., Zhai, Y. Y., Xu, J., Yao, W. F., Cao, Y. D., Cheng, F. F., Bao, B. H., & Zhang, L. (2019). A review on traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Eclipta prostrata* (L.). *J Ethnopharmacol*, *245*, 112109. https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112109

Freitas, H. S., Schaan, B. D., Seraphim, P. M., Nunes, M. T., & Machado, U. F. (2005). Acute and short-term insulin-induced molecular adaptations of GLUT2 gene expression in the renal cortex of diabetic rats. *Mol Cell Endocrinol*, *237*(1-2), 49-57. https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.03.005

Gaeini ,A., Ramezani, N., & Shafiei Neek, L. (2019). Changes of LXR α, GLUT2 genes expression in liver and insulin resistance after aerobic training in type 2 diabetic rats. *Metabolism and Exercise*, *9*(1), 1-13. https://doi.org/10.22124/jme.2020.4352

Hosokawa, M., Dolci, W., & Thorens, B. (2001). Differential Sensitivity of GLUT1- and GLUT2-Expressing β Cells to Streptozotocin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *289*(5), 1114-1117. https://doi.org/https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.6145

Kumar, S., Kumari, B., Kaushik, A., Banerjee, A., Mahto, M., & Bansal, A. (2022). Relation Between HbA1c and Lipid Profile Among Prediabetics, Diabetics, and Non-diabetics: A Hospital-Based Cross-Sectional Analysis. *Cureus*, *14*(12), e32909. https://doi.org/10.775/9cureus.32909

Low, B. S. J., Lim, C. S., Ding, S. S. L., Tan, Y. S., Ng, N. H. J., Krishnan, V. G., Ang, S. F., Neo, C. W. Y., Verma, C. S., Hoon, S., Lim, S. C., Tai, E. S., & Teo, A. K. K. (2021). Decreased GLUT2 and glucose uptake contribute to insulin secretion defects in MODY3/HNF1A hiPSC-derived mutant β cells. *Nature Communications*, *12*(1), 3133. https://doi.org/10.1038/s41467-021-22843-4

Maritim, A. C., Sanders, R. A., & Watkins, J. B. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants :a review. *J Biochem Mol Toxicol*, *17*(1), 24-38. https://doi.org/10.1002/jbt.10058

Marks, J., Carvou, N. J., Debnam, E. S., Srai, S. K., & Unwin, R. J. (2003). Diabetes increases facilitative glucose uptake and GLUT2 expression at the rat proximal tubule brush border membrane. *J Physiol*, *553*(Pt 1), 137-145. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.046268

Maryam, R., Abdolhassan, D., & Samira, G. (2022). Evaluation of the Effect of Alpha-pinene on Blood Glucose and Lipid Profiles, in Diabetic Rats. *Journal of Animal Biology*, *14*(3), 171-180 .

Okamoto, Y., Tanaka, S., & Haga, Y. (2002). Enhanced GLUT2 gene expression in an oleic acid-induced in vitro fatty liver model. *Hepatol Res*, *23*(2), 138-144. https://doi.org/10.1016/s1386-6346(01)00172-3

Poyil, M. M., Alsharif, M. H. K., El-Bidawy, M. H., Bin Dayel, S., Khan, M. S., Omar, Z. M. M., Mohamed, A. A., Fayyad, R. M., Alarabi, T. G. M., Khairy, H. A., Bahakim, N. O., Samhan, M. A., & El-Lateef, A. (2024). Anti-Inflammatory Potential and Synergic Activities of *Eclipta prostrata* (L.) Leaf-Derived Ointment Formulation in Combination with the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Diclofenac in Suppressing Atopic Dermatitis (AD). *Life (Basel)*, *15*(1). https://doi.org/10.3390/life15010035

Rathinam, A., & Pari, L. (2016). Myrtenal ameliorates hyperglycemia by enhancing GLUT2 through Akt in the skeletal muscle and liver of diabetic rats. *Chem Biol Interact*, *256*, 161-166. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.07.009

Roy, J. R., Janaki, C. S., Jayaraman, S., Veeraraghavan, V. P., Periyasamy, V., Balaji, T., Vijayamalathi, M., Bhuvaneswari, P., & Swetha, P. (2023). Hypoglycemic Potential of Carica papaya in Liver Is Mediated through IRS-2/PI3K/SREBP-1c/GLUT2 Signaling in High-Fat-Diet-Induced Type-2 Diabetic Male Rats. *Toxics*, *11*(3). https://doi.org/10.3390/toxics11030240

Shah, N. P., Wang, Q., Wolski, K. E., Cho, L., McErlean, E., Ruotolo, G., Weerakkody, G., Riesmeyer, J. S., Nicholls, S. J., Lincoff, A. M., Nissen, S. E., & Menon, V. (2020). The Role of Lipoprotein (a (as a Marker of Residual Risk in Patients With Diabetes and Established Cardiovascular Disease on Optimal Medical Therapy: Post Hoc Analysis of ACCELERATE. *Diabetes Care*, *43*(2), e22-e24. https://doi.org/10.2337/dc19-1117

Shahrbano, A., & Maryam, R. (2023). Investigating the effect of Eclipta prostrata hydroalcoholic extract on motor activity, avoidance memory and oxidative stress in an animal model of Parkinson's disease in adult male rats. *Journal of Plasma and Biomarkers*, *16*(3), 1-18 .

Shaibani, Z & ,.Rafieirad, M. (2024). Protective Effect of Oleuropein on Memory Impairment and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetes Rats via Modulation of NF-kB and Nrf-2 Pathways [Research]. *Journal of Advanced Biomedical Sciences*, *14*(2), 115-127. https//:doi.org/10.18502/jabs.v14i2.15756

Sok Yen, F., Shu Qin, C., Tan Shi Xuan, S., Jia Ying, P., Yi Le, H., Darmarajan, T., Gunasekaran, B., & Salvamani, S. (2021). Hypoglycemic Effects of Plant Flavonoids: A Review. *Evid Based Complement Alternat Med*, *2021*, 2057333. https://doi.org/10.1155/2021/2057333

Sun, B., Chen, H., Xue, J., Li, P., & Fu, X. (2023). The role of GLUT2 in glucose metabolism in multiple organs and tissues. *Mol Biol Rep*, *50*(8), 6963–6974. https://doi.org/10.1007/s11033-023-08535-w

Valizadeh, Z., & Rafieirad, M. (2016). Effects of Hydro-Alcoholic Leaf Extract of Kardeh (Biarum Bovei Blume) on the Blood Glucose and Lipid Peroxidation in Cerebral Tissues and Lipid Profile in Streptozotocin Induced Diabetic Rats [Research]. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*, *8*(1), 16-23 .

Velasco-Amador, J. P., Prados-Carmona, Á., & Navarro-Triviño, F. J. (2023). Medical Devices in Patients With Diabetes and Contact Dermatitis. *Actas Dermosifiliogr*. https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.10.011 (Original work published Dispositivos médicos en pacientes diabéticos y dermatitis de contacto).

Yamamoto, T., Fukumoto, H., Koh, G., Yano, H., Yasuda, K., Masuda, K., Ikeda, H., Imura, H., & Seino, Y. (1991). Liver and muscle-fat type glucose transporter gene expression in obese and diabetic rats. *Biochem Biophys Res Commun*, *175*(3), 995–1002. https://doi.org/10.1016/0006-291x(91)91663-w

Yang, D. K., & Kang, H. S. (2018). Anti-Diabetic Effect of Cotreatment with Quercetin and Resveratrol in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biomol Ther (Seoul)*, *26*(2), 130–138. https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.254

Yonamine, C. Y., Pinheiro-Machado, E., Michalani, M. L., Alves-Wagner, A. B., Esteves, J. V., Freitas, H. S., & Machado, U. F. (2017). Resveratrol Improves Glycemic Control in Type 2 Diabetic Obese Mice by Regulating Glucose Transporter Expression in Skeletal Muscle and Liver. *Molecules*, *22*(7). https://doi.org/10.3390/molecules22071180

Yonamine, C. Y., Pinheiro-Machado, E., Michalani, M. L., Freitas, H. S., Okamoto, M. M., Corrêa-Giannella, M. L., & Machado, U. F. (2016). Resveratrol improves glycemic control in insulin-treated diabetic rats: participation of the hepatic territory. *Nutrition & Metabolism*, *13*(1), 44. https://doi.org/10.1186/s12986-016-0103-0

Zar, A., Hoseini, A., Ahmadi, F., & Rezaei, M. (2016). Effects of Ginger together with Swimming Training on Blood Fat Profiles in Adult Diabetic Rats with Streptozotocin [Research]. *Iranian Journal of Nutrition Sciences and Food Technology*, *11*(2), 65-74.