

بررسی تاثیر میوه هندوانه ابوجهل [*Citrullus colocynthis* (L.) Schrad.] بر فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم

حسن فلاح حسینی^{۱*}، بمانعلی زارعی^۲، رامین حشمت^۳، باقر لاریجانی^۴، حسین فخرزاده^۵، رضا رضایی
شریف‌آبادی^۶، غلامعلی نادری^۷، جلال زرین‌قلم^۸، امیر هوشنگ شیخ‌سامانی^۹

۱- استادیار پژوهش، گروه فارماکولوژی و طب کاربردی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی

۲- استادیار، گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

۳- دستیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- استاد، گروه بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۶- کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

۷- استادیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

۸- دستیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی

۹- کارشناس ارشد بیوشیمی، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

* آدرس مکاتبه: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان قدس، خیابان بزرگمهر غربی، شماره ۹۷

صندوق پستی: ۱۴۴۶-۱۳۱۴۵، تلفن: ۶۶۹۵۰۴۴۷، ۶۶۶۶۲۱۷۹ (۰۲۱)، نمابر: ۶۶۶۶۵۵۵۴ (۰۲۱)

پست الکترونیک: huseini_fallah@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۸۴/۶/۳۰

تاریخ دریافت: ۸۴/۱/۲۸

چکیده

مقدمه: تاثیر افزایش میزان قند خون بر تشدید استرس اکسیداتیو و کاهش میزان آنتی‌اکسیدان‌ها در بیماران دیابتی گزارش شده است. هم‌چنین احتمال داده می‌شود که کاهش میزان قند خون در بیماران دیابتی با مصرف گیاهان دارویی با خواص آنتی‌اکسیدانی موجب کاهش استرس اکسیداتیو شود.

هدف: در مطالعه حاضر اثر عصاره هندوانه ابوجهل بر مارکرهای استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی در مقایسه با دارونما بررسی شد.

روش بررسی: تعداد ۴۴ بیمار دیابتی نوع دوم مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان شریعتی انتخاب و در دو گروه ۲۲ نفری تقسیم شدند. به گروه اول روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم هندوانه تلخ در سه دوز منقسم و به گروه دوم به طور مشابه دارونما به مدت ۲ ماه تجویز شد. در این بیماران فاکتورهای خونی از قبیل هموگلوبین گلیکوزیله و قند خون در حالت ناشتا و فاکتورهای استرس اکسیداتیو از قبیل میزان مالون‌دی‌آلدید، گلو‌تاتیون و فعالیت آنزیم‌های کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز خون قبل و بعد از دو ماه در پایان مطالعه بررسی شد.

نتایج: نتایج طرح حاکی از آن بود که تجویز هندوانه ابوجهل به بیماران دیابتی موجب کاهش معنی‌دار در میزان هموگلوبین و گلیکوزیله قند خون ناشتا شده است، ولی میزان مالون‌دی‌آلدید، گلو‌تاتیون و فعالیت آنزیم‌های کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز خون قبل و بعد از دو ماه و همچنین بین دو گروه هیچ تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: در بیماران دیابتی کاهش میزان قند خون با تجویز هندوانه ابوجهل تاثیری بر میزان غلظت مارکرهای استرس اکسیداسیون ندارد.

کل‌واژگان: هندوانه ابوجهل، استرس اکسیداتیو، دیابت، کارآزمایی بالینی



مقدمه

در بیماری دیابت، به دلیل اختلال در عملکرد انسولین توانایی متابولیسم گلوکز کاهش می‌یابد و موجب اختلالات بالینی متعددی در بیماران می‌شود. افزایش میزان استرس اکسیداتیو و تشکیل رادیکال آزاد در بافت‌های افراد دیابتی همراه با کاهش میزان گلوکوتاتیون خون و بافت‌ها از جمله این اختلالات است. تصور می‌شود که افزایش استرس اکسیداتیو، گلوکوتاتیون بافتی را تخلیه می‌کند و چون گلوکوتاتیون فاکتور اصلی خنثی کردن رادیکال‌های آزاد است، تخلیه آن منجر به افزایش رادیکال‌های آزاد می‌گردد [۱،۲،۳].

گزارش‌های مبنی بر تاثیر احتمالی ضعف سیستم آنتی‌اکسیدانی گلوکوتاتیون بر عوارض قلبی عروقی مشاهده شده است. این اثر در بیماران دیابتی افزایش و نقش مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی در کاهش این عوارض پیشنهاد شده است. همچنین نقص سیستم ایمنی در بیماران دیابتی نیز به کمبود گلوکوتاتیون نسبت داده شده است [۲]. رادیکال‌های آزاد یا عامل اصلی استرس اکسیداتیو ترکیبات ناپایدار حاصل از متابولیسم بدن هستند که به دلیل تمایل به جذب الکترون می‌توانند به ملکول‌های بیوشیمیایی بدن از جمله پروتئین‌ها، چربی‌ها و DNA سلولی آسیب برسانند [۳]. در بیماری‌های مزمن مانند دیابت به دلیل اختلالات متابولیسمی غلظت رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابند و به عنوان یک عامل خطرزا مطرح می‌شوند. رادیکال‌های آزاد به طور طبیعی توسط آنتی‌اکسیدان‌های موجود در بدن از بین می‌روند. آنتی‌اکسیدان‌ها خارجی از جمله ویتامین E، ویتامین C و کاروتنوئیدها و آنتی‌اکسیدان‌های سلولی مانند سوپراکسید دیسموتاز، گلوکوتاتیون و کاتالاز نقش اصلی در از بین بردن رادیکال‌های آزاد را دارند [۴].

شدت استرس اکسیداتیو و یا میزان غلظت رادیکال‌های آزاد نقش مهمی در ایجاد و یا تشدید بیماری‌های ثانویه در بیماران دیابتی دارند [۵]. با توجه به تاثیر مثبت آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش میزان قند خون و همچنین به اثربخشی هندوانه ابوجهل در کاهش قند خون و دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی، بررسی نقش آنتی‌اکسیدانی عصاره هندوانه

تلخ در بیماران دیابتی لازم است [۶،۷].

در این طرح جهت شناسایی نقش استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی میزان تغییرات غلظت خونی چند فاکتور مرتبط با استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی نوع دوم قبل و بعد از درمان با هندوانه تلخ و دارنما مورد مقایسه قرار گرفت. بررسی میزان غلظت گلوکوتاتیون، کاتالاز، مالون‌دی‌آلدید و سوپراکسید دیسموتاز در خون بیماران به عنوان مارکر استرس اکسیداتیو در نظر گرفته شد.

مواد و روش‌ها

مواد: کپسول ۱۰۰ میلی‌گرمی هندوانه تلخ و دارنما از پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی تهیه شد. کلیه آزمایش‌های مربوط به هموگلوبین گلیکوزیله و قند خون ناشتا در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه تهران در بیمارستان شریعتی و کلیه آزمایش‌های مربوط به مارکرهای استرس اکسیداسیون در آزمایشگاه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) انجام پذیرفت.

روش اجرا: تعداد ۴۴ بیمار دیابتی نوع دوم با سن ۶۰-۴۰ سال دارای قند خون ناشتا کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و حداقل مدت زمان دو سال ابتلا به دیابت انتخاب شدند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۲۲ نفری هندوانه تلخ و ۲۲ نفر دارنما تقسیم شدند. به بیماران گروه هندوانه تلخ بعد از ورود به مطالعه روزانه ۳ عدد کپسول هندوانه تلخ ۱۰۰ میلی‌گرمی و به گروه دارنما روزی ۳ عدد کپسول دارنما تجویز شد. بیماران هر دو گروه از نظر میزان هموگلوبین گلیکوزیله و قند خون ناشتا، همچنین میزان غلظت گلوکوتاتیون، کاتالاز، مالون‌دی‌آلدید و سوپراکسید دیسموتاز به عنوان مارکر استرس اکسیداتیو قبل و در پایان مطالعه آزمایش شدند.

اندازه‌گیری میزان هموگلوبین گلیکوزیله و قند خون

ناشتا: میزان هموگلوبین گلیکوزیله و قند خون ناشتا طبق روش استاندارد آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه تهران در بیمارستان شریعتی انجام شد.

اندازه‌گیری گلوکوتاتیون: میزان گلوکوتاتیون احیا براساس

روش Tietze F تعیین شد [۱۰]. به طور اختصار برای تعیین

مقدار گلوکاتایون میزان $730 \mu\text{mol/L}$ میکرولیتر از محلول (0.3 M/L) Na_2HPO_4 و $90 \mu\text{mol/L}$ میکرولیتر DTNB (40 mg/dl) در محلول سیترات سدیم (1 gr/dl) به عنوان سوپسترا و $180 \mu\text{mol/L}$ میکرولیتر از سرم بیمار استفاده و تغییرات جذب محلول فوق را در 412 nm و به مدت 4 دقیقه خوانده شده آنگاه با استفاده از منحنی کالیبراسیون میزان گلوکاتایون سلولی بر حسب $\mu\text{mol/mg protein}$ محاسبه گردید.

سنجش غلظت مالون دی آلدید: محصول لیپید پراکسیداسیون (LP) تحت عنوان مالون دی آلدید با استفاده از روش تیوباریتوریک اسید اندازه گیری شد [۱۱]. میزان لیپید پراکسیداسیون از طریق اندازه گیری میزان واکنش تیوباریتوریک اسید (TBA) با مالون دی آلدید (MDA) تشکیل شده ضمن هیدرولیز لیپید پراکسیدها با استفاده از روش تغییر یافته Uchiyama & Mihara اندازه گیری شد. به طور مختصر 0.1 میلی لیتر از سرم با 0.375 میلی لیتر از اسید استیک 20 درصد و 0.375 میلی لیتر از محلول تیوباریتوریک اسید 0.6 درصد مخلوط و به مدت 60 دقیقه در حمام آب جوش حرارت داده شد. سپس به مدت 10 دقیقه با آب سرد و به آن $1/25$ میلی لیتر (نرمال بوتانل / پیریدین $1:15$) افزوده و به مدت 5 دقیقه در 2000 rpm سانتریفیوژ شد. سپس جذب فاز بوتانل در طول موج 532 nm اندازه گیری شد. از $3,3,1,1$ تترائوکسی پروپان با روش مشابه به عنوان استاندارد استفاده و غلظت MDA و بر حسب $\mu\text{mol/ml sample}$ گزارش گردید.

فعالیت کاتالاز: فعالیت کاتالاز از طریق تعیین میزان آب اکسیژنه تخریب شده به وسیله آنزیم سنجیده می شود [۱۲]. به طور مختصر محلول H_2O_2 به لوله های آزمایش حاوی نمونه افزوده شد و از یک لوله آب مقطر به عنوان بلانک و محلول H_2O_2 استاندارد استفاده شد. بعد از 3 دقیقه انکوباسیون، با افزایش H_2SO_4 واکنش آنزیمی متوقف شده و $1/4$ میلی لیتر KMnO_4 به هر لوله افزوده و جذب آن در 480 nm خوانده شد.

فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD): فعالیت تام SOD براساس روش (Hermer-Lima & Story, 1995a) و تحت شرایط ذیل سنجیده شد [۱۳] 5 mMol/l EDTA

آنالیز آماری داده ها

اطلاعات جمع آوری شده وارد نرم افزار آماری کامپیوتری spss شد. متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. برای مقایسه میان متغیرهای گروه تحت درمان در مقایسه با گروه کنترل با توجه به نوع توزیع متغیر از آزمون های پارامتریک و غیر پارامتریک مناسب استفاده شد. مقادیر قبل و بعد از درمان در هر یک از گروه ها با استفاده از آزمون های زوج مقایسه شدند و $p < 0.05$ به عنوان سطح اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه نتایج آزمایش های مربوط به هموگلوبین گلیکوزیله، قند خون ناشتا، گلوکاتایون، مالون دی آلدید، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در روز اول و بعد از دو ماه تجویز عصاره هندوانه تلخ و دارونما در هر دو گروه در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله: در بیماران گروه هندوانه تلخ میزان قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله قبل از درمان به ترتیب 15 ± 188 و 0.5 ± 10.5 درصد بود که بعد از 2 ماه درمان این میزان به ترتیب 15 ± 172 و 0.6 ± 9.2 کاهش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این کاهش معنی دار است.

در بیماران گروه دارونما میزان قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله قبل از درمان به ترتیب 12 ± 168 و 0.6 ± 9.0 درصد بود که بعد از 2 ماه درمان این میزان به ترتیب 13 ± 176 و 0.5 ± 9.2 افزایش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این افزایش معنی دار نبوده است.



جدول شماره ۱- میزان مارکرهای سرولوژیکی خون در بیماران گروه هندوانه تلخ و گروه دارونما

آزمایش‌های بیوشیمیایی	گروه هندوانه ابوجهل (Mean ± SD)		دارونما (Mean ± SD)	
	شروع	بعد از دو ماه	شروع	بعد از دو ماه
قند خون ناشتا (mg/dl)	۱۸۸ ± ۶۲	۱۷۱ ± ۶۱ *	۱۶۸ ± ۴۲	۱۸۰ ± ۴۷
هموگلوبین گلیکوزیله (%)	۱۰/۵ ± ۱/۹	۹/۲ ± ۲/۳ *	۹/۰ ± ۱/۹	۸/۶ ± ۱/۷
گلوکاتایون (umol/ml)	۴۹۸ ± ۱۵۶	۴۹۱ ± ۱۹۲	۵۰۶ ± ۱۸۰	۵۰۵ ± ۲۰۰
مالون دی آلدیید (um/ml)	۵/۴ ± ۱/۶	۴/۸ ± ۱/۹	۴/۵ ± ۱/۴	۵/۰ ± ۲/۰
سوپراکسید دیسموتاز (u/l)	۱۹۸ ± ۵۱	۲۳۱ ± ۴۶	۲۳۳ ± ۹۰	۲۶۲ ± ۹۶
کاتالاز (u/l)	۷۹ ± ۲۷	۷۸ ± ۳۰	۸۷ ± ۲۴	۷۹ ± ۱۹

*p < ۰/۰۵ میزان قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله بعد از دو ماه درمان در گروه هندوانه تلخ در مقایسه با شروع مطالعه و در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی‌داری کاهش یافت.

باید افزایش حجم تولیدی رادیکال‌های آزاد را خنثی نمایند که این امر احتمالاً موجب کاهش غلظت آنها در خون این بیماران می‌شود [۱،۲]. رادیکال‌های آزاد همچنین با تاثیر بر لیپید موجود در بافت‌های بدن موجب تولید لیپید پراکسیداسیون می‌شود. مالون دی‌آلدیید از متابولیت‌های تولیدی این لیپید پراکسیداسیون است که میزان آن به عنوان شاخص غلظت اکسیداسیون لیپید در خون شناخته شده است [۱۶].

گزارش شده است که میزان غلظت خونی گلوکاتایون، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز در خون و بعضی از بافت‌های بدن بیماران دیابتی در مقایسه با افراد سالم کاهش می‌یابد و برعکس غلظت مالون دی‌آلدیید که محصول لیپید پراکسیداسیون است افزایش می‌یابد [۱۶،۱۷]. اگر درمان بیماران دیابتی موجب بهبود این اختلالات شود می‌توان ادعا نمود که عوارض مزمن بیماری دیابت کاهش یابد [۱۴،۱۵].

گیاهان دارویی که در طب سنتی جهت کاهش قند خون مصرف می‌شوند اگر دارای خواص آنتی‌اکسیدانی باشند دارای اهمیت بسزایی هستند و باید مورد توجه قرار گیرند. هندوانه ابوجهل در طب سنتی به عنوان یک داروی کاهش‌دهنده قند خون شناخته شده است لذا در طرح فوق ما تاثیر داروی گیاهی هندوانه ابوجهل را بر غلظت چهار شاخص استرس اکسیداسیون بررسی نمودیم. اگر چه در دو تحقیق آزمایشگاهی خواص آنتی‌اکسیدانی هندوانه ابوجهل گزارش شده است [۸،۹] ولی در تحقیق حاضر تجویز داروی گیاهی

آزمایش‌های بیوشیمیایی مارکرهای استرس اکسیداتیو:

در بیماران گروه هندوانه تلخ میزان گلوکاتایون، مالون دی‌آلدیید، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز به ترتیب ۱۵۶ ± ۴۹۸ ، $۱/۶ \pm ۵/۴$ ، ۵۱ ± ۱۹۸ و ۲۷ ± ۷۹ بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به ترتیب ۱۹۲ ± ۴۹۱ ، $۱/۹ \pm ۴/۸$ ، ۴۶ ± ۲۳۱ و ۳۰ ± ۷۸ تغییر یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این تغییرات معنی‌دار نیستند.

در بیماران گروه دارونما میزان گلوکاتایون، مالون دی‌آلدیید، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز به ترتیب ۱۸۰ ± ۵۰۶ ، $۱/۴ \pm ۴/۵$ ، ۹۰ ± ۲۳۳ و ۲۴ ± ۷۸ بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به ترتیب ۲۰۰ ± ۵۰۵ ، $۲/۰ \pm ۵/۰$ ، ۹۶ ± ۲۶۲ و ۱۹ ± ۷۹ تغییر یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این تغییرات معنی‌دار نیستند.

بحث

تولید رادیکال‌های آزاد یکی از فعالیت‌های عادی در واکنش‌های متابولیسمی سلولی می‌باشد که توسط سیستم دفاعی بدن بی‌اثر می‌شوند. گزارش شده است که افزایش غلظت قند خون در بیماران دیابتی موجب افزایش تولید رادیکال آزاد شده که این عمل موجب تشدید اختلالات متابولیسمی و بیماری‌های ثانویه در آنها می‌شود [۱۴،۱۵]. گلوکاتایون، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز از جمله ترکیبات مهم درون و بیرون سلولی هستند که در بیماران دیابتی الزاماً

است تا بتواند بر سیستم آنتی‌اکسیدانی تاثیر گذار باشد.

نتیجه‌گیری: تجویز داروی گیاهی هندوانه ابوجهل به بیماران دیابتی موجب بهبود بیماری دیابت شد، ولی هیچ‌گونه تغییری در غلظت مارکرهای استرس اکسیداسیون حاصل نشد. احتمالاً ساز و کار اثر هندوانه ابوجهل در بهبود بیماری دیابت از طریق غیر از سیستم آنتی‌اکسیدانی است.

هندوانه ابوجهل به بیماران دیابتی اگر چه موجب بهبود بیماری دیابت شد ولی هیچ‌گونه تغییری در غلظت مارکرهای استرس اکسیداسیون حاصل نشد. در توضیح این نتایج می‌توان ادعا کرد که احتمالاً اثر هندوانه ابوجهل در بهبود بیماری دیابت از طریق سیستم آنتی‌اکسیدانی نبوده و یا دوز مصرفی بالینی در آن حدی نیست که قادر به تاثیرگذاری بر سیستم آنتی‌اکسیدانی باشد. به علاوه احتمالاً میزان کاهش قند خون در این بیماران دیابتی به حد کافی نبوده

منابع

1. Curcio F, Pegoraro L, Dello-Russo P, Falletti E, Perrella G and Ceriello A. 1995. SOD and GSH inhibit the high glucose-induced oxidative damage and PDGF increased secretion in cultured human endothelial cells. *Thrombolysis and Hemostasis*, 74: 969-973.
2. Dominguz C, Ruiz E, Gussinye M and Carrascosa A. 1998. Oxidative stress at onset and in early stages of type I diabetes in children and adolescents. *Diabetes care* 22, 870-3.
3. Donnini D, Zambito AM, Perrella G, Ambesi-Impombato FS and Curcio F. 1996. Glucose may induce cell death through a free radical-mediated mechanism. *Biochem Biophys Researched communications* 219, 412-7.
4. Cignarella A, Nastasi M, Cavalli E and Puglisi L. 1995. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease, which role for oxidative stress? *Metabolism* 44: 363-8.
5. Thornalley PJ, McLellan AC, Lo TW, Benn J and Sonksen PH 1996. Negative association between erythrocyte reduced glutathione concentration and diabetic complications. *Clinical science* 91, 575-582.
6. Packer L, Rosen P, Tritschler H, King GL and Azzi A (Eds): *Antioxidants and Diabetes Management*. New York, Marcel Dekker, 2000.
7. Abdel-Hassan IA, Abdel-Barry JA and Tariq Mohammeda S. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 71: 325-330.
8. Barth A, Muller D and Durring K. In vitro investigation of a standardized dried extract of *Citrullus colocynthis* on liver toxicity in adult rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2002; 54: 223-230.
9. Gebhardt R. Antioxidative, antiproliferative and biochemical effects in HepG2 cells of a homeopathic remedy and its constituent plant tinctures tested separately or in combination. *Arzneimittelforschung.* 2003; 53: 823-830.
10. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: Applications to mammalian blood and other tissues. *Anal. Biochem.* 1969; 27: 502-522.
11. Uchiyama M and Mihara M. Determination of malondialdehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analyt. Biochem.* 1978; 86: 217-278.
12. Cohen G, Dembiec D and Marcus J. Measurement of catalase activity in tissue extracts. *Anal. Biochem.* 1970; 24: 30 – 38.
13. Hermes- Lima M and Storey KB. Antioxidant defenses metabolic depression in a pulmonate land snail. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: 1386-1393.
14. Valabhji J, Avril J, McColl AJ, Richmond W, Schachter M, Rubens MB, Elkeles RS, Total Antioxidant Status and Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes *Diabetes Care* 24:1608-1613, 2001.
15. Tsai E, Hirsch I, Brunzell J and Chait A Reduced plasma peroxyl radical trapping capacity and



increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. *Diabetes*. 1994; 43: 1010 - 1014.

16. Duman BS, Ozturk M, Yilmazeri S and Hatemi H. Thiols, malonaldehyde and total antioxidant status in the Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J. Exp. Med.* 2003; 201:

147 - 155.

17. Dierckx N, Horvath G, Van Gils C, Vertommen J, Van de Vliet J, De Leeuw I and Manuel-y-Keenoy B. Oxidative stress status in patients with diabetes mellitus: relationship to diet. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003; 57: 999-1008.

