بررسي اثر آنتي ديابتيک عصاره آبي ميوه هندوانه ابوجهل بر سطوح پلاسمايي گلوکز خرگوشهاي ديابتي

رضا مهدوي*[۱]، نازنين دشتي[۱]، عليرضا استاد رحيمي[۱]، عباس دل آذر[۲] و حسن رضا زاده[۳]
[۱]دانشکده بهداشت و تغذيه دانشگاه علوم پزشکي تبريز، [۲]دانشکده داروسازي و مرکز تحقيقات کاربردي دارويي دانشگاه علوم پزشکي تبريز، [۳]دانشکده داروسازي دانشگاه علوم پزشکي تبريز

تاريخ دريافت: ۸۴/۳/۱۷ ، تاريخ پذيرش: ۸۴/۵/۲۵

Antidiabetic effect of Citrullus colocynthis fruit aqueous extract on plasma glucose levels in diabetic rabbits

Mahdavi R.*[1], Dashti N. [1], Ostadrahimi A.[1], Delazar A. [2], Rezazadeh H. [3]
[1]School of Health and Nutrition, Tabriz University. of Medical Sciences, [2]Faculty of Pharmacy, Drug Applied Research Center, Tabriz University. of Medical Sciences, [3] School of Pharmacy, Tabriz University. of Medical Sciences

Received: 2005/6/7 , Accepted: 2005/8/8

OBJECTIVES: Citrullus colocynthis (Handal) is a medical plant have been used for the treatment of diabetes in Iran from a long time ago. **METHODS:** The antidiabetic effect of hydromethanolic (70%) extracts of Handal on the plasma glucose levels were investigated in diabetic rabbits. The rabbits were randomly divided to 3 groups, the first group as a control, the second and the third as a test. 100 mg/kg and 200 mg/kg of extracts were administrated orally to group 2 and group3 for 6 days respectively. **RESULTS:** The first day, oral administration of 100 mg/kg of C. colocynthis, produced non significant reduction in plasma glucose levels after 2 and 6h and significant reduction after 12 h in comparison with the first group ($P<0.05$). Every 3 time, the dose of 200 mg/kg was due to significant blood glucose reduction in comparison with the control group. Mean blood glucose levels decreased in both test groups during the third and the fifth day of study, However, it was significant only in group 2 the fifth day ($P<0.000$). All the rabbits of group 3 died of diarrhoea in the sixth day of experiment. **CONCLUSION:** The results suggest that although hydromethanolic extract of the pulp of C. colocynthis can decrease plasma glucose levels in diabetic rabbits, further studies are necessary for finding the effective and safety dose.

Key words: *Citrullus colocynthis, Antidiabetic, diabetic rabbits.*

زمينه و هدف: هندوانه ابوجهل (حنظل) يکي از گياهان طبي است که از قديم در درمان ديابت و ... در ايران بکار مي رفته است. **روش ها:** در اين مطالعه اثر آنتي ديابتيک عصاره هيدروميتانلي (۷۰%) ميوه هندوانه ابوجهل بر سطح پلاسمايي گلوکز خون خرگوشهاي نر ديابتي شده مورد بررسي قرار گرفت. از سه گروه خرگوشهاي ديابتي مورد مطالعه، بطور تصادفي، يک گروه به عنوان گروه کنترل (گروه ۱) و دو گروه به عنوان گروههاي مورد (گروههاي ۲ و ۳) انتخاب شدند. گروههاي ۲ و ۳ براي مدت ۶ روز، هر روز صبح به ترتيب دوزهاي ۱۰۰ و ۲۰۰ ميلي گرم به ازاي کيلوگرم وزن بدن عصاره پولپ ميوه حنظل را توسط گاواژ از راه دهان دريافت نمودند. **يافته ها:** در روز اول، تجويز خوراکي ۱۰۰mg/kg عصاره، باعث کاهش غير معني دار گلوکز پلاسما بعد از ۲ و ۶ ساعت و کاهش معني دار آن بعد از ۱۲ ساعت شد ($P<۰/۰۵$). دوز ۲۰۰mg/kg عصاره، در هر سه زمان باعث کاهش معني دار قند خون شد. در روزهاي سوم و پنجم گلوکز خون در هر دو گروه مورد کاهش يافت که اين کاهش فقط در روز پنجم و در گروه ۲۰۰mg/kg عصاره معني دار بود ($P<۰/۰۰۰$). تمامي خرگوشهاي گروه ۳، در روز ششم آزمايش از اسهال مردند. **نتيجه گيري:** نتايج مطالعه حاکي از آن است که، عصاره تام پولپ هندوانه ابوجهل، اگر چه قادر است موجب کاهش گلوکز پلاسمايي خرگوشهاي ديابتي شود، اما هنوز براي يافتن دوز مناسب و بي خطر نياز به مطالعات بيشتري مي باشد.

واژه هاي کليدي: *هندوانه ابوجهل، آنتي ديابتيک، خرگوشهاي ديابتي.*

*نويسنده مسئول: دکتر رضا مهدوي، دانشکده بهداشت و تغذيه دانشگاه علوم پزشکي تبريز، تلفن: ۳۳۴۴۴۷۳۱، نمابر: ۳۳۴۰۶۳۴

**Corresponding Author: Dr. Reza Mahdavi, School of Health and Nutrition, Tabriz University. of Medical Sciences, Tel: 3344731; Fax:3340634; E-mail mahdavirez@hotmail.com*

۱- مقدمه

ديابت مليتوس يكي از شايع ترين بيماري هاي اندوكرين است كه حدود ۶% از جمعيت جهان به آن مبتلا مي باشند (۱). مطالعات اپيدميولوژي، جمعيت ديابتي در ايران را حدود ۱/۵ ميليون نفر تخمين زده است (۲) و آن را هشتمين علت مرگ و مير معرفي نموده است (۳). استفاده از گياهان آنتي ديابتيک در ايـران از قدمت طولاني بـرخوردار است. از جمله اين گياهان ميتوان به تخم شنبليله (Trigonella foenum-graecum)، برگ مريم گلي (Salvia officinalis)، گياه قنطوريون صغير (erythraea Centaurium)، ريشه صابوني غاسول Saponaria) (officinalis، پوسته دانه لوبيا (Phaseolus vulgarls)، برگ درخت گردو (Juglans regia)، علف هفت بند (Polygonumaviculare)، سير (Allium sativa)، پياز (Allium cepa)، ريشه بابا آدم (Arctium lappa)، برگ گزنه (Urtica dioica) (۴)، قره قاط (Ribes bieberstinii) و حنظل (Citrullus colocynthis) (۵) اشاره نمود.

حنظل يا هندوانه ابوجهل با نام علمي C. colocynthis از خانواده cucurbitaceae (تيره كدو) مي باشد. اين گياه بومي نواحي گرم آفريقا و آسيا مي باشد. در ايران در مناطق آذربايجان، لرستان، خوزستان، فارس، كرمان، بوشهر، جزيره قشم، بندر عباس، بلوچستان، خراسان و يزد بصورت وحشي مي روبد (۶).

از برگ هاي اين گياه در درمان آسم و يرقان استفاده مي شود در حاليكه ريشه آن جهت درمان عفونت پستان، آمنوره، يرقان، دردهاي مفصلي و بيماري هاي چشمي بكار مي رود. همچنين از ميوه گياه بطور گسترده در كنترل قند خون و ديابت استفاده ميشود (۷).

H.Jouad و همكارانش فهرستي شامل ۵۴ گياه براي درمان ديابت در مراكش معرفي نمودند (۸). همچنين در مطالعه اي تاثير عصاره آبي پوست هندوانه ابوجهل بر قند خون خرگوش هاي ديابتي بررسي شده است (۹). اما نظر بر اينكه مطالعات موجود از نظر علمي كافي نمي باشد، اين مطالعه جهت بررسي اثر عصاره هيدرومتانلي ميوه هندوانه ابوجهل بر سطوح پلاسمايي گلوكز خون در خرگوش هاي نر ديابتي انجام گرفت.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: جمع آوري گياه

ميوه هاي هندوانه ابوجهل، در تابستان ۱۳۸۲، از بازار تبريز خريداري گرديد. بخش فارماكوگنوزي دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، اين ميوه ها را مورد شناسايي قرار داده و صحت آن ها را تاييد نمود.

۲-۲: عصاره گيري از گياه

به منظور عصاره گيري، ابتدا دانه ها از پولپ و پوست جدا شده و سپس پولپ همراه با پوست ميوه ها توسط آسياب مكانيكي به پودر كاملا ريزي تبديل گرديدند. عصاره گيري از پودر حاصل توسط حلال متانل ۷۰% صورت پذيرفت. عمل عصاره گيري ۳ بار تكرار و عصاره هاي بدست آمده توسط روتاري اواپوراتور تحت دماي ۴۰ درجه سانتي گراد و در فشار ۱۰۰ ميلي متر جيوه كاملا خشك گرديد. عصاره هاي خشك شده در يخچال در دماي زير صفر درجه سانتي گراد تا زمان مصرف نگهداري گرديدند.

بمنظور تجويز عصاره به حيوانات آزمايشگاهي، محلول هاي ۱۰% از عصاره خشك در آب مقطر تهيه گرديد، بطوري كه هر ۱cc از محلول حاوي ۱۰۰mg عصاره خشك بود.

۲-۳: بررسي هاي فيتوشيميايي

۲-۳-۱: جستجوي استرول ها

واكنش Liebermann-Burchard براي تعيين حضور استرولها بكار برده شد (۱۰). استرولها با افزودن انيدريد استيك و اسيد سولفوريك غليظ ايجاد رنگ آبي- سبز را مينمايند. اين تست براي عصاره هيدروالكلي بدست آمده مثبت ارزيابي گرديد.

۲-۳-۲: جستجوي فلاوونوئيدها

تست سيانيدين براي جستجوي فلاوونوئيدها بكار رفت (۱۱). فلاوونوئيدها در محيط الكلي تحت تاثير اسيد كلريدريك غليظ و نوار منيزيم توليد رنگ قرمز يا نارنجي مينمايند. تست سيانيدين براي عصاره هيدروالكلي هندوانه ابوجهل مثبت ارزيابي گرديد.

۲-۳-۳: جستجوي ساپونين ها

در اثر بهم زدن شديد محلول مائي حاوي تركيبات ساپونيني به مدت ۲ دقيقه، كف پايداري (حداقل به مدت ۱۵ دقيقه)، تشكيل ميگردد. در صورتي كه به محلول اوليه روغن زيتون اضافه گردد امولسيون تشكيل خواهد شد. اين تست در اين مورد مثبت ارزيابي گرديد (۱۱).

۲-۳-۴: جستجوي آلكالوئيدها

از معرف Dragendorff يا Mayer براي تشخيص حضور آلكالوئيدها در محلول اسيدي (HCl 1%) ميتوان استفاده نمود. حضور آلكالوئيدها با تشكيل كدورت يا رسوب تائيد ميگردد (۱۱). تست آلكالوئيدي در مورد عصاره خشك حاصل از هندوانه ابوجهل مثبت ارزيابي گرديد.

۲-۳-۵: حيوانات آزمايشگاهي

تعداد ۲۵ سر خرگوش سفيد نيوزيلندي نر ۲-۱/۵ ماهه از انستيتو پاستور ايران واقع در تهران خريداري شد. ميانگين وزن اين خرگوش ها ۱۰/۵± ۱۶۸۳ گرم بود.بعد از انتقال حيوانات از تهران به تبريز، براي تطابق با محيط به مدت ۲ هفته به صورت دو تايي در قفس ها نگهداري گرديدند. در اين مدت، خرگوشها از غذاي تجاري استاندارد، خريداري شده از شركت نيرو سهند، بطور آزادانه تغذيه نمودند.

بعد از آن به منظور ديابتي شدن، ۱۲۰mg به ازاي kg وزن بدن، آلوكسان منو هيدرات (از طريق سياهرگ جانبي گوش) به خرگوش ها تزريق شد. آلوكسان، اين عمل را از طريق تخريب جزاير لانگرهاس پانكراس انجام مي دهد كه در نتيجه، مقدار زيادي انسولين از سلولهاي B پانكراس آزاد مي شود. جهت جلوگيري از بروز شوک هيپوگليسميک، در ۲۴ ساعت اول بعد از تزريق، به جاي آب معمولي، به خرگوش ها سرم دكستروز ۱۰% داده شد (۱۲). تا مدت ۸ روز تمام خرگوش ها بطور آزاد به آب و غذا دسترسي داشتند. بعد از ۸ روز، در حالت ۱۲ ساعت ناشتايي، از سياهرگ جانبي گوش خرگوش ها خون گيري بعمل آمده و سطح گلوكز پلاسمايي را تعيين گرديد. قند خون بالاي ۳۰۰mg/dl به عنوان شاخص ديابتي شدن در نظر گرفته شد (۹). خرگوش هاي فاقد اين شاخص از مطالعه كنار گذاشته شدند. بعد از تعيين قند خون، از بين خرگوشهاي ديابتي، بطور تصادفي ۳ گروه ۶ تايي (يک گروه به عنوان كنترل و دو گروه به عنوان مورد) تشكيل شد. در روز آزمايش با استفاده از سرنگي كه به جاي سوزن، لوله اي توخالي به سر آن متصل بود، در حالت ۱۲ ساعت ناشتايي به گروه كنترل ۲ml سرم فيزيولوژي و به دو گروه مورد به ترتيب ۱۰۰ و ۲۰۰ ميلي گرم به ازاي kg وزن بدن عصاره حنظل داده شد. و بلافاصله از همه خرگوش ها خون گيري بعمل آمد. خون گيري هاي بعدي در زمان هاي ۲، ۶ و ۱۲ ساعت پس از تجويز عصاره (در حالت ناشتايي) انجام گرفت. تا مدت ۶ روز، هر روز صبح يک دوز عصاره به هر دو گروه خورانده شد. خونگيريهاي بعدي در روز هاي سوم و پنجم در حالت ناشتايي صورت گرفت.

۶-۳-۲: اندازه گيري گلوكز خون

اندازه گيري گلوكز پلاسمايي، با استفاده از كيت دستي پارس آزمون، بر پايه روش آنزيماتيک و رنگ سنجي (Enzymatic – colorimetric / CHOD-PAP) انجام شد (۱۳). ميانگين سطح گلوكز خون به صورت mg/dl بيان گرديد.

۷-۳-۲: آناليز آماري

تحليل آماري داده ها و اطلاعات موجود توسط نرم افزار آماري SPSS11.5 صورت گرفت. براي مقايسه ميانگين ها آزمون ANOVA و تست توكي بكار رفت. مقادير P-Value<۰/۰۵ از نظر آماري معني دار تلقي شد (۷ و ۱۴).

۳ – نتايج

۱-۳: اثر عصاره هاي تام پولپ ميوه هندوانه ابوجهل بر گلوكز خون خرگوش هاي ديابتي در ۲۴ ساعت ناشتايي

ميانگين سطوح گلوكز پلاسمايي ناشتا در حيوانات در زمان هاي مختلف بعد از تجويز دهاني تک دوز عصاره تام پولپ ميوه حنظل در جدول ۱ نشان داده شده است. سطوح گلوكز پلاسمايي در هر زمان با گروهي كه تنها ۲ml سرم فيزيولوژي دريافت كردند (گروه كنترل) مقايسه شده است.

۱۰۰mg عصاره آبي موجب كاهش سطوح گلوكز پلاسمايي ناشتا در ۲، ۶ و ۱۲ ساعت بعد از تجويز عصاره شد كه اين كاهش (از ۲۹۰mg/dl به ۲۸۱ mg/dl) فقط در زمان ۱۲ معني دار بود (p<۰/۰۵). كاهش گلوكز پلاسمايي ناشتا در گروه ۳ در هر سه زمان با معني داري بيشتري ديده شد.

۲-۳: تاثير ۶ روز تجويز دهاني عصاره تام پولپ ميوه حنظل بر گلوكز خون ناشتاي خرگوش هاي ديابتي

مقادير بدست آمده براي سطح گلوكز پلاسمايي ناشتا در گروه هاي آزمايشي در جدول ۲ ارائه شده است. هر دو دوز مداخله سطوح گلوكز پلاسمايي ناشتا را در روزهاي سوم و پنجم كاهش دادند، اما در روز پنجم و در گروه ۳ مقدار گلوكز خون ناشتا از ۱۳۲mg/dl به ۲۷۴ mg/dl كاهش يافت كه معني دار بود (p<۰/۰۰۰). مقايسه گروه هاي مورد در همه زمان ها با گروه كنترل صورت پذيرفت.

جدول ۱: اثر تجويز عصاره تام پولپ ميوه هندوانه ابوجهل بر سطوح گلوكز پلاسمايي در خرگوش هاي ديابتي و مقايسه آنها در ساعتهاي مختلف روز اول با گروه كنترل

گروههاي آزمايشي	تعداد	ميانگين و S.E.M گلوكز خون در ساعتهاي مختلف mg/dl			
		۰	۲	۶	۱۲
گروه ۱ (گروه كنترل كه ۲ml سرم فيزيولوژي دريافت كرد)	۶	۳۱۲±۶/۱	۳۰۸±۴/۶	۲۹۸±۳/۸	۲۹۰±۳/۱
گروه ۲ (گروه مورد كه ۱۰۰mg/kg Bw عصاره تام پولپ ميوه گرفت)	۶	۳۰۹±۱/۸	۳۱۱±۲/۲	۲۹۴±۲/۳ *	۲۸۱±۲/۳
گروه ۳ (گروه مورد كه ۲۰۰ mg/kg Bw عصاره تام پولپ ميوه دريافت نمود)	۶	۳۱۱±۰/۹	۳۰۵±۳/۳ *	۲۸۲±۱ **	۲۱۸±۰/۷ ***

*: P< ۰/۰۵
**: P< ۰/۰۱
***: P< ۰/۰۰۱

جدول ۲ – اثر ۶ روز تجويز دهاني عصاره تام پولپ ميوه هندوانه ابوجهل بر سطوح گلوكز پلاسمايي خرگوش هاي ديابتي و مقايسه آنها با گروه كنترل

گروههاي آزمايشي	تعداد	ميانگين وS.E.M گلوكز خون در روزهاى مختلف mg/dl		
		روز ۱	روز ۳	روز ۵
گروه ۱ (گروه كنترل كه ۲ml سرم فيزيولوژي دريافت كرد)	۶	۳۱۲±۶/۱	۳۱۲±۵/۷	۳۱۴±۶/۹
گروه ۲ (گروه مورد كه ۱۰۰mg/kg Bw عصاره تام پولپ ميوه گرفت)	۶	۳۰۹±۱/۸	۳۰۲±۲	۳۰۰±۲/۲
گروه ۳ (گروه مورد كه ۲۰۰ mg/kg Bw عصاره تام پولپ ميوه دريافت نمود)	۶	۳۱۱±۰/۹	۳۰۰±۱/۵	*** ۲۷۴±۰/۸

***: P< ۰/۰۰۱

۴- بحث

بررسيهاي فيتوشيميايي انجام يافته حضور گروههاي شيميايي ساپونيني، استرولي، فلاوونوئيدي و آلكالوئيدي را در عصاره هيدرو متانلي نشان داد. اين گروهها، از تركيبات موثره مهم شناسايي شده موجود در گياه C. colocynthis ميباشند.

نتايج اين مطالعه نشان داد كه هر دو دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ ميلي گرمي عصاره تام پولپ ميوه هندوانه ابوجهل، سطوح پلاسمايي گلوكز ناشتا را در خرگوش هاي ديابتي كاهش مي دهد. اين خاصيت آنتي ديابتي به ويژه در مورد دوز ۲۰۰ ميلي گرمي عصاره به طور معني دار ديده شد كه احتمالاً بيان كننده اين است كه اثر آنتي هيپرگليسميكي عصاره به دوز وابسته مي باشد.

در ارتباط با اثر پائين آورندگي قند خون هندوانه ابوجهل گزارشات اندكي به چشم ميخورد. در بررسي كه توسط Nmila و همكاران صورت پذيرفت، اسيدهاي آمينه موجود در دانه عامل اصلي افزايش ترشح انسولين و خواص آنتي ديابتي آن معرفي گرديدند (۱۵). در مطالعه ديگر كه توسط Abdel Hassan و همكارانش صورت پذيرفت، اثر آنتي ديابتي عمدتا به ساپونينهاي موجود در عصاره مائي نسبت داده شده است (۹).

تا كنون در رابطه با تاثير عصاره هيدروالكلي ميوه هاي هندوانه ابوجهل بر روي قند خون گزارشي منتشر نگرديده است. بررسيهاي انجام يافته بر روي حنظل نشان از حضور ساپونينهاي استروئيدي (۱۶) و فلاوونوئيدهاي گليكوزيدي در آن دارد (۱۷و۱۸). اين نتايج در بررسي هاي فيتوشيميايي انجام يافته در اين تحيق نيز نشان داده شد. از آنجائي كه تاثير گليكوزيدهاي فلاوونوئيدي بر روي تحريك ترشح انسولين قبلا مورد تائيد قرار گرفته است (۱۹) از اينرو اين امكان وجود دارد كه بخشي از اثرات پائين آورندگي قند خون گياه هندوانه ابوجهل بواسطه اين دسته از تركيبات باشد. بروز اثرات سمي در اثر مصرف ميوه هاي حنظل قبلا توسط محققين نشان داده شده است. Qarawi و همكاران (۱۴) در مطالعه خود ذكر كرده اند كه رژيم محتوي ۱۰% سيترولوس باعث كاهش وزن، ناكارايي مصرف غذا، اسهال شديد و انتروهپاتونفروپاتي در رت هاي مورد آزمايش مي شود. آنها اين اختلالات را به سميت حنظل نسبت داده اند.

در مطالعه ديگري Adam و همكارانش به بروز اسهال در گوسفندان كه روزانه ۰/۲۵ gr/kg ميوه سيترولوس مصرف مي كردند، اشاره نموده و پيشنهاد كردند كه اين اسهال احتمالاً ناشي از كوكور بيتاسين هاي موجود در هندوانه ابوجهل مي باشد (۲۰).

در اين مطالعه نيز اين عارضه هاي سمي مشاهده گرديد بطوريكه در روز ششم مطالعه خرگوش هاي گروه سه كه دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره تام پولپ سيترولوس را دريافت مي كردند مردند. تمامي خرگوش ها قبل از مرگ به اسهال شديد مبتلا شدند. از آنجائي كه دوز ۱۰۰ mg/kg در خرگوشها كاهش معني داري در ميزان گلوكز نشان نداد و دوز ۲۰۰ mg/kg همزمان با ايجاد كاهش معني دار در گلوكز خون عوارض سمي را نيز نمايان ساخت و باعث مرگ حيوانات گرديد لذا ميتوان اينطور نتيجه گرفت كه انديس درماني عصاره هيدروالكلي باريك ميباشد. اين نتيجه ميتواند ناشي از باريك بودن انديس درماني مواد موثره عصاره مورد نظر بوده و يا حضور توام مواد موثره و مواد سمي را در عصاره نشان دهد.

۵- نتيجه گيري

بطور خلاصه نتايج اين مطالعه حاكي از آن است كه عصاره هيدرو متانلي (۷۰%) پولپ ميوه هندوانه ابوجهل خاصيت آنتي ديابتي دارد، اما براي يافتن دوز مناسب و غير سمي مطالعات بيشتري مورد نياز است.

۶- تشكر و قدرداني

از مركز تحقيقات كاربردي – دارويي دانشگاه علوم پزشكي تبريز كه بودجه اين مطالعه را تامين نموده اند و همچنين از دانشكده بهداشت و تغذيه و دانشكده داروسازي دانشگاه مذكور تشكر و قدرداني مي گردد.

7- References:

1. Grove J.K., Yadav S. and Vats V. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. J. of Ethnopharmacology, 2002, 81: 81-100.

۲. عزيزي فريدون. اپيدميولوژي ديابت، چكيده نامه، سمينار افقهاي جديد در آموزش و درمان ديابت (۲۷۰۲۶ ارديبهشت ۱۳۸۰)، مركز تحقيقات غدد دانشگاه علوم پزشكي تهران، ۱۳۸۰.

۳. عزيزي فريدون. اپيدميولوژي ديابت قندي، پيام ديابت. شماره ۱، ۱۳۷۲، ص ۱۱.

۴. معطر فريبرز، صمصام شريعت عادي، افشاري پورسليمان: درمان با گياه، چاپ پنجم، ۱۳۷۰.

۵. آخوند زاده شاهين، پسيان مانک، تقي زاده ميترا. دايره المعارف گياهان دارويي ايران، پژوهشكده گياهان دارويي جهاد دانشگاهي، جلد اول، ۱۳۷۹.

۶. زرگري علي. گياهان دارويي، جلد دوم، موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران ۱۳۷۵، ص ۳۹۴-۳۹۰.

7. Al-Ghaithi F., El-Ridi M.R., Adeghate E., Amiri M.H. Biochemical effects of Citrullus colocynthis in normal and diabetic rats, Molecular Cellular Biochemistry, 2004, Feb, 23:1-7
8. Jouad H., Haloui M., Rhiouani H., El Hilaly J., Eddouks M. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the north center region of Morocco (Fez-Boulemane), Journal of Ethno pharmacology, 2001, 77: 175-182.
9. Abdel-Hassan I.A., Abdel-Barry J.M., Tarig M.S. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of Citrullus colocynthis fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits, Jornal of Ethno pharmacology, 2000, 71: 325-330.
10. Harborne J.B. Phytochemical methods. Hapman and Hall, London, 1984, 120-128, 192-202.
11. Karumi Y., Onyeyili P.A., Ogugbuaja V.O. Identification of active principles of M. balsamina (Balsam Apple) leaf extract, journal of Medical Sciences, 2004,4 (3): 179-182
12. Lapidot A., Haber S. Effect of endogenous β-hudroxybutyrate on glucose metabolism in the diabetic rabbit brain: A ^{13} C-magentic reson spectroscopy study of [U-^{13}C] glucose metabolites, Journal of Neuroscience Research, 2001, 64 (2): 207-216.
13. Sacks D.B. Carbohydrates. Textbook of clinical chemistry, 3th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1997, 750-808.
14. Al-Qarawi A.A., Adam S.E.I. Effect of combination of capsicum frutescens and citrullus colocynthis on Growth, Haematological and Pathophysiological Parameters of Rats,Phytotherapy Research, 2003:92-95.
15. Nmila R., Gross R., Rehid H., Roye M., Manteghetti M., Petit P., Tijane M., Ribes G., Sauvaire Y. Inslinotropic effect of citrullus colocynthis fruit extract, Planta Medica, 2000, 66, 418-423.
16. Seger C., Sturm S., Mair M.E., Ellmerer E.P., Stuppner H. Spectral assignments and reference data, Magnetic Resonance in Chemistry, 2005, 43: 489-491.
17. Maatooq G.T., El-Sharkawy S.H., Afifi M.S. Rosazza P.N.C-p-Hydroxybenzoylglycoflavones from Citrullus colocynthis, Phytochemistry, 1997, 44 (1): 187-190.
18. Delazar A., Kosari A.R., Nazemyieh H., Modarresi M., Afshar J., Sarker S.D. Three flavonoid C-glycosides from Citrullus colocynthis, 9th Seminar of Pharmaceutical Sciences, 2004, Tabriz, Aug 23-26.
19. Jorge A.P., Horst H., Sousa E., Pizzolatti M.G., Barreto Silva F. R.M. Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on 14C-glucose uptake in rat soleus muscle, Chemico-Biological Interactions, 2004, 149: 89–96.
20. Adam S.E.I., Al-Yahya M.A., Al –Farhan A.H. Response of Najdi sheep to oral administration of Citrullus colocynthis fruits, Nerium oleander leaves or their Mixture, Small Ruminant Research; 2001, 40: 239-244.