

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 افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان
 *ادرس مکاتبه: کرمان، انتهای بلوار ۲۲ بهمن، مجتمع دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی
 تلفن و نمایر: (۰۳۴۱) ۳۳۲۲۰۳۲
 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 آترواسکلروزیس، بیماری‌های کلیوی، آسیب به سیستم‌های بینایی و عصبی همراه است. گیاه دارویی سیر نیز دارای فعالیت‌های متنوع زیستی از جمله فعالیت ضددیابت می‌باشد. هدف: سیر و فواردهای 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 ± 20 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 گواژ به حیوانات خورانده 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 آنژیمی 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 حالی که، میزان مصرف غذا در همین گروه‌ها نسبت به گروه D، به طور معنی‌داری ($p < 0.001$) کاهش نشان داد. همچنین، وزن بدن در گروه D+G_b در مقایسه با گروه D+G_a افزایش معنی‌دار ($p < 0.05$) وی مصرف غذا کاهش معنی‌دار ($p < 0.001$) نشان می‌دهد. سطوح گلوکز، کلسترول و تری‌گلیسریدها به طور معنی‌داری ($p < 0.001$) 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 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 G ($p < 0.01$) و سطح تری‌گلیسرید نسبت به گروه‌های N و D+G_a کاهش معنی‌دار ($p < 0.01$) 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.

گل واژگان: 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 ماقرور مولکول‌های 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 خطرساز، پیشرفت و توسعه می‌یابد. از جمله این عوامل می‌توان تغییر در سطوح لپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسمما، برهم خوردن تنظیم فشار خون، عملکرد پلاکت‌ها، فاکتورهای انعقادی، متابولیسم سلول‌های ماهیچه صاف شریانی و غیره را نام برد [۲]. در میان تمامی عوامل خطرآفرین در ایجاد آترواسکلروزیس، دیابت ملیتوس یکی از مهم‌ترین عواملی است که به طور وسیعی میزان ابتلاء به بیماری‌های قلبی - عروقی با منشای 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 خطرآفرین 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 ضدآترواسکلروزی آن به دست آمده است [۶,۵].

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 پرخوری و پرنوشی 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 سولفوره مانند دی‌آلیل سولفید، دی‌آلیل دی‌سولفید، دی‌آلیل تری‌سولفید، S-آلیل سیستئین سولفوكسید، S-اتیل سیستئین سولفوكسید، S-متیل سیستئین سولفوكسید و S-پروپیل سیستئین سولفوكسید می‌باشند [۹]. تعدادی از این ترکیبات در حیوانات آزمایشگاهی فعالیت ضدیدیابت 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 لپیدها و کلسترول پلاسمما 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 فراورده‌های آن را در کاهش معنی‌دار لپیدهای پلاسمما به ویژه کلسترول تام و LDL - کلسترول در انسان نیز نشان داده‌اند [۲۱-۲۴].

سیر به صور گوناگون در مطالعات مختلف مورد استفاده بوده است، سیر به صورت خام، جبه‌های بخاریز یا سرخ شده، پودر شده، عصاره و یا به صورت روغن به کاربرده 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 دی‌آلیل دی‌سولفید [آلیسین] در موش‌های نرمال [۲۵] و S-آلیل سیستئین سولفوكسید [آلیئن] در موش‌هایی که رژیم غذایی محتوی کلسترول داشتند [۱۳]، باعث پایین‌آوردن 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 لپیدها و افزایش آتروزنوستی سرم خون نیز می‌شود، اثرات متعدد سیر روی این فرآیندها 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 لوله‌های 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 گاواظر معده دریافت کردند، ۳) گروه دیابتی (D) که به آنها ۶۰ میلی گرم داروی STZ به ازای هر کیلو گرم 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 گاواظر 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 گاواظر دریافت کردند. دوره آزمایش برای هر موش ۶ هفته بود.

وزن بدن حیوانات توسط ترازوویی با دقت ۰/۰۱ گرم هر روز اندازه‌گیری شد و در پایان آزمایش، تمامی حیوانات به مدت ۲۴ ساعت در قفسه‌های متابولیک قرار گرفتند در حالی که به غذای پودر شده، دسترسی آزادانه داشتند. بدین‌وسیله میزان غذای مصرفی آنها نیز به دقت سنجش و اندازه‌گیری شد.

موش‌های دیابتی نوع I استفاده شده است. همچنین از آنجا که تمامی مطالعات قبلی روی نقش درمانی سیر و فرآورده‌های 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 گلوكز، کلسترول و تری گلیسریدهای سرم و تغییرات وزن و میزان مصرف غذا است که طی القای بیماری دیابت به وجود آمده‌اند.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این آزمایش، از موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar در محدوده وزنی 20 ± 20 گرم استفاده شد. حیوانات در قفسه‌های فلزی استاندارد و در دمای تقریبی ۲۵-۲۳ درجه سلسیوس و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنابی و ۱۲ ساعت تاریکی و با دسترسی آزادانه به آب و رژیم غذایی استاندارد جوندگان نگهداری می‌شدند. به همه حیوانات اجازه داده می‌شد که یک هفته قبل از شروع آزمایش با شرایط محیطی سازش و تطبیق حاصل کنند.

در تمامی مراحل آزمایش با حیوانات بر اساس قوانین بین‌المللی مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی برخورد می‌شد [۲۶].

القای آزمایشگاهی دیابت

موش‌های صحرایی با استفاده از تزریق داخل صفاقی به میزان (BW mg/kg) STZ ساخت شرکت Sigma-Aldrich آمریکا که در محلول نرمال سالین ۰.۹% (KCl سدیم، pH=۷) حل شد، دیابتی شدند [۲۷]. سه روز بعد از تزریق خون‌گیری از سینوس پشت کاسه چشم^۱ انجام و میزان قند خون سنجیده شد [۲۸]. موش‌هایی که میزان قند خون آنها بعد از ۱۲ ساعت ناشتا ماندن برابر یا بیش از

^۱ Retro-orbital sinus

($p < 0.0001$) نشان داد. هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری بین گروه D+G_b با گروه‌های N و G+N 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 G+N 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 G+N 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 ($p < 0.001$) نشان داد. گروه‌های D+G_b و D+G_a هنوز نسبت به گروه‌های N و G+N افزایش معنی‌دار ($p < 0.001$) 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 و G+N و گروه D+G_b 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_a و D+G_b کاهش یافت. همچنین، گروه D+G_b نسبت به گروه‌های N و G+N نیز کاهش معنی‌دار ($p < 0.01$) نشان داد. سطح سرمی کلسترول در گروه D+G_a اختلاف معنی‌داری

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 کشنه و نمونه خون آنها جمع‌آوری شد. سرم توسط دستگاه سانتیفیوژ جداسازی و در دمای ۳۰- درجه سلسیوس برای بررسی‌های بعدی نگهداری شد. میزان گلوکز سرم به روش آنزیمی - رنگ‌سنجدی [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 - رنگ‌سنجدی [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 رنگ‌سنجدی 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

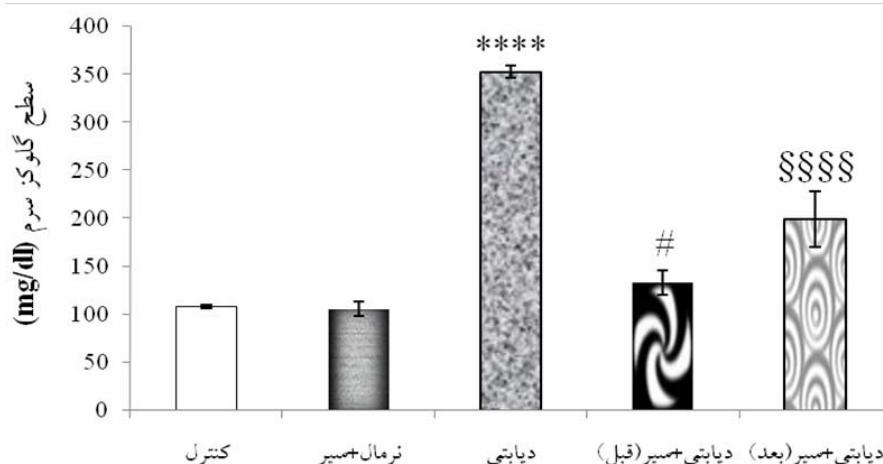
۱- تغییرات میزان گلوکز سرم: سطح سرمی گلوکز در گروه D در مقایسه با سایر گروه‌ها افزایش معنی‌دار

¹ One-Way ANOVA

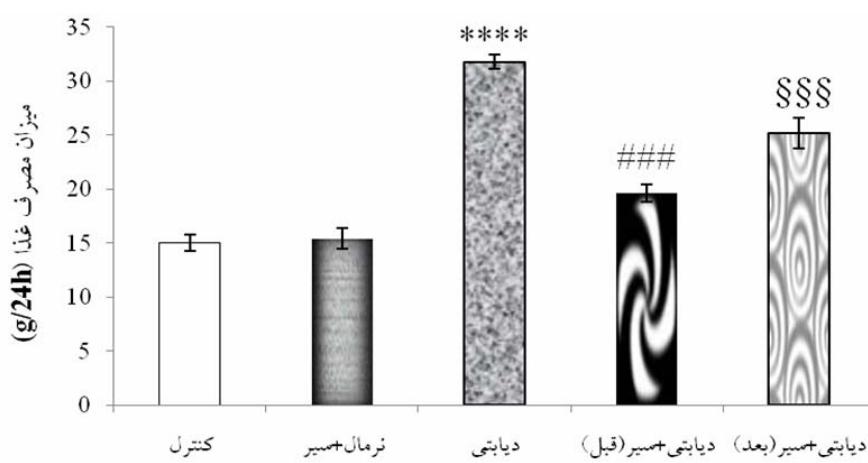


($p < 0.001$) نشان داد، در حالی که اختلاف معنی داری با گروه N+G نداشت. سطوح سرمی تری گلیسیریدها در گروه $G_a + D$ اخلاف معنی داری با گروههای N و $N+G$ نداشت (نمودار شماره ۵).

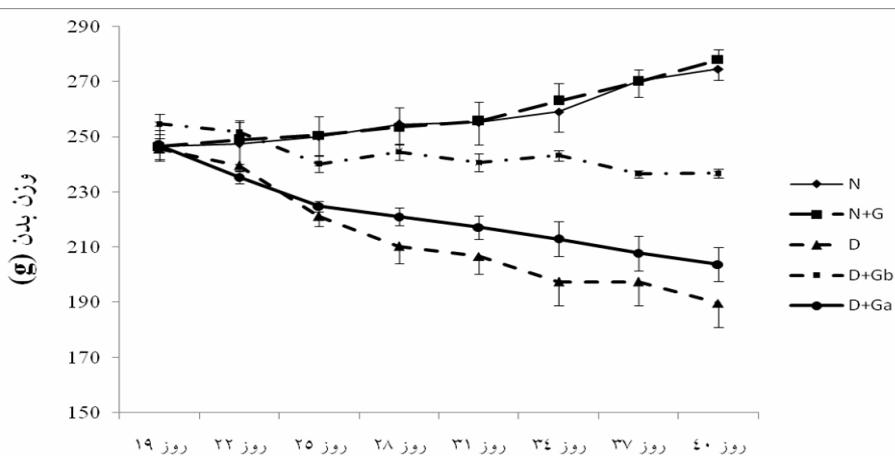
با گروههای N و $N+G$ نداشت (نمودار شماره ۴). سطوح سرمی تری گلیسیریدها در گروه D در مقایسه با سایر گروهها افزایش معنی دار ($p < 0.0001$) نشان داد. در مقایسه با گروه D سطوح سرمی تری گلیسیریدها به طور معنی داری ($p < 0.0001$) در گروههای $D+G_b$ و $D+G_a$ کاهش یافت. همچنین، گروه $D+G_b$ نسبت به گروههای N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



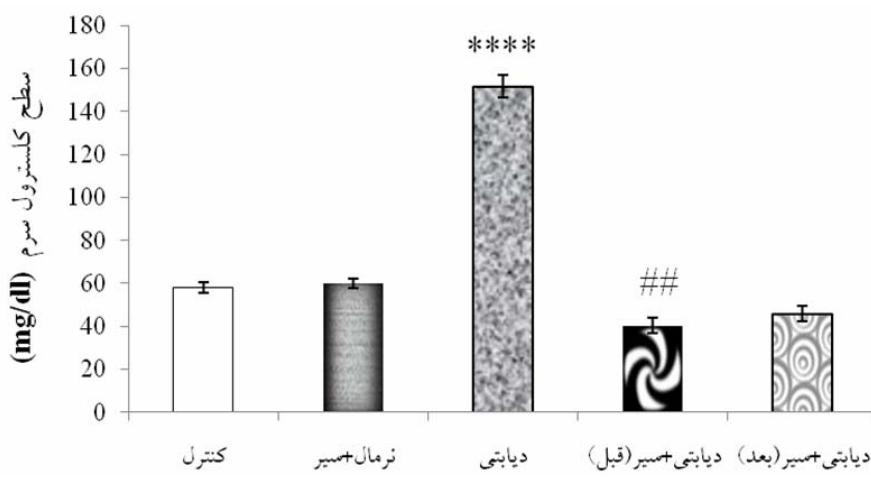
نمودار شماره ۱- اثر مصرف خوراکی آب سیر (1ml/100g BW/day) بر میزان گلوکز سرم موش‌های صحرایی دیابتی و غیردیابتی. هر ستون نمایانگر میانگین ± خطای استاندارد و $n = 8$ است. *** اختلاف معنی دار ($p < 0.0001$) با گروههای N، $N+G$ و $D+G_b$ ، # اختلاف معنی دار ($p < 0.05$) با گروههای $N+G_a$ و $D+G_a$ §§§ اختلاف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



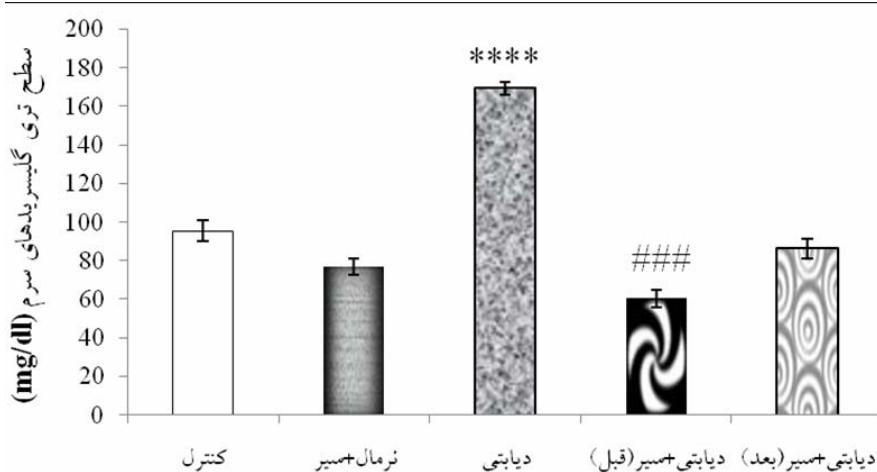
نمودار شماره ۲- اثر مصرف خوراکی آب سیر (1ml/100g BW/day) بر میزان مصرف غذای موش‌های صحرایی دیابتی و غیردیابتی. هر ستون نمایانگر میانگین ± خطای استاندارد و $n = 8$ است. *** اختلاف معنی دار ($p < 0.0001$) با گروههای N، $N+G$ و $D+G_b$ ، # اختلاف معنی دار ($p < 0.0001$) با گروههای $N+G_a$ و $D+G_a$ §§§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



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



نمودار شماره ۴- اثر مصرف خوراکی آب سیر ($1\text{ml}/100\text{g BW/day}$) بر کلستروول سرم موش‌های صحرابی 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، N+Gb، D+Gb و D+Ga، ## اختلاف معنی دار ($p<0.01$) با گروه N و G [N=Nرمال + سیر، D=دیابتی، D+Gb=D+Gb قبل، D+Ga=D+Gb بعد]



نمودار شماره ۵- اثر مصرف خوارکی 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 معنی‌دار ($p<0.0001$) با گروه‌های N، N+G_a و D+G_b، ##### اختلاف معنی‌دار ($p<0.001$) با گروه N+G_a و D+G_b. [N=نرمال+سیر، D=دیابتی، D+G_a=دیابتی+سیر_قبل، D+G_b=دیابتی+سیر_بعد]

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 چوبی (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 معنی‌دار نشان داد. یعنی به عبارتی سیر مصرف غذا را در این موش‌ها کاهش داده بود [۳۵]. موش‌های صحرایی دیابتی که ۸۰ میلی‌گرم دی‌آلیل دی‌سولفید (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 معنی‌داری 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

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 متادی 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 استریپتوزوتوسین باعث کاهش چشمگیر وزن بدن و پرخوری می‌شود که این موارد با سطوح سرمی افزایش یافته گلوکر، 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 خوارکی ترکیبات محتوی سیر، غلظت گلوکز خون را در



را باید است. آیینه‌نما 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 طولانی مدت 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 مورد نیاز حیوان مورداستفاده 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 غشای سلولی در جریان بیماری دیابت به علت قنددار شدن^۱ غیرآنزیمی برخی ترکیبات، پراکسیداسیون لیپیدها و بر هم خوردن نسبت کلسترول به فسفولیپید غشا تا حدود زیادی تخریب می‌شود [۴۹]. افزایش غلظت اسیدهای چرب غیراشبع در پلاسمما 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

^۱ Glycation



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 تعديل 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 مستق از سیر دارای عملکرد مستقیم پایین‌آورندگی قند خون می‌باشند و می‌توانند اثرات انسولین را روی بدن تقویت نموده و سنتز گلیکوزن کبدی را در موش‌ها و خرگوش‌های دیابتی افزایش دهند [۴۰, ۴۱].

آگوستی و شیلا (۱۹۹۲، ۱۹۹۵ و ۱۹۹۶) مطابق با تحقیقات قبلی نشان دادند که S - آلیل سیستئین سولفوکسید (آلین) که یک اسید آمینه محتوی سولفور در سیر می‌باشد، قابلیت کاهش عوارض دیابت را تقریباً به همان نسبت مصرف داروی ضد دیابت گلیکین کلامید یا انسولین دارا می‌باشد [۴۲]. با وجود اینکه مکانیسم با 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

۶- فسفات دهیدروژناز [۱۲، ۱۸] و ۳- هیدروکسی - ۳- متیل گلوتاریل- کوازنیم [HMG-CoA A ردوکتاز [۱۸ - ۲۰] می شوند.

بنابراین از تحقیقات فوق نتیجه می شود که اثر پایین آورندگی کلسترول توسط سیر احتمالاً با نقص در مسیر ستز 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 ستز کلسترول کبدی به انجام می‌رسانند [۱۵].

افزایش تری گلیسریدهای خون نیز به عنوان یک عامل خطرآفرین مستقل از غلظت پلاسمایی کلسترول برای بیماری‌های قلبی - عروقی به شمار می‌رود. بنابراین، کاهش این عامل خطرساز که با لیپوپروتئین‌های غنی از تری گلیسرید [نظیر 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 تری گلیسریدها را پایین آورد، احتمالاً می‌تواند عوارض دیابت، نظری بیماری‌های قلبی - عروقی را نیز کاهش دهد. در حقیقت، برخی مطالعات کلینیکی نشان داده‌اند که سیر و فرآورده‌های آن غلظت‌های پلاسمایی تری گلیسریدها را به شدت پایین می‌آورند [۴۶، ۵۸]. مکانیسم‌های حاکم بر این عملکرد سیر نیز هنوز به درستی مشخص نیست، اما مطالعات قبلی اثبات کرده‌اند که اثر پایین آورندگی تری گلیسرید توسط سیر احتمالاً به علت مهار ستز تری گلیسریدها در کبد می‌باشد [۱۵].

با توجه به اثرات پیشگیرانه مصرف آب سیر بر کترول 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 تری گلیسریدهای سرم، ما پیشنهاد می‌کنیم که آب سیر به احتمال قوی موجب پیشگیری و تخفیف عالیم ناشی از دیابت و کاهش خطر افزایش لیپیدهای خون و جلوگیری از عواقب ناشی از آنها خواهد شد.

Zucker نژاد 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 غیراشبع 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 پایین آورندگی 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 پلاسما 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 پایین آورندگی 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 موربررسی، طول دوره آزمایش، کترول 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 لیپوزنیک و کلسترولزیک کبدی نظیر آنزیم مالیک، فتی اسید ستاباز، گلوکز

^۱ 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 sulphoxide 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 Smethylcysteine 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, Din ZZ, 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, Crenshaw TD, Abuirmeileh N, Peterson DM, 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, Khanafar 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.** Stevenson 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 trial. *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.

