

## **Effect of Royal Jelly on Blood Glucose and Lipids in Streptozotocin Induced Type 1 Diabetic Rats**

Mojtaba Asgari<sup>1</sup>, Masoumeh Asle-Rousta<sup>2\*</sup>, Mohammad Sofiabadi<sup>3</sup>

1. MSc of Physiology, Department of Physiology, Biology Research Center, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran.

2. Assistant Professor, Department of Physiology, Biology Research Center, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran.

3. Associate Professor, Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Received: 12 Nov 2016, Accepted: 12 Jul 2017

---

### **Abstract**

**Background:** Diabetes is the most common endocrine disorder that leads to hyperglycemia and hyperlipidemia. Royal jelly is as a bee-collected natural product has diverse biological properties and that is rich in natural antioxidants. The aim of this study was to investigate the effects of royal jelly on serum glucose and lipids profile in streptozotocin induced type 1 diabetic rats.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 40 male Wistar rats were divided into 5 groups (8 in each): control, diabetic rats, Glibenclamide, and two groups of royal jelly- treated diabetic. Diabetes was induced in the rats by injection of streptozotocin (60 mg/kg b.w) intraperitoneally. The royal jelly was gavaged at doses of 100 and 200 mg/kg after streptozotocin injection for 30 days. At the end of this period, levels of glucose, cholesterol, triglyceride, LDL and HDL in serum were measured.

**Results:** Royal jelly and Glibenclamide significantly decreased the levels of glucose, cholesterol, triglyceride and LDL in diabetic rats ( $p < 0.01$ ). In addition, significant increase ( $p < 0.01$ ) in HDL level was observed in royal jelly-treating rats in comparison to the diabetic rats.

**Conclusion:** The results indicated that royal jelly may be used effectively in controlling and attenuating the complications of diabetes. The *hypoglycemic and hypolipidemic effects* of royal jelly may be due to the presence of antioxidants.

**Keywords:** Diabetes, Glucose, Lipid, Royal jelly.

\*Corresponding Author:

Address: Department of Physiology, Biology Research Center, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran.  
Email: mrousta@iauz.ac.ir

## بررسی اثر ژل رویال بر سطح گلوکز و چربی‌های خون در موش‌های صحرائی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین (تیپ ۱)

مجتبی عسگری<sup>۱</sup>، معصومه اصل روستا<sup>۲\*</sup>، محمد صوفی آبادی<sup>۳</sup>

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

۲. استادیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

۳. دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۸/۲۲ تاریخ پذیرش: ۹۶/۴/۲۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** دیابت شایع‌ترین بیماری اندوکراین است که به هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی منجر می‌گردد. ژل رویال یکی از محصولات طبیعی زنبور عسل است که خواص زیستی متنوعی دارد و غنی از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی است. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ژل رویال بر میزان گلوکز و نمایه لیپیدی در موش‌های صحرائی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین (تیپ ۱) است. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۴۰ سرت نر نژاد ویستار مورد استفاده قرار گرفت که به ۵ گروه ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل، دیابتی، گلی‌بن‌کلامید و دو گروه دیابتی تحت درمان با ژل رویال تقسیم شدند. برای دیابتی کردن موش‌ها، استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن) به صورت درون صفاقی تزریق شد. پس از تزریق استرپتوزوتوسین، ژل رویال با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۳۰ روز به گروه‌های تیمار گاوژاژ شد. در پایان این دوره، سطح گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید، *LDL (low-density lipoprotein)* و *HDL (High-density lipoprotein)* سرم اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** ژل رویال و گلی‌بن‌کلامید به طور معنی‌داری سطح گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید و *LDL* سرم را در موش‌های دیابتی شده کاهش دادند ( $p < 0/01$ ). علاوه بر این، افزایش معنی‌دار سطح *HDL* در موش‌های دیابتی تیمار شده با ژل رویال در مقایسه با حیوانات دیابتی مشاهده شد ( $p < 0/01$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد که ژل رویال را می‌توان برای کنترل و کاهش عوارض ناشی از دیابت به کار برد. اثرات هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک ژل رویال احتمالاً به علت وجود آنتی‌اکسیدان‌های فراوان در آن است.

**واژگان کلیدی:** دیابت، گلوکز، لیپید، ژل رویال.

\*نویسنده مسئول: ایران، زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد زنجان، مرکز تحقیقات بیولوژی، گروه فیزیولوژی

Email: mrousta@iauz.ac.ir

## مقدمه

دیابت ملیتوس یکی از بیماری های اندوکراین است که بر اثر اختلال در ترشح انسولین یا مقاومت به این هورمون ایجاد می شود. افزایش گلوکز خون به عنوان شاخص دیابت در نظر گرفته می شود (۱). دیابت از مهم ترین علل مرگ و میر در کشورهای مختلف جهان است و شیوع آن به خصوص در جوامع پیشرفته به شدت در حال افزایش می باشد (۲). استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به دیابت، به پراکسیداسیون لیپیدی منجر می گردد و آسیب های بافتی نظیر نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماری های قلبی عروقی را به دنبال دارد. دیس لیپیدمی که در بیماران مبتلا به دیابت به صورت افزایش تری گلیسرید و کاهش HDL مشاهده می شود نیز احتمال ابتلا به بیماری های قلبی عروقی و خطر مرگ و میر را افزایش می دهد (۱، ۳). امروزه برای درمان دیابت از انسولین و داروهای شیمیایی استفاده می شود. این داروها با وجود آن که غلظت گلوکز خون را در بیمار کاهش می دهند، عوارضی نظیر افزایش ذخایر چربی، تحلیل بافت چربی در محل تزریق انسولین و شوک هیپوگلیسمیک را به جای می گذارند و در طولانی مدت، نمی توانند از بروز عوارض فراوان ناشی از دیابت جلوگیری کنند. از این رو شناخت و استفاده از ترکیبات مؤثر برای درمان دیابت (با حداقل عوارض جانبی) ضروری به نظر می رسد (۴). مطالعات نشان داده است که به کارگیری ترکیبات آنتی اکسیدانی اثرات سودمندی بر درمان دیابت دارد (۵).

ژل رویال (Royal Jelly) ماده سفید مایل به زرد است که توسط غدد آرواره ای و تحت فکی زنبورها کارگر ترشح و توسط زنبور ملکه (در تمام عمر) و لاروها (در طول دوره رشد) مصرف می شود. ژل رویال حاوی آب (۵۰-۶۰ درصد)، پروتئین (۱۸ درصد)، کربوهیدرات ها (۱۵ درصد)، لیپیدها (۳-۶ درصد)، نمک های معدنی (۱/۵ درصد) و ویتامین ها (ویتامین A، B، C، D، E) و ویتامین های گروه B و نیاسین) همراه با ترکیبات زیستی نادر نظیر ۱۰-هیدروکسیل ۲-دکانوئیک اسید (نوعی آنتی بیوتیک) و ترکیبات فنلی فراوان از گروه فلاونوئیدها

است (۶، ۷). اثرات آنتی اکسیدانی، آنتی باکتریایی، ضدالتهابی و محافظت کننده عصبی ژل رویال به اثبات رسیده است (۸، ۹). تاکنون گزارشی مبنی بر اثرات زیان بخش این ماده در سیستم های حیاتی وجود ندارد و با وجود پیشنهاداتی مبنی بر اثرات ضددیابتی ژل رویال (همانند محصولات دیگر زنبور عسل)، اثرات تیمار طولانی مدت این ماده بر وزن بدن، سطح گلوکز و نمایه لیپیدی سرم در موش های مدل دیابتی با استرپتوزوتوسین (تیپ ۱) مورد بررسی قرار نگرفته است. با توجه به این موضوع و هم چنین اثرات محافظتی ژل رویال (که ذکر شد) مطالعه حاضر به هدف بررسی اثر تیمار خوراکی ژل رویال بر وزن بدن، سطح گلوکز و نمایه لیپیدی سرم در موش های صحرایی نر بالغ دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام گرفت.

## مواد و روش ها

در تحقیق حاضر از رت های نر بالغ نژاد وستار به وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم (موسسه سرم سازی کرج، ایران) استفاده شد. حیوانات به تعداد ۴ موش در هر قفس در شرایط ۱۲:۱۲ تاریکی-روشنایی، در دمای ۲۵-۲۲ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. قوانین اخلاقی مربوط به نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی در همه مراحل کار رعایت شد. موش ها به ۵ گروه (۸ حیوان در هر گروه) تقسیم شدند:

- (۱) گروه کنترل که به صورت intact نگهداری شد.
- (۲) گروه حیوانات دیابتی بدون درمان.
- (۳) گروه دیابتی تیمار شده با گلی بنکلامید micro (۶۰۰ g/kg/BW)
- (۴ و ۵) گروه دیابتی تحت تیمار با ژل رویال در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg/BW (۱۱).

ژل رویال (زنبورداری جهاد کشاورزی استان قزوین) و گلی بنکلامید (Sigma-Aldrich) به صورت حل شده در آب مقطر و از طریق گاواژ (در حجم ۰/۵ میلی لیتر) به مدت ۳۰ روز به حیوانات خوراندند.

### یافته ها

وزن حیوانات گروه کنترل در پایان مطالعه افزایش یافت که با توجه به سپری شدن یک ماه، منطقی و مورد انتظار است. وزن موش های دیابتی در پایان دوره در مقایسه با آغاز آن، کاهش یافت. وزن موش های گروه دیابتی در مقایسه با کنترل به طور معنی داری کمتر بود ( $p < 0/05$ ). تیمار گلی بنکلامید و هر دو دوز ژل رویال از کاهش وزن در حیوانات دیابتی ممانعت نمود به طوری که وزن حیوانات در این سه گروه به طور معنی داری بیش تر از گروه دیابتی بود ( $p < 0/05$ ) (جدول ۱).

غلظت گلوکز در موش های مبتلا به دیابت به طور معنی داری بیش تر از گروه کنترل بود ( $p < 0/001$ ) و تیمار یک ماهه گلی بنکلامید و هر دو دوز ژل رویال به حیوانات مبتلا به دیابت توانست به طرز چشم گیری غلظت گلوکز سرم را کاهش دهد. سطح گلوکز سرم در حیوانات دیابتی مصرف کننده گلی بنکلامید یا دوز ژل رویال (در هر دو دوز) به طور معنی داری کمتر از حیوانات دیابتی بود ( $p < 0/001$ ) (جدول ۱).

برای القای دیابت، استرپتوزوتوسین (Sigma-Aldrich) به صورت تک دوز ( $60 \text{ mg/kg/BW}$ ) و درون صفاقی به حیوانات تزریق گردید (۱۲). ۴۸ ساعت پس از تزریق استرپتوزوتوسین، سطح گلوکز خون (شبکه رترواوریتال) با استفاده از گلوکومتر اندازه گیری شد و فقط موش هایی که قند خون آنها بالاتر از  $250 \text{ mg/dl}$  بود، به عنوان حیوان دیابتی برای ادامه آزمایش مورد استفاده قرار گرفتند. لازم به ذکر است که به علت مرگ و میر برخی از موش های دیابتی در طول آزمایش، حیوانات بیش تری در این گروه ها مورد استفاده قرار گرفت و در نهایت، نتایج حاصل از هر گروه به ۸ حیوان تعلق دارد. در پایان دوره و پس از بیهوش کردن حیوانات، خون گیری از قلب و جداسازی سرم انجام گرفت و سطح گلوکز، تری گلیسرید، LDL، HDL و کلسترول با استفاده از کیت های مربوطه (زیست شیمی، تهران، ایران) اندازه گیری شد. داده ها توسط آزمون واریانس یک طرفه و Tukey تجزیه و تحلیل و  $p < 0/05$  به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه می شود.

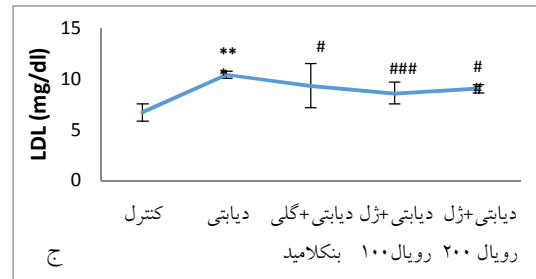
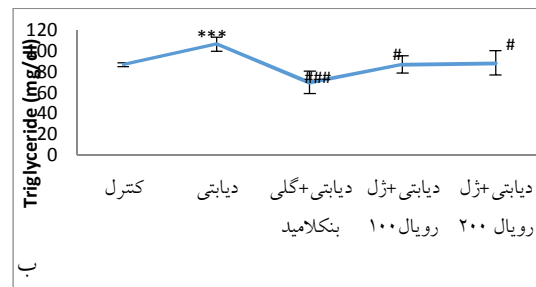
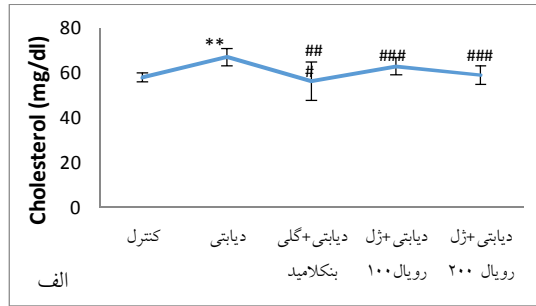
جدول ۱. اثر ژل رویال بر وزن بدن و سطح گلوکز سرم در موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

غلظت گلوکز (mg/dl)	وزن بدن (g)		گروه
	پایان مطالعه	شروع مطالعه	
$136 \pm 27/21$	$264/75 \pm 32/7$	$228 \pm 14/58$	کنترل
$535/12 \pm 24/17$ ***	$194/87 \pm 25/16$ *	$218/87 \pm 17/88$	دیابتی
$205/12 \pm 20/01$ &&&	$212/75 \pm 13/42$ &	$207/5 \pm 5/98$	دیابتی + گلی بنکلامید
$171/75 \pm 29/67$ &&&	$233/75 \pm 31/9$ &	$218/62 \pm 19/9$	دیابتی + ژل رویال ۱۰۰
$227/01 \pm 16/21$ &&&	$210/37 \pm 13/83$ &	$207/37 \pm 5/85$	دیابتی + ژل رویال ۲۰۰

$P < 0/001$  \*\*\* در مقایسه با کنترل،  $P < 0/05$  & و  $P < 0/001$  &&& در مقایسه با گروه دیابتی.

کنترل بود ( $p < 0/01$ ). تیمار گلی بنکلامید و ژل رویال به مدت یک ماه موجب جلوگیری از افزایش کلسترول، تری گلیسرید و LDL در موش های دیابتی شد و همچنین از کاهش HDL ممانعت نمود (شکل ۱).

سطح کلسترول، تری گلیسرید و LDL در حیوانات دیابتی افزایش معنی داری در مقایسه با کنترل نشان داد ( $p < 0/01$ ) برای کلسترول و  $p < 0/001$  برای تری گلیسرید و LDL. سطح HDL در حیوانات دیابتی به طور معنی داری کمتر از گروه



شکل ۱. اثر ژل رویال بر سطح الف) کلسترول، ب) تری گلیسرید، ج) LDL و د) HDL سرم در موش های دیابتی شده با استریپتوزوتوسین.  $P < 0/001$  در مقایسه با کنترل،  $P < 0/05$  #،  $P < 0/01$  ## و  $P < 0/001$  ### در مقایسه با گروه دیابتی.

## بحث

استریتوزوتوسین با تخریب سلول های بتا در جزایر لانگرهانس، دیابت را القا می کند که با هیپرگلیسمی مشخص می شود (۱). در مطالعه حاضر، تزریق تک دوز استریتوزوتوسین به صورت درون صفاقی موجب افزایش سطح گلوکز در رت ها شد، این حیوانات به عنوان گروه دیابتی در نظر گرفته شدند و وزن آن ها در طول دوره آزمایش، کاهش قابل توجهی نشان داد.

گلی بنکلامید از گروه داروهای سولفونیل اوره است و کانال های پتاسیم در غشای سلول های بتا را مهار می کند که به دپلاریزاسیون سلول و افزایش غلظت کلسیم منجر می شود و ترشح انسولین را در نهایت افزایش می دهد. گلی بنکلامید گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز را نیز کاهش می دهد و در مجموع موجب کاهش سطح گلوکز خون می شود (۱) که در مطالعه حاضر نیز همین اثر را پس از تیمار به مدت یک ماه به جای گذاشت.

در مطالعه حاضر سطح LDL، کلسترول و تری گلیسرید در سرم حیوانات دیابتی افزایش یافت و HDL کاهش پیدا کرد. مطالعات نشان داده است که فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز در بیماران دیابتی کاهش می یابد و به افزایش تری گلیسریدها و تولید VLDL منجر می شود و در نهایت، سطح LDL افزایش و HDL کاهش می یابد زیرا کلستریل استرهای HDL به VLDL و LDL برای تری گلیسریدها تبدیل می شوند. این تغییرات زمینه پیدایش بیماری های قلبی عروقی را فراهم می کند. برای درمان اولیه دیس لیپیدمی در بیماران دیابتی، تغییر الگوی زندگی و کاهش قند خون پیشنهاد شده است (۱۳). در مطالعه حاضر، به کارگیری ژل رویال در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg سطح گلوکز خون را در موش های دیابتی (به صورت مستقل از دوز) کاهش داد و تا حد زیادی از کاهش وزن در آن ها جلوگیری نمود. در مطالعات مشابهی که پیشنهاد آنتی دیابتیک بودن ژل رویال را مطرح نموده اند، تغییرات وزنی که بر نرخ مرگ و میر ناشی از دیابت تأثیر می گذارد مورد بررسی قرار نگرفته است. تجویز ژل رویال موجب کاهش سطح LDL و

تری گلیسرید سرم در موش های دیابتی شد. هم چنین ژل رویال در هر دو دوز توانست HDL سرم را در رت های دیابتی افزایش دهد و به کاهش سطح کلسترول در سرم این حیوانات منجر شود. این نتایج حاکی از سودمندی ژل رویال بر تخفیف دیس لیپیدمی موش های دیابتی است که دلایل زیر را می توان برای آن متصور بود.

ژل رویال حاوی مقادیر فراوانی ترکیبات فنلی از خانواده فلاونوئیدها است که از مهم ترین آنها می توان کوئرستین، کامفرول، آپی ژنین و لوتولین را نام برد (۶). فلاونوئیدها از چند جهت بر دیابت تأثیر می گذارند، این ترکیبات موجب تنظیم متابولیسم کربوهیدرات و لیپید و کاهش هیپرگلیسمی، دیس لیپیدمی و مقاومت به انسولین می شوند و از استرس اکسیداتیو و پاسخ های التهابی ممانعت می کنند. فلاونوئیدها (به خصوص کوئرستین) از کاهش وزن در دیابت نیز جلوگیری می کنند (۱۴) بنابراین ممکن است ژل رویال با محتوای فلاونوئیدی خود از کاهش وزن موش های دیابتی در مطالعه حاضر جلوگیری کرده باشد. آپی ژنین و کوئرستین استرس اکسیداتیو ناشی از استریتوزوتوسین را در سلول های بتا، کبد و کلیه مهار می کنند و رادیکال های آزاد را کاهش می دهند (۱۵، ۱۶). آپی ژنین و کامفرول اثر هیپوگلیسمیک در رت های دیابتی دارند (۱۶، ۱۷). ژل رویال با خاصیت قوی آنتی اکسیدانی، در برابر گونه های فعال اکسیژن نظیر رادیکال هیدروکسیل و آنیون سوپراکسید مبارزه می کند (۱۸) و به میزان قابل توجهی موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش آنتی اکسیدان ها در بافت پانکراس بیماران دیابتی تیپ ۲ می شود (۲۰) که با توجه به مطالب ذکر شده، بخشی از این اثرات احتمالاً به علت وجود فلاونوئیدها در ژل رویال ایجاد شده است.

اثر هیپوگلیسمیک ژل رویال را به ویتامین های موجود در آن نیز می توان نسبت داد. مطالعات نشان داده است که ویتامین های B، C، D، E، بیوتین و نیاسین به فراوانی در ژل رویال یافت می شود (۷). ویتامین C سطح گلوکز سرم را در دیابت نوع دو کاهش می دهد (۲۰) و در بسیاری از واکنش های

## نتیجه‌گیری

در مجموع نتیجه‌گیری می‌شود که ژل رویال، اثرات هیپوگلیسمیک در رت‌های دیابتی دارد و تا حد زیادی از دیس لیپیدمی و کاهش وزنی ناشی از دیابت جلوگیری می‌کند. نتایج حاصل از تحقیق حاضر، با مطالعات پیشین که احتمال آنتی‌دیابتیک بودن ژل رویال را مطرح نموده‌اند همسو می‌باشد.

## منابع

1. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Medical Science Monitor* 2006; 12(7): RA130-47.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* 2004; 27(5): 1047-53.
3. Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radical Biology and Medicine* 1991; 10(5): 339-52.
4. Suji G, Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: an overview. *Cellular and molecular biology* 2003; 49(4): 635-9.
5. Zatalia SR, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta medica Indonesiana* 2013; 45(2): 141-7.
6. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Álvarez JA. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of food science* 2008; 73(9): R117-24.
7. ȃrnuțiu LI, Mărghitaș LA, Dezmirean DS, Mihai CM, Bobiș O. Chemical composition and antimicrobial activity of Royal Jelly-REVIEW. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies* 2011; 44(2): 67-72.
8. Kohno K, Okamoto I, Sano O, Arai N, Iwaki K, Ikeda M, Kurimoto M. Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages.

شیمیایی به صورت رقابتی جانشین گلوکز می‌شود و از گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها به خصوص هموگلوبین و لیپوپروتئین‌ها ممانعت می‌کند (۲۱). ویتامین‌های B1، B6، B12، D و E، بیوتین و نیاسین نیز عملکرد سلول‌های بتا را تقویت می‌کنند و با تحریک تولید گلیکوژن و مهار گلوکونوزنز، سطح گلوکز را در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می‌دهند (۲۲-۲۶).

بخشی از اثرات تنظیمی ژل رویال بر دیس لیپیدمی رت‌های دیابتی در مطالعه حاضر، احتمالاً به علت محتوای غنی از ویتامین آن است. مطالعات نشان داده است که ویتامین‌ها بر نمایه لیپیدی در بیماران دیابتی تأثیر می‌گذارند. به عنوان مثال نیاسین و ویتامین C دیس لیپیدمی را در بیماران دیابتی تعدیل می‌کنند (۲۵، ۲۷) و تیمار تیمین موجب بهبود عملکرد اندوتلیوم و کاهش ابتلا به آترواسکلروز و پیشرفت آن می‌شود (۲۸). ویتامین C و E نیز با تسریع اکسیداسیون LDL، سطح آن را کاهش می‌دهند (۲۹). ممکن است اثر کاهش‌ی ژل رویال بر LDL (۳۰) از ویتامین‌های مذکور منشأ گرفته باشد. از طرفی کمبود ویتامین B12 به عنوان یکی از دلایل عمده کاهش HDL در بیماران مبتلا به دیابت محسوب می‌شود (۲۹) و ۱۰ هیدروکسی ۲ دکانوئیک اسید که یکی از اجزای اختصاصی تشکیل‌دهنده ژل رویال است، HDL را در رت‌های هیپرلیپوئیدمیک افزایش می‌دهد (۳۱). با توجه به این که ژل رویال حاوی B12 است، کاهش سطح HDL در موش‌های دیابتی تحت تیمار با ژل رویال منطقی به نظر می‌رسد. ۱۰ هیدروکسی ۲ دکانوئیک اسید، کلسترول و تری‌گلیسرید را در رت‌های هیپرلیپوئیدمیک کاهش می‌دهد (۳۲) و ژل رویال نیز موجب کاهش سطح تری‌گلیسرید در مردان سالم می‌شود (۳۰). بنابراین ممکن است کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید در رت‌های دیابتی دریافت‌کننده ژل رویال، ناشی از ۱۰ هیدروکسی ۲ دکانوئیک اسید باشد.

2004; 68(1): 138-45.

9. Buratti S, Benedetti S, Cosio MS. Evaluation of the antioxidant power of honey, propolis and royal jelly by amperometric flow injection analysis. *Talanta* 2007; 71(3): 1387-92.

10. Aslan A, Cemek M, Buyukokuroglu ME, Altunbas K, Bas O, Yurumez Y. Royal jelly can diminish secondary neuronal damage after experimental spinal cord injury in rabbits. *Food and chemical toxicology* 2012; 50(7): 2554-9.

11. Cemek M, Aymelek F, Büyükokuroğlu ME, Karaca T, Büyükben A, Yilmaz F. Protective potential of Royal Jelly against carbon tetrachloride induced-toxicity and changes in the serum sialic acid levels. *Food and Chemical Toxicology* 2010; 48(10): 2827-32.

12. Zhang XF, Tan BK. Effects of an ethanolic extract of *Gynura procumbens* on serum glucose, cholesterol and triglyceride levels in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *The Singapore Medical Journal* 2000; 41(1): 9-13.

13. Shen GX. Lipid disorders in diabetes mellitus and current management. *Current Pharmaceutical Analysis* 2007; 3(1): 17-24.

14. Testa R, Bonfigli AR, Genovese S, De Nigris V, Ceriello A. The Possible Role of Flavonoids in the Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients* 2016; 8(5): 310.

15. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and  $\beta$ -cell damage in rat pancreas. *Pharmacological research* 2005; 51(2): 117-23.

16. Rauter AP, Martins A, Borges C, Mota-Filipe H, Pinto R, Sepodes B, Justino J. Antihyperglycaemic and protective effects of flavonoids on streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytotherapy Research* 2010; 24(S2): S133-8.

17. de Sousa E, Zanatta L, Seifriz I,

Bioscience, biotechnology and biochemistry Creczynski-Pasa TB, Pizzolatti MG, Szpoganicz B, Silva FR. Hypoglycemic Effect and Antioxidant Potential of Kaempferol-3, 7-O-( $\alpha$ )-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* Leaves. *Journal of natural product* 2004; 67(5): 829-32.

18. Nagai T, Inoue R, Suzuki N, Nagashima T. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly. *Journal of medicinal food* 2006; 9(3): 363-7.

19. Amirshahi T, Nejati V, Najafi G. Biochemical and Histological Evaluation of Protective Effect of Royal Jelly on Pancreas-Induced Oxidative Stress in Male Rat Pancreas. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2013; 23(107).

20. Afkhami-Ardekani M, Shojaoddiny-Ardekani A. Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients. *Indian Journal of medical research* 2007; 126(5): 471.

21. Dakhale GN, Chaudhari HV, Shrivastava M. Supplementation of vitamin C reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. *Advances in pharmacological sciences* 2011: 195271.

22. Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'Onofrio F. Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *The American journal of clinical nutrition* 1993; 57(5): 650-6.

23. vinh quoc Luong K, Nguyen LT. The impact of thiamine treatment in the diabetes mellitus. *Journal of clinical medicine research* 2012; 4(3): 153-60.

24. Al-Sofiani ME, Jammah A, Racz M, Khawaja RA, Hasanato R, El-Fawal HA, Mousa SA, Mason DL. Effect of vitamin D supplementation on glucose control and inflammatory response in type II diabetes: a double blind, randomized clinical trial. *International Journal of Endocrinology and*



- Metabolism 2015; 13(1): e22604
25. Ding Y, Li Y, Wen A. Effect of niacin on lipids and glucose in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Clinical Nutrition* 2015; 34(5): 838-44.
26. Xiang X, Liu Y, Zhang X, Zhang W, Wang Z. Effects of biotin on blood glucose regulation in type 2 diabetes rat model. *Journal of hygiene research* 2015; 44(2): 185-9.
27. Ashor AW, Siervo M, van der Velde F, Willis ND, Mathers JC. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials testing the effects of vitamin C supplementation on blood lipids. *Clinical Nutrition* 2016; 35(3): 626-37.
28. Arora S, Lidor A, Abularrage CJ, Weiswasser JM, Nysten E, Kellicut D, Sidawy AN. Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia. *Annals of vascular surgery* 2006; 20(5): 653-8.
29. Upritchard JE, Sutherland WH, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2000; 23(6): 733-8.
30. Guo H, Saiga A, Sato M, Miyazawa I, Shibata M, Takahata Y, Morimatsu F. Royal jelly supplementation improves lipoprotein metabolism in humans. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2007; 53(4): 345-8.
31. Adaikalakoteswari A, Jayashri R, Sukumar N, Venkataraman H, Pradeepa R, Gokulakrishnan K, Anjana RM, McTernan PG, Tripathi G, Patel V, Kumar S. Vitamin B12 deficiency is associated with adverse lipid profile in Europeans and Indians with type 2 diabetes. *Cardiovasc diabetology* 2014; 13(1): 1.
32. Wang J, Zhang W, Zou H, Lin Y, Lin K, Zhou Z, Qiang J, Lin J, Chuka CM, Ge R, Zhao S. 10-Hydroxy-2-decenoic acid inhibiting the proliferation of fibroblast-like synoviocytes by PI3K-AKT pathway. *International immunopharmacology* 2015; 28(1): 97-104.