

اثر گشادکنندگی بخش هوایی فراسیون سفید در آئورت سینه‌ای موش صحرایی دیابتی نر

دکتر مهرداد روغنی^۱ دکتر توراندخت بلوچ‌نژاد مجرد^۲ دکتر فرشاد روغنی دهکردی^۳ دکتر محسن خلیلی^۱
^۱ استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه شاهد، ^۲ دانشجویار گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران ^۳ استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

مجله پزشکی هرمزگان سال دهم شماره دوم تابستان ۸۵ صفحات ۱۳۶-۱۳۱

چکیده

مقدمه: با توجه به افزایش روزافزون بروز آترواسکلروز و بیماریهای قلبی - عروقی در دیابت قندی و نقش اختلال در پاسخ گشادشدگی عروقی در بروز این مشکلات، در این بررسی اثر مصرف خوراکی بخش هوایی فراسیون سفید (*Marrubium Vulgare*) به مدت دو ماه بر پاسخگویی گشادشدگی آئورت ایزوله در مدل تجربی دیابت قندی در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: در این مطالعه تجربی، موشهای صحرایی نر از نژاد ویستار به تعداد ۳۲ بطور کاملاً تصادفی به چهار گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با فراسیون دیابتی و دیابتی تحت درمان با فراسیون تقسیم‌بندی شدند. برای دیابتی شدن موشها از داروی استرپتوزوتوسین به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بطور داخل صفاقی استفاده شد. دو گروه تحت تیمار با فراسیون نیز پودر این گیاه مخلوط شده با غذای استاندارد موش را با یک نسبت وزنی ۱/۱۵ دریافت نمودند. پس از گذشت دو ماه پاسخ گشادشدگی به استیل کولین در حلقه‌های آئورت سینه‌ای پیش منقبض شده با کلروز پتاسیم و نور آدرنالین با استفاده از بساط بافت ایزوله مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی افزایش معنی‌داری را در هفته‌های چهارم و هشتم در مقایسه با هفته قبل از آزمایش داشت ($P < 0.001$)، در حالی که میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی با فراسیون کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه دیابتی نشان نداد. بعلاوه پاسخ رفع انقباضی در گروه دیابتی تحت درمان با فراسیون به استیل کولین در مورد حلقه‌های پیش منقبض شده با کلروز پتاسیم ($P < 0.05$) و نورآدرنالین ($P < 0.05$) بطور معنی‌دار بیشتر از گروه دیابتی درمان نشده بود. هیچ گونه تغییر معنی‌دار در پاسخ رفع انقباضی در گروه کنترل تحت تیمار در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: بطور خلاصه می‌توان گفت که مصرف خوراکی فراسیون به مدت ۲ ماه در بهبود پاسخ گشادشدگی سیستم عروقی و احتمالاً در جلوگیری از بروز هیپرتانسیون در موشهای صحرایی دیابتی مؤثر می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: آئورت - دیابت قندی - اتساع عروق - موش صحرایی

نویسنده مسئول:
دکتر مهرداد روغنی
گروه فیزیولوژی - دانشگاه شاهد
تهران - ایران
تلفن: ۸۹۶۶۷۹۲ ۲۱ ۹۸۰۹
پست الکترونیکی:
mehjour@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۴/۶/۱۵ اصلاح نهایی: ۸۴/۹/۱۹ پذیرش مقاله: ۸۵/۴/۱۴

مقدمه: در آینده افزایش خواهد یافت (۱). کمبود یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری، با عوارض متابولیکی حاد و مزمن و عوارض نامطلوب دیگر در درازمدت نظیر رتینوپاتی، گرفتاری عروقی، نوروپاتی، ضایعات پوستی،

بیماری دیابت قندی یکی از شایعترین بیماریهای سیستم غدد درون‌ریز بدن محسوب می‌شود که بر اساس پیش بینی بعمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی

و اختلالات سیستم قلب و گردش خون همراه می‌باشد (۲). در بیماری دیابت قندی عوامل مختلف شامل افزایش تشکیل رادیکالهای آزاد اکسیژن بعلت افزایش سطح گلوکز خون و تشدید پراکسیداسیون لیپیدی موجب افزایش بروز آترواسکلروز و بیماریهای قلبی-عروقی می‌گردد. هدف اصلی که از روشهای درمانی دیابت قندی تعقیب می‌شود برقراری حالت نرموگلیسمی و جلوگیری از و یا به تعویق انداختن ظهور عوارض آن می‌باشد. با توجه به افزایش دانش بشری در مورد هتروژنیته این بیماری، نیاز برای یافتن ترکیبات مؤثر با حداقل عوارض جانبی در درمان دیابت و اختلالات ناشی از آن شدیداً احساس می‌گردد (۳). گیاهان دارویی و مشتقات آنها اگر چه از دیر باز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده اند، ولی در مورد اثر بخشی قطعی بسیاری از آنها تا کنون شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نمی‌شود (۴). از این نظر برای فراسیون سفید (MV) و اثرات سودمند آن شواهد متعدد یافت می‌شود. فراسیون سفید که به نامهای محلی گندناهی کوهی سفید یا خانک نیز شناخته می‌شود گیاهی علفی، پایا، پربرگ، دارای اعضاء هوایی پوشیده از کرکهای پنبه ای به رنگ خاکستری سفید می‌باشد و از نظر طبی بخش برگ و سرشاخه های آن کاربرد دارد. در خصوص این گیاه معلوم شده است که تجویز آن به صورت مکمل به افراد مبتلا به دیابت نوع II موجب بروز اثر هیپوگلیسمیک بارز شده و سطح کلسترول و تری گلیسیرید سرم را کاهش می‌دهد و یک اثر سودمند بر متابولیسم کربوهیدرات و لیپیدها اعمال می‌کند. (۵). بعلاوه، فراسیون سفید و گیاهان مشابه دارای درصد بالایی از ترکیبات حفاظت کننده و آنتی اکسیدانت نظیر فلاونوئیدها می‌باشند که این خود در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از اثر رادیکالهای آزاد اکسیژن که در حالت دیابت قندی بعلت افزایش سطح گلوکز خون اتفاق می‌افتد مؤثر خواهد بود (۶). همچنین Sahpaz و همکاران مشخص نمودند که استرهای فنیل پروپانوئید مستخرج از فراسیون سفید دارای خاصیت ضدالتهابی از طریق مهار آنزیم

سیکلواکسیژناز می‌باشد (۷). از طرف دیگر، اثر هیپوتانسیو این گیاه در مدل تجربی هیپرتانسیون و اثرات برطرف کننده بی‌اشتهایی، ضدسرفه و کاربرد آن در درمان برونشیت حاد و سوءهضم مورد تأیید قرار گرفته است (۸). از نظر سم‌شناسی نیز عارضه خاصی بر اثر مصرف درازمدت این گیاه گزارش نشده است، هر چند که مصرف بیش از حد آن می‌تواند آریتمی خفیف تا متوسط قلبی را همراه داشته باشد (۶). بنابراین در این تحقیق اثر مصرف خوراکی و درازمدت فراسیون سفید به مدت ۲ ماه بر پاسخگویی رفع انقباضی آئورت ایزوله در مدل تجربی دیابت قندی در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار:

در این تحقیق از موش های صحرایی نر سفید نژاد ویستار به تعداد ۳۲ در محدوده وزنی ۲۲۰-۲۸۰ گرم در شروع بررسی استفاده گردید. تمام حیوان ها در دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتیگراد در گروه های ۳ تا ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. در ضمن حیوانات آزادانه به آب لوله کشی و غذای مخصوص موش و یا غذای مخلوط شده با فراسیون به نسبت مشخص به مدت ۲ ماه دسترسی داشتند. به منظور حصول حالت سازش با محیط، تمامی آزمایش ها پس از گذشت حداقل یک هفته پس از استقرار حیوانات به انجام رسید. روش تهیه غذای حاوی فراسیون سفید به این صورت بود که پس از تهیه بخش هوایی گیاه در مرداد ماه و اطمینان از سلامت ظاهری و تأیید علمی و آسیاب نمون، پودر بدست آمده با یک نسبت وزنی ۱/۱۵ با غذای پودر شده و استاندارد موش مخلوط و مجدداً غذای Pelleted تولید گردید (۹). در این بررسی از آن دسته موش های صحرایی نر استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه داری میزان گلوکز سرم آنها پائین تر از حد ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود. موش ها به طور کاملاً تصادفی به چهار گروه کنترل، گروه کنترل دریافت کننده فراسیون، گروه دیابتی و گروه دیابتی دریافت کننده

ایمپیرامین (۱ میکرومولار)، و پردنیزولون (۱ میکرومولار) برای حذف اثرات تداخلی بتا-آدرنوسپتورها، جذب نورونی آگونیزست در محل پایانه، و جذب غیر نورونی آن به انجام رسید (۱۲).

پس از حصول حالت تعادل، حلقه های آئورتی در معرض یک غلظت بالا از کلرور پتاسیم (۸۰ میلی مولار) قرار می گرفت و پس از رسیدن به حداکثر پاسخ انقباضی، پاسخ وابسته به دوز در مورد استیل کولین از کمترین تا بیشترین غلظت بصورت جمعی و افزایش یابنده (10^{-9} تا 10^{-4} مولار) اضافه گردید تا حداکثر پاسخ رفع انقباضی حاصل شود. سپس بافت به مدت حداقل نیم ساعت برای ۴-۳ بار با محلول کربس شستشو داده شده و پس از اطمینان از حصول ثبات پاسخ بافتی، آن را در معرض غلظت ۱ میکرومولار نورآدرنالین قرار داده و پس از ایجاد حداکثر پاسخ انقباضی، مجدداً در معرض همان غلظتها از استیل کولین قرار گرفت. میزان پاسخ رلاکسیون نهایتاً بصورت درصدی گزارش گردید. برای ثبت و آنالیز داده‌ها نیز از نرم‌افزار Physiograph I (شرکت بهینه آرمان، تهران) استفاده گردید. پاسخ انقباضی در تمامی بررسیها بصورت گرم با ازاء واحد سطح آئورت g/mm^2 گزارش گردید. از نظر آماری نیز تمامی نتایج بصورت میانگین \pm انحراف معیار بیان گردید. برای مقایسه نتایج پارامترهای وزن و گلوکز سرم در هر یک از گروه‌ها قبل و بعد از بررسی از آزمون Repeated measure ANOVA و برای مقایسه گروهها در مورد نتایج پاسخ رفع انقباض عروقی از آزمون One-way ANOVA و Tukey's Post-hoc test استفاده گردید. بعلاوه سطح معنی‌دار آماری در تمام آنالیزها، $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج:

در خصوص وزن حیوانات، در هفته قبل از بررسی هیچگونه تفاوت معنی‌دار بین گروهها یافت نشد. بعلاوه، در موشهای دیابتی تیمار نشده، یک کاهش معنی‌دار در وزن در هفته چهارم ($P < 0.01$) و هفته هشتم

فراسیون تقسیم شدند. برای دیابتی نمودن حیوانات از داروی استرپتوزوتوسین (STZ) به صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد استفاده گردید (۱۰). حجم محلول تزریقی به هر حیوان ۰/۵ میلی‌لیتر بود. اندازه‌گیری میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (زیست شیمی) قبل از انجام کار و در هفته های چهارم و هشتم به انجام رسید. پس از گذشت ۲ ماه، موش‌ها با استفاده از اتر بیهوش شده، با باز کردن قفسه سینه آئورت سینه‌ای را جدا کرده و در داخل محلول کربس (که بطور مداوم بداخل آن گاز کربوژن دمیده می شد) قرار داده شد. ترکیب شیمیایی محلول کربس مورد استفاده در تمام آزمایش‌ها به قرار زیر بود (بر حسب میلی مولار) (۱۱):

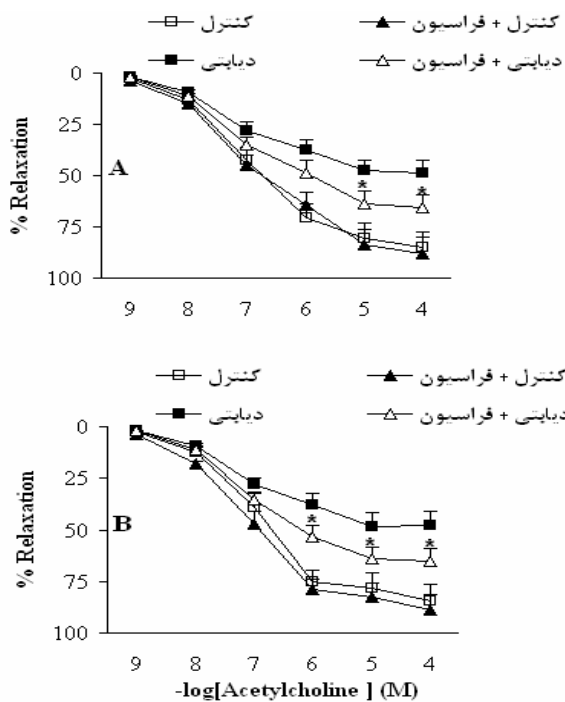
CaCl₂, ۴/۷۴; KCl, ۱۱۸/۵; NaCl, ۵/۲;
KH₂PO₄, ۲۴/۹; NaHCO₃, ۱/۱۸; MgSO₄, ۱/۱۸;
۱۰ Glucose,

در داخل محلول کربس سرد، آئورت به دقت از بافت پیوندی اطراف پاک شده، سپس به حلقه‌هایی به طول حدوداً ۴ میلی‌متر تقسیم می گردید. برای حصول اطمینان از سلامت آندوتلیوم، پس از ایجاد انقباض با غلظت 10^{-6} مولار نورآدرنالین، استیل کولین با غلظت 10^{-6} مولار به حمام بافت اضافه می شد. مشاهده پاسخ شل شدگی بیشتر از ۳۰٪ در حلقه‌های آئورت بعنوان ملاک سالم بودن اندوتلیوم در نظر گرفته شد (۱۲). برای ثبت پاسخگویی حلقه‌های آئورتی، آنها به کمک سیمهای پلاتینی L شکل که بموازات هم قرار می گرفتند از یک طرف به قلاب شیشه‌ای و از طرف دیگر به ترانس دیوسر ایزومتریک F-60 متصل می شدند. در این بررسی کشش استراحتی اعمال شده به حلقه‌های آئورتی ۲ گرم بود. پس از اعمال این کشش، ۶۰ تا ۹۰ دقیقه به بافت اجازه داده می شد تا وضعیت ثابت پیدا کند. محلول کربس داخل حمام بافت هم هر ۳۰ دقیقه تعویض می شد. ضمناً تمام آزمایشات انقباضی در مورد نورآدرنالین در حضور تیمولول (۱ میکرومولار)،

جدول شماره ۱- اثر تجویز خوراکی فراسیون سفید بر میزان وزن و گلوکز سرم در موشهای صحرایی کنترل و دیابتی

میزان گلوکز سرم (میلی گرم بر دسی لیتر)			وزن بدن (گرم)		
هفته ۸	هفته ۴	هفته ۰ (قبل بررسی)	هفته ۸	هفته ۴	هفته ۰ (قبل بررسی)
۱۳۳/۸±۱۰/۲	۱۱۹/۸±۱۱/۲	۱۳۲/۸±۱۱/۵	۳۲۵/۶±۶/۱	۳۱۰/۵±۶/۳	۲۹۴/۵±۴/۹
۱۴۲/۸±۶/۸	۱۵۱/۲±۸/۱	۱۴۷/۱±۵/۲	۳۱۸/۹±۸/۲	۳۱۳/۹±۸/۱	۳۰۵/۸±۶/۲
۴۰۵/۴±۱۳/۱	۴۱۸/۶±۱۲/۵	۱۲۴/۶±۶/۸	۱۹۸/۱±۸/۷	۲۲۴/۱±۱۱/۴	۲۹۴/۶±۶/۸
۳۵۱/۸±۱۳/۹	۳۶۹/۲±۱۳/۷	۱۳۵/۶±۹/۵	۲۲۷/۹±۹/۷	۲۶۳/۱±۹/۵	۳۰۱/۹±۷/۹

در گروه دیابتی تحت درمان در حلقه های پیش منقبض شده با کلرور پتاسیم و نورآدرنالین فقط در غلظتهای استیل کولین به ترتیب بالاتر از ۱۰ و ۱ میکرو مولار در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده بیشتر و معنی دار بود ($p < 0.05$). از طرف دیگر گروه کنترل تحت تیمار هیچگونه تفاوت معنی دار از نظر این پاسخ در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد.



نمودار شماره ۱- شکل پاسخ رفع انقباضی به استیل کولین (بصورت تجمعی و وابسته به غلظت) در حلقه های آنورتی پیش منقبض شده با کلرور پتاسیم (A) و نورآدرنالین (B) را در گروههای مختلف پس از گذشت ۲ ماه نشان می دهد. نتایج بصورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است.

$P < 0.05$ * (در مقایسه با گروه دیابتی)

($P < 0.005$) نسبت به هفته قبل بررسی مشاهده گردید. گروه دیابتی تحت تیمار با فراسیون سفید نیز در هفته هشتم کاهش معنی دار در وزن را نسبت به هفته قبل بررسی و به میزان کمتر از گروه دیابتی درمان نشده نشان داد ($p < 0.01$). بعلاوه تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی تحت تیمار و درمان نشده فقط در هفته چهارم در حد معنی دار بود ($p < 0.05$) (جدول شماره ۱).

با اندازه گیری میزان گلوکز سرم مشخص شد که در هفته قبل از بررسی هیچگونه تفاوت معنی دار بین گروهها یافت نشد. بعلاوه، در موشهای دیابتی درمان نشده، افزایش معنی دار سطح گلوکز در هفته های چهارم و هشتم ($p < 0.001$) پس از بررسی در مقایسه با هفته قبل از بررسی مشاهده گردید. همچنین تیمار با فراسیون سفید هیچگونه تغییر معنی دار در سطح گلوکز گروههای کنترل در هفته های چهارم و هشتم پس از بررسی در مقایسه با هفته قبل از بررسی ایجاد ننمود. از طرف دیگر، درمان موشهای دیابتی با فراسیون سفید نیز هیچگونه تغییر معنی دار در سطح گلوکز سرم در هفته های چهارم و هشتم در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده ایجاد ننمود (جدول شماره ۱).

از نظر پاسخ رفع انقباضی حلقه های آنورتی، با اضافه شدن دوزهای تجمعی استیل کولین در نمونه های پیش منقبض شده با کلرور پتاسیم و نورآدرنالین، یک پاسخ گشاد شدگی وابسته به دوز در نمونه های دارای اندوتلیوم در هر دو گروه مشاهده گردید (شکل ۱). در این خصوص معلوم شد که گروه دیابتی یک کاهش معنی دار در میزان پاسخ رلاکسیون در حلقه های پیش منقبض شده با کلرور پتاسیم (شکل ۱A) و نورآدرنالین (شکل ۱B) در مقایسه با گروه کنترل نشان می دهد

بحث و نتیجه‌گیری:

نتایج بررسی حاضر نشان داد که میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی تحت درمان با فراسیون کاهش معنی دار را در مقایسه با گروه دیابتی نشان نمی دهد و درمان موش های دیابتی با بخش هوایی این گیاه موجب بهبود پاسخ رلاکسیون در حلقه های آئورتی پیش منقبض شده با کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده می گردد.

نتایج تحقیقات قبلی نشان می دهد که مکانیسمهای متفاوتی در ایجاد اختلال در ساختمان و عملکرد عروق خونی در دیابت قندی دخالت دارند. در این ارتباط ظرفیت آندوتلیوم عروق در سنتز گشادکننده های عروقی مانند پروستاگلین و نیتریک اکسید کم شده و تنگ کننده های عروقی مانند آندوتلین به مقدار زیادی تولید می شوند. هر چند که در مورد نقش هیپرگلیسمی مزمن در بروز عوارض ماکروواسکولار در حالت دیابت قندی شواهد قطعی وجود ندارد، ولی برخی از نتایج بدست آمده خود هیپرگلیسمی و تشدید استرس اکسیداتیو ناشی از آن را دلیل بروز این عوارض می دانند (۱۱). مطالعات اخیر نشان داده است که در دیابت قندی اختلال متابولیسم گلوکز و گلیکوزیلاسیون پروتئین ها سبب تولید رادیکالهای آزاد اکسیژنی میشوند که افزایش رادیکالهای آزاد و کاهش دفاع آنتی اکسیدانی نقش مهمی در ایجاد آتروسکلروز و افزایش نفوذ پذیری و اسکروز عروق خونی دارند. بعلاوه در بیماران دیابتی تولید رادیکالهای آزاد از طریق اتواکسیداسیون گلوکز، فعال شدن مسیر سیکلو اکسیژناز و تولید اکسیژن فعال به وسیله کربوهیدرات و چربیها افزایش می یابد (۱۳). نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان داد که پاسخ انقباضی حلقه های آئورتی دارای آندوتلیوم به نورآدرنالین و کلرور پتاسیم در موشهای صحرایی نر دیابتی به طور معنی داری نسبت به حیوانات سالم افزایش یافته است که با نتایج قبلی مطابقت دارد.

در بررسی حاضر همچنین مشخص گردید که مصرف خوراکی فراسیون به مدت ۲ ماه توسط موشهای

دیابتی می تواند موجب کاهش حداکثر پاسخ انقباضی بدنبال اضافه نمودن کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در نمونه های واجد آندوتلیوم گردد. هر چند که ماهیت شیمیایی مواد فعال موجود در فراسیون با خاصیت ضد دیابتی و محافظت کننده عروقی بخوبی شناخته نشده است، ولی احتمالاً اثرات سودمند آن را می توان به مواد موثره بویژه فلاونوئیدها با خاصیت آنتی اکسیدانت نسبت داد (۵). در این خصوص مشخص شده است که حالت دیابت قندی با افزایش دادن گلیکوزیله شدن سوبستراهای مختلف در نواحی هدف و با وساطت محصولات نهایی و پیشرفته گلیکوزیلاسیون و همچنین از طریق افزایش دادن استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکالهای آزاد و فعال اکسیژن و تشدید پراکسیداسیون لیپیدی و تجزیه پروتئینها عوارض جدی را در جامعه افراد دیابتی و در حیوانات دیابتی شده بوجود می آورد (۱۱،۱۳). لذا این احتمال وجود دارد که گیاهان هم جنس فراسیون سفید بعلت دارابودن ترکیبات فلاونوئید با خاصیت آنتی اکسیدانت در کاهش بروز عوارض دیابت در بررسی حاضر مؤثر باشند (۱۴،۱۵). در این خصوص مشخص شده است که پلی فنل ها و فنیل پروپانوئیدهای موجود در بخش هوایی این گیاه موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در سطح سلولی و تغییرات نامطلوب عملکردی و ساختمانی در سیستم قلبی عروقی در برخی حالات مرضی نظیر دیابت قندی می گردد (۱۶). بطور خلاصه، مصرف خوراکی و درازمدت بخش هوایی فراسیون سفید در بهبود عملکرد آئورت سینه ای از نظر پاسخ رلاکسیون و احتمالاً در جلوگیری از بروز هیپرتانسیون در موشهای صحرایی دیابتی مؤثر می باشد. همچنین انجام تحقیقات وسیعتر جهت مشخص نمودن مکانیسم اثر این گیاه در ارتباط با پاسخ گشادشدگی عروقی در مدل تجربی دیابت قندی پیشنهاد می گردد.

References

منابع

1. American Diabetes Association: Clinical practice recommendation, screening for diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20:22-24.
2. Gleckman R, Mory J. Diabetes-related foat infection. *Contemp Intern Med*. 1994;6(8):57-64.
3. Rang HP, Dale MM. The endocrine system pharmacology. 2nd ed. Harlaw: Longman;1991.
4. Kuhn MA, Winston D. Herbal Therapy and Supplements: A scientific and traditional approach. Lippincott Williams & Wilkins;2000:85-88.
5. Karioti A, Skaltsa H, Heilmann J, Sticher O. Acylated flavonoid and phenylethanoid pycosides from marrubium velutinum. *Phytochemistry*. 2003;64:655-660.
6. Kocak G, Aktan F, Canbolat O, Ozogul C, Elbeg S, Yildizoghu-Ari N, et al. Alpha-lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes. *Diabetes Nurt Metab*. 2000;13:308-318.
7. Shapaz S, Garbacki N, Tits M, Bailleul F. Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from Marrubium vulgare. *J Ethnopharmacol*. 2002;79(3):389-392.
8. El-Bardai S, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. Comparative study of the antihypertensive activity of marrubium vulgare and of dihydropyridine calcium antagonist amlodipine in spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26(6):465-474.
9. Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in strentozotocin diabetic. *Acta Diabetol Int*. 1989;26(1):51-55.
10. Courteix C, Bourget, P, Caussade F, Bardin M, Coudore F, filalip J, et al. Is the reduced efficacy of morphine in diabetic rats caused by alterations of opiate receptors or of morphine pharmacokinetics. *J Pharmacol Experimental Ther*. 1998;285(1):63-70.
11. Abebe E, Harris KH, Macleod KM. Enhanced contractile responses of arteries from diabetic rats to al-adrenoceptor stimulation in the absence and presence of extracellular calcium. *J Cardiovas Pharmacol*. 1990;16(2):239-448.
12. Roghani M, Baluchnejadmojarad T, Vaez-Mahdavia MR, Roghani-Dejkordi F. Mechanisms underlying quercetin-induced vasorelaxation in aorta subchronic diabetic rats: an in vitro study. *vascular pharmacol*. 2004;42(1):31-35.
13. Mori S, Takemoto M, Yokote K, Asaumi S, Saito Y. Hyperglycemia-induced alteration of vascular smooth muscle phenotype. *J Diabetes Complications*. 2002;16(1):65-68.
14. Karioti A, Heilman J, Skaltsa H. Labdane diterpens from marrubium velutinum and marrubium cyllenum. *Phytochemistry*. 2005;66:1060-1066.
15. Martin-Nizard F, Sahpaz S, Fruchart JC, Duriez P, Bailleul F. Natural phenylpropanoids protect endothelial cells against oxidized LDL-induced cytotoxicity. *Planta Med*. 2003;69:207-211.
16. El-Bardai S, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. Pharmacological evidence of hypotensive activity of marrubium vulgare and Foeniculum vulgare in spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens*. 2001;23:329-343.