

اثر عصاره آبی - الکی قره قات (*Vaccinium arctostaphylos*) بر ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس جدا شده موش صحرایی

رضا شفیعی نیک^{۱*} (Ph.D)، سید محمدرضا پریزاده^۳ (Ph.D)، ندا ذکائی^۲ (M.D)، احمد قربانی^۱ (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فارماکولوژی گیاهان دارویی

۲- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

۳- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی

چکیده

سابقه و هدف: قره قات یکی از گیاهان دارویی است که برای درمان دیابت استفاده می شود. اما سازوکارهای مسئول اثر ضد دیابتی آن به خوبی مشخص نشده است. هدف این مطالعه، تعیین اثر احتمالی قره قات بر ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس جدا شده از موش های صحرایی انجام شد.

مواد و روش ها: این جزایر به مدت ۶۰ دقیقه در حضور گلوکز ۳ یا ۱۰ میلی مولار با یا بدون میلی رینون (۰/۱ و ۰/۱ درصد) و عصاره آبی - الکی (۰/۱ و ۱ درصد) قره قات تیمار شدند. غلظت انسولین موجود در نمونه های تیمار شده اندازه گیری گردید.

یافته ها: افزایش غلظت گلوکز محیط از ۳ به ۱۰ میلی مولار سبب افزایش معنی داری در ترشح انسولین گردید. میلی رینون در غلظت ۰/۱ میلی مولار ترشح انسولین القاء شده توسط گلوکز ۱۰ میلی مولار را به طور معنی داری افزایش داد. اما هیچ یک از غلظت های عصاره نتوانست این ترشح انسولین را تحت تاثیر قرار دهد.

نتیجه گیری: نتایج ما نشان می دهد که قره قات فاقد ویژگی انسولینوتروپیک است و اثرات آن بر دیابت توسط سازوکارهای دیگری وساطت می شود که باید در مطالعات آینده روشن شوند.

واژه های کلیدی: قره قات، عصاره آبی - الکی، انسولین، جزایر لانگرهانس، موش صحرایی

مقدمه

شیوع فراوان دیابت و عدم وجود درمان قطعی برای این بیماری یکی از مشکلات مهم طب امروز است. استفاده از گیاهان دارویی برای درمان دیابت از دیرباز رایج بوده و امروزه به عنوان یک طب جایگزین مطرح است [۱]. کارایی این گیاهان در پایین آوردن قند خون و استقبال مردم از آنها کاربرد این گیاهان را در جامعه ما تسهیل می کند. با این حال تجویز منطقی گیاهان دارویی نیازمند داشتن اطلاعات دقیق از سازوکار عمل آنها است [۲]. قره قات از جمله گیاهانی است

که در طب سنتی برای آن اثر ضد دیابتی ذکر شده است. تحقیقات زیادی روی خواص دارویی دو گونه شاخص آن با نام های علمی *Vaccinium myrtillus* و *Vaccinium arctostaphylos* انجام شده است. در ایران تنها گونه دوم می روید و می توان آن را در جنگل های طالش، فومن، کلاردشت و لاجیم پیدا نمود [۳، ۴]. شواهد تجربی حاکی از تاثیر این گیاه در پایین آوردن قند خون حیوانات نرمال و موش های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان یا استریتوزوتوسین است [۵-۷]. در مطالعات انجام شده بر روی

سایر مواد شیمیایی مورد استفاده از شرکت مرک آلمان تهیه شد به گونه‌ایی که تمامی مواد به کار رفته دارای درجه خلوص قابل قبولی بودند.

تهیه عصاره آبی - الکلی گیاه قره‌قات. گیاه قره‌قات از گونه *Vaccinium arctostaphylos* از ارتفاعات رشته کوه هزار مسجد جمع‌آوری گردید و توسط گیاه شناس مرکز تحقیقات علوم گیاهی دانشگاه فردوسی مشهد مورد شناسایی قرار گرفت. در ابتدا حدود ۱۵ گرم از میوه آن به وسیله آسیاب پودر گردید و برای ۴۸ ساعت در یک ارلن حاوی ۱۰۰ میلی لیتر متانول ۵۰ درجه در دمای اتاق قرار داده شد. سپس مخلوط حاصل را به وسیله قیف بخنر صاف نموده و عمل حذف حلال در خلاء انجام گردید. عصاره حاصل به بافر کریس (منیزم سولفات ۰/۹ میلی مول، سدیم بی‌کربنات ۲۵ میلی مول، پتاسیم کلراید ۴/۷ میلی مول، سدیم کلراید ۹۴ میلی مول، کلسیم کلراید ۲/۵ میلی مول، پتاسیم دی‌هیدروژن فسفات ۱/۲ میلی مول، گلوکز ۱۰ میلی مول در لیتر) به گونه‌ایی حل شد تا غلظت‌های ۰/۱ و ۱ درصد از قره‌قات ساخته شود.

حیوانات و آماده‌سازی. موش‌های صحرایی نر از نژاد Sprague-Dawley با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم از مرکز پرورش حیوانات موسسه واکسن و سرم‌سازی رازی مشهد تهیه شدند. موش‌ها به اطاق نگهداری حیوانات در جنب آزمایشگاه تحقیقاتی منتقل و تا زمان انجام آزمایش با رژیم غذایی استاندارد (تهیه شده از شرکت جوانه خراسان) و آب لوله‌کشی تغذیه و در محیط مناسب از نظر نور (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) و درجه حرارت (22 ± 2 درجه) نگهداری گردیدند. در سراسر مراحل انجام مطالعه نکات اخلاقی مربوط به نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید.

جداسازی و هضم پانکراس و تخلیص جزایر لانگرهانس. جداسازی جزایر لانگرهانس با روش تکمیل شده بر اساس روش Lacy و Kostainovsky انجام گردید [۱۴]. در این روش در هر بار جداسازی، تعداد دو سر موش صحرایی با

انسان نیز اثر ضد دیابتی قره‌قات تایید شده است [۹،۸]. مکانیسم‌هایی که تاکنون برای چگونگی پایین آوردن قند خون توسط قره‌قات پیشنهاد شده‌اند عبارتند از: مهار جذب گلوکز از روده [۱۰]، افزایش برداشت گلوکز توسط سلول‌ها [۱۱] و مهار گلوکوئوتوژنز در کبد [۱۲]. یک مکانیسم احتمالی دیگر می‌تواند افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتا باشد که تاکنون گزارشی در این مورد منتشر نشده است.

ترشح انسولین از سلول‌های بتا تحت کنترل غلظت گلوکز خون است. ترشح پایه انسولین در غلظت حدود ۳ میلی‌مولار گلوکز روی می‌دهد و هنگامی که سطح گلوکز به بیش از ۶ میلی‌مولار برسد می‌توان ترشح تحریک شده انسولین را ملاحظه کرد [۱۳،۱۴]. در سلول‌های بتا، گلوکز موجب افزایش نسبت ATP به ADP می‌شود که این در نهایت سبب افزایش ورود کلسیم به سلول و در نتیجه تحریک ترشح انسولین می‌گردد [۱۵]. ترشح انسولین هم‌چنین می‌تواند تحت تاثیر عوامل فارماکولوژیک قرار گیرد. مهارکننده‌های آنزیم فسفو دی استراز - ۳ از جمله این عوامل هستند که با افزایش دادن میزان cAMP داخل سلول‌های بتا موجب تقویت ترشح انسولین القاء شده توسط گلوکز می‌شوند [۱۶].

هدف از این تحقیق بررسی اثر عصاره آبی - الکلی قره‌قات بر ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس جدا شده از موش صحرایی است. به این منظور، ابتدا فعالیت فیزیولوژیک و پاسخ‌دهی فارماکولوژیک جزایر به ترتیب توسط گلوکز ۱۰ میلی‌مولار و میلرینون (مهارکننده آنزیم فسفو دی استراز - ۳) مورد ارزیابی قرار گرفت و پس از حصول اطمینان از این پاسخ‌دهی اثر عصاره مذکور بررسی شد.

مواد و روش‌ها

مواد شیمیایی. میلرینون و آنزیم کلاژناز نوع IV از کمپانی سیگما، تیوپنتال از کمپانی ساندوز (استرالیا) و کیت اندازه‌گیری انسولین از شرکت کاوشیار تهیه گردید. شایان ذکر است که آنتی‌بادی مورد استفاده در این کیت پلی کلونال بوده و با انسولین موش صحرایی ۱۰۰ درصد واکنش متقابل می‌دهد.

[۱۴]. در انتها از محیط آبی هر ویال نمونه برداری شد و به همراه بافر فسفات (pH=۷/۴) منجمد گردید. مقدار انسولین موجود در نمونه‌ها به وسیله کیت انسولین و با روش ایمنورادیومتری اندازه‌گیری گردید.

تحلیل آماری. مقدار انسولین هر ویال به عنوان یک مشاهده در نظر گرفته شد و آزمایش چند بار تکرار گردید. مقایسه میانگین میزان ترشح انسولین بین دو گروه با آزمون Unpaired t-test و بین سه گروه با آزمون واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) انجام گردید. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار همراه با تعداد مشاهده بیان شده‌اند.

نتایج

در بررسی فعالیت فیزیولوژیک جزایر لانگرهانس جدا شده، فعالیت ترشحاتی جزایر در حضور گلوکز ۳ میلی‌مولار و ۱۰ میلی‌مولار مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است متوسط ترشح انسولین پایه (ترشح در حضور ۳ میلی‌مولار گلوکز) در طی ۶۰ دقیقه $25/5 \pm 2/9$ میکرو واحد به ازای هر جزیره لانگرهانس بود ($n=17$). افزایش غلظت گلوکز محیط از ۳ به ۱۰ میلی‌مولار سبب افزایش معنی‌داری ($P < 0/01$) در ترشح انسولین گردید و به $41/2 \pm 4/3$ میکرو واحد به ازای هر جزیره رسید ($n=17$). وقتی جزایر در حضور گلوکز ۱۰ میلی‌مولار با میلرینون $0/1$ و $0/01$ میلی‌مولار مجاورت داده شدند ترشح انسولین بیش‌تر افزایش یافت (نمودار ۱) و به ترتیب به $41/2 \pm 4/3$ و 64 ± 25 میکرو واحد به ازای هر جزیره رسید ($n=14$). این اثر تحریکی میلرینون در غلظت $0/1$ میلی‌مولار از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0/01$).

در بررسی اثر عصاره آبی - الکلی قره‌قات بر ترشح انسولین القاء شده توسط گلوکز، اثرات غلظت‌های $0/1$ و 1 درصد عصاره در حضور 10 میلی‌مولار گلوکز مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۲). در این شرایط میزان انسولین ترشح‌شده برای غلظت $0/1$ و 1 درصد عصاره به ترتیب $35/7 \pm 3$

تزریق تیوپنتال به داخل صفاق با دوز 80 میلی‌گرم بر کیلوگرم بی‌هوش و حفره شکمی باز گردید. ابتدا محل ورود مجرای هیپاتیک به دئودنوم مسدود و از سمت دیگر مجرای هیپاتیک در نزدیکی خروجی آن از کبد، برش کوچکی ایجاد نموده و کانول‌گذاری گردید. سپس حدود 20 الی 25 میلی‌لیتر محلول بافر کربس سرد را که قبلاً توسط مخلوطی از 95 درصد گاز اکسیژن و 5 درصد گاز دی‌اکسید کربن اشباع شده و pH آن در حد $7/35$ تنظیم گردیده بود به درون مجرا تزریق شد تا پانکراس متسع گردد. سپس پانکراس از سایر احشاء جدا و به قطعات 1 تا 2 میلی‌متری خرد گردید. این قطعات بافتی با استفاده از آنزیم کلاژناز نوع IV هضم گردید و مخلوط حاصل توسط کربس شست و شو داده شد. سپس در زیر یک استرئومیکروسکوپ مجهز به نور سرد (استفاده از فیبر نوری)، جزایر به وسیله یک پیپت سلیکون‌نایز شده تک تک دست‌چین و به بافر کربس حاوی 3 میلی‌مولار گلوکز همراه با گلوتامات، فومارات و پیروات (از هر کدام غلظت 5 میلی‌مولار) منتقل گردید.

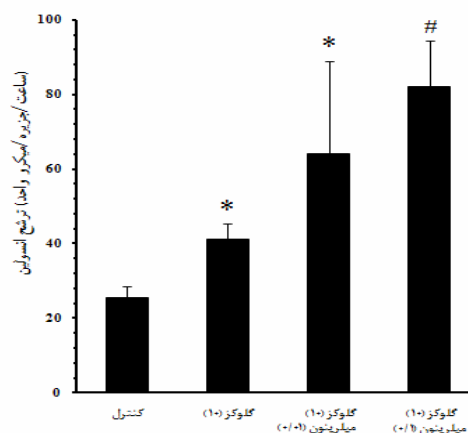
تیمار جزایر لانگرهانس با عصاره. جزایر جدا شده سالم و هم اندازه به کمک استرئومیکروسکوپ در دستجات پنج‌تایی تقسیم شدند. هر گروه پنج‌تایی همراه با یک میلی‌لیتر بافر کربس انکوبیشن حاوی 3 میلی‌مولار گلوکز به یک ویال شیشه‌ای سلیکون‌نایز شده منتقل و به مدت 30 دقیقه در دمای 37 درجه سانتی‌گراد تیمار شدند. در طی این مدت جریانی از مخلوط 95 درصد اکسیژن و 5 درصد دی‌اکسید کربن برقرار بود. سپس این محلول انکوبیشن تخلیه شد و به هر ویال یک میلی‌لیتر بافر کربس انکوبیشن حاوی 3 میلی‌مولار گلوکز (برای تعیین ترشح انسولین پایه)، 10 میلی‌مولار گلوکز (به منظور بررسی پاسخ‌دهی فیزیولوژیک جزایر)، 10 میلی‌مولار گلوکز به‌علاوه میلرینون (به منظور بررسی پاسخ‌دهی فارماکولوژیک جزایر) و یا 10 میلی‌مولار گلوکز همراه با غلظت $0/1$ یا 1 درصد عصاره قره‌قات اضافه گردید. ویال‌ها به مدت 60 دقیقه در دمای 37 درجه سانتی‌گراد تحت جریان 95 درصد اکسیژن و 5 درصد دی‌اکسید کربن تیمار شدند

بررسی تاثیر احتمالی آن بر ترشح انسولین بود. بنابراین با در نظر گرفتن سازوکارهای ترشح انسولین، اثر این گیاه در مدل جزایر لانگرهانس مورد بررسی قرار گرفت. به این منظور ابتدا پاسخ جزایر لانگرهانس جدا شده به محرک فیزیولوژیک ارزیابی گردید. نتایج نشان داد که جزایری که به روش ذکر شده استخراج می‌شوند به تغییرات غلظت گلوکز پاسخ می‌دهند و با افزایش غلظت گلوکز از ۳ به ۱۰ میلی‌مولار ترشح انسولین بیش از ۱/۵ برابر افزایش می‌یابد. هم‌چنین در این مطالعه میلرینون توانست ترشح انسولین را شدیداً تحریک کند که این حاکی از پاسخ‌دهی جزایر مذکور به یک عامل فارماکولوژیک است. اثبات پاسخ‌دهی جزایر به عوامل فیزیولوژیک و فارماکولوژیک برای ارزیابی عمل ترشحي آنها در یک مطالعه ضروری است و پس از آن می‌توان از جزایر مذکور برای کشف سایر عواملی که به نحوی می‌توانند بر ترشح انسولین تاثیر بگذارند (اعم از گیاهان دارویی یا داروهای سنتز شده شیمیایی) استفاده نمود.

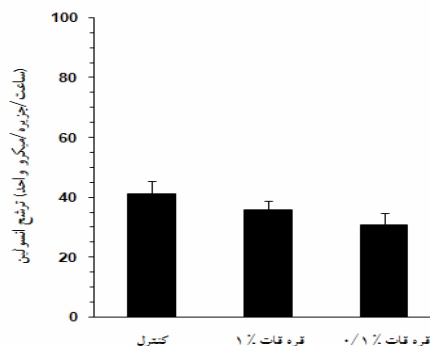
در این مطالعه اثر قره‌قات بر ترشح انسولین القا شده توسط گلوکز (ترشح انسولین در حضور گلوکز ۱۰ میلی‌مولار) مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که نتایج نشان می‌دهد عصاره عصاره آبی-الکلی آن در هیچ یک از غلظت‌های به کار رفته ترشح انسولین را افزایش نداد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که قره‌قات و یا حداقل نوع عصاره آبی-الکلی آن انسولینوتروپیک نمی‌باشد. لذا اثر این گیاه در کاهش قند خون که در مطالعات دیگر نشان داده شده است [۹-۴] از طریق سازوکارهای دیگری مثل مهار جذب گلوکز از روده [۱۰]، افزایش برداشت گلوکز توسط سلول‌ها [۱۱] و مهار گلوکونوتوژنز کبدی [۱۲] اعمال می‌شود. البته نباید از نظر دور داشت که نتایج به دست آمده در این مطالعه تنها مربوط به نوع عصاره آبی-الکلی گیاه قره‌قات بوده و ممکن است سایر انواع عصاره پاسخ متفاوتی ایجاد نماید.

به طور خلاصه می‌توان گفت که عصاره آبی-الکلی قره‌قات فاقد اثر انسولینوتروپیک در شرایط برون تنی است. لذا اثرات مفید این گیاه در کاهش قند خون احتمالاً مستقل از

معنی‌داری نسبت به حالت کنترل (گلوکز ۱۰ میلی‌مولار) نشان نداد.



اثرات دلوکز و میلرینون بر ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس موش صحرایی. جزایر لانگرهانس جدا شده به مدت ۶۰ دقیقه در حضور گلوکز ۳ (کنترل، $n = 17$) یا ۱۰ میلی‌مولار ($n = 17$) با یا بدون میلرینون (۱۴) $n =$ مجاورت داده شدند. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده‌اند. اعداد داخل پرانتز بر حسب میلی‌مولار می‌باشند. علامت * بیانگر $P < 0.01$ نسبت به کنترل و علامت # بیانگر $P < 0.01$ نسبت به کنترل و همچنین نسبت به گلوکز است.



اثر قره‌قات بر ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس موش صحرایی. جزایر لانگرهانس جدا شده به مدت ۶۰ دقیقه در حضور گلوکز ۱۰ میلی‌مولار (کنترل) با یا بدون عصاره های ۰/۱ درصد ($n = 14$) یا ۱ درصد ($n = 13$) قره‌قات مجاورت داده شدند. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده‌اند.

بحث و نتیجه‌گیری

گیاه قره‌قات موجب پایین آمدن قند خون حیوانات سالم و دیابتی می‌شود [۹-۴]. با این حال سازوکار اثر آن در کاهش قند خون به طور کامل مشخص نیست. هدف از این مطالعه

[6] Cignarella A, Nastasi M, Cavalli E, Puglisi L. Novel lipid-lowering properties of *Vaccinium myrtillus* L. leaves, a traditional antidiabetic treatment, in several models of rat dyslipidaemia: a comparison with ciprofibrate. *Thromb Res* 1996; 84: 311-322.

[7] Allen FM. Blueberry leaf extract: physiologic and clinical properties in relation to carbohydrate metabolism. *JAMA* 1927; 89: 1577-1581.

[8] Abidov M, Ramazanov A, Jimenez Del Rio M, Chkhikvishvili L. Effect of blueberin on fasting glucose, C-reactive protein and plasma aminotransferases, in female volunteers with diabetes type 2: double-blind, placebo controlled clinical study. *Georgian Med News* 2006; 141: 66-72.

[9] Watson EM. Some observations on the effect of blueberry leaf extract in diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1928; 19: 166-171.

[10] Hsu FL, Chen YC, Cheng JT. Caffeic acid as active principle from the fruit of *xanthium strumarium* to lower plasma glucose in diabetic rats. *Planta Med* 2000; 66: 228-230.

[11] Cheng JT, Liu M. Stimulatory effect of caffeic acid on alpha-adrenergic receptors to increase glucose uptake in cultured C1C2 cells. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2000; 362: 122-127.

[12] Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, Su ML, Burger HJ, Hemmerle H, et al. Chlorogenic acid analogs: potent competitive inhibitor of the hepatic glucose 6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys* 1998; 351: 279-285.

[13] Fujimoto S, Tsuura Y, Ishida H, Tsuji K, Mukai E, Kajikawa M, et al. Augmentation of basal insulin release from rat islets by preexposure to a high concentration of glucose. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: 927-940.

[14] Shafiee-Nick R, Pyne NJ, Furman BL. Effects of type-selective phosphodiesterase inhibitors on glucose-induced insulin secretion and islet phosphodiesterase activity. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 1486-1492.

[15] Yamazaki H, Zawulich KC, Zawulich WS. Physiologic implications of phosphoinositides and phospholipase C in the regulation of insulin secretion. *J Nutr Sci Vitaminol* 2010; 56: 1-8.

[16] Seino S, Takahashi H, Fujimoto W, Shibasaki T. Roles of cAMP signaling in insulin granule exocytosis. *Diabetes Obes Metab* 2009; 4: 180-188.

تاثیر آن بر ترشح انسولین بوده و تعیین سازوکار دقیق آن مستلزم انجام تحقیقات بیش تر است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم

پزشکی مشهد که با تامین هزینه مالی این طرح امکان اجرای

آن را فراهم نمودند تشکر و قدردانی می گردد.

منابع

[1] Hasani-Ranjbar S, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of Iranian medicinal plants useful in diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2008; 4: 285-92.

[2] Shafiee-Nick R, Parizadeh SMR, Karimi A. Evaluation of the effect of aqueous-alcoholic extract of *teucrium polium* on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets. *J Rafsanjan Uni Med Sci* 2008;7: 5-12 (Persian).

[3] Zokaei N. Effect of *vaccinium* extract on serum glucose and insulin release in rat mouse and rat [dissertation]. Mashhad: Mashhad Uni Med Sci; 2005. (Persian).

[4] Feshani AM, Kouhsari SM, Mohammadi S. *Vaccinium arctostaphylos*, a common herbal medicine in Iran: molecular and biochemical study of its antidiabetic effects on alloxan-diabetic wistar rats. *J Ethnopharmacol*. 2011; 133: 67-74.

[5] Roghani M, Balouchnejad Mojarad T, Taheri S. Effect of oral consumption of areal parts of *Vaccinium myrtillus* on blood glucose and lipids of diabetic rats. *Iranian J Diabetes Lipid* 2007; 7: 151-158 (Persian).

Effect of hydro-alcoholic extract of *Vaccinium arctostaphylos* on insulin release from rat-isolated langerhans islets

Reza Shafiee-Nick (Ph.D)^{*1,2}, Seyyed Mohammad Reza Parizadeh (Ph.D)³, Neda Zokaei (M.D)², Ahmad Ghorbani (Ph.D)¹

1 – Pharmacological Research Center of Medicinal Plants, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2 - Dept. of Pharmacology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3 - Dept. of Biochemistry and Nutrition, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

(Received: 25 Jun 2010 Accepted: 10 Jan 2011)

Introduction: *Vaccinium arctostaphylos* is one of the medicinal plants used in the treatment of diabetes. But the mechanisms responsible for its antidiabetic action have not been well defined. This study was undertaken to investigate the possible effect of *V. arctostaphylos* on insulin release from rat-isolated Langerhans islets.

Materials and Methods: The islets were incubated in the presence of 3 or 10 mM glucose with or without milrinone (0.1 and 0.01%) and hydro-alcoholic extract of *V. arctostaphylos* (0.1 and 0.1%) for 60 min. The concentration of insulin was measured in samples of incubation medium.

Results: The increase of glucose concentration in incubation medium from 3 to 10 mM resulted in a significant increase of insulin secretion. Milrinone at 0.1 mM significantly increased insulin release evoked by 10 mM glucose. However, none of the extract concentrations affected the insulin release.

Conclusion: Our data demonstrated that *V. arctostaphylos* had no insulinotropic property and its effects on diabetes mediated by other mechanisms which should be clarified in future studies.

Keywords: *Vaccinium arctostaphylos*; Hydro-alcoholic extract; Insulin; Langerhans islets; Rat

* Corresponding author: Fax: +98 511 8828567 ; Tel: +98 511 8828566
shafieer@mums.ac.ir