

## مروری بر نقش استرس اکسیداتیو و درمان های آنتی اکسیدان در دیابت

محبوبه همت آبادی<sup>۱</sup>، باقرلاریجانی<sup>\*</sup>

### چکیده

دیابت نوع ۲ یا غیر وابسته به انسولین، یکی از شایع ترین بیماری های متابولیک در سراسر جهان می باشد که با توجه به ماهیت چند عاملی بیماری، عوامل مختلفی در آن نقش دارند. با توجه به کاهش حساسیت به انسولین در دیابت نوع ۲ اختلال در هموستاز گلوکز ایجاد می گردد که در نهایت منجر به هیپرگلیسمی می شود. استرس اکسیداتیو که حاصل عدم توازن میان تولید رادیکال های آزاد و دفاع آنتی اکسیدان های بدن می باشد، در بیماری دیابت افزایش یافته است. یکی از عواملی که منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می گردد، هیپرگلیسمی است. همچنین دیابت از طریق کاهش گلوتاتیون و کاتالاز و سوپراکسید دیس موتاز، با کاهش دفاع آنتی اکسیدان همراه است.

با توجه به وجود استرس اکسیداتیو و اثر آن بر تسریع عوارض میکرو و ماکروواسکولر دیابت، مطالعات گسترده ای جهت بررسی نحوه کاهش اکسیدان های بدن و افزایش و استفاده بهینه از آنتی اکسیدان های سنتتیک و غیر سنتتیک صورت گرفته است. ویتامین های گوناگون و داروهایی همچون مهار کننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین و سولفونیل اوره ها، لیپوئیک اسید، متفورمین و ملاتونین مورد مطالعه قرار گرفته اند. همچنین اثرات آنتی اکسیداتیو در گیاهان مختلف در سال های اخیر مشاهده شده است و همگی حاکی از نقش بسیار پر رنگ استرس اکسیداتیو در بیماری دیابت و ایجاد عوارض آن بوده اند.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدان ها

۱- مرکز تحقیقات غدد درونریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۲۷-۲۸، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

## مقدمه

دیابت، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک در سراسر جهان است. دیابت نوع ۲ یا غیر وابسته به انسولین، یک بیماری چند علتی است که منجر به اختلال در هموستاز گلوکز در بدن می‌شود. با توجه به نیاز حیاتی و ثابت بافت‌های بدن از جمله مغز به گلوکز، بدن همواره سطح گلوکز را در طیف معین و ثابتی نگاه می‌دارد. در هنگام مصرف کربوهیدرات با ترشح سریع انسولین از تولید گلوکز اندوژن جلوگیری و برداشت گلوکز در بافت‌های محیطی تسریع و از این طریق سطح گلوکز در بدن تنظیم می‌گردد. در بیماران مبتلا به دیابت غیر وابسته به انسولین، با تغییر حساسیت به انسولین در سطح سلول‌های بدن، هموستاز گلوکز دچار اختلال شده و سبب هیپرگلیسمی حاد و مزمن می‌گردد که در نهایت منجر به تغییرات آترواسکلروتیکی و عوارض میکرو و ماکروواسکولر در بیماران می‌شود [۱].

در دیابت نوع ۱ و ۲، استرس اکسیداتیو در بدن افزایش یافته است [۲]. استرس اکسیداتیو حاصل عدم توازن میان تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و دفاع آنتی‌اکسیدان بدن می‌باشد. ارتباط میان کنترل ضعیف قند خون و افزایش استرس اکسیداتیو ثابت شده است [۳]. دیابت باعث افزایش استرس اکسیداتیو در بافت‌های مختلفی می‌شود که با افزایش سطح DNA و پروتئین‌ها و لیپیدهای اکسیده شده قابل نشان دادن است. علاوه بر این، دیابت با تحریک پاسخ‌های سلولی شامل فعال شدن مسیر پروتئین کیناز و افزایش فاکتور NF-KB و کیناز مرتبط با استرس همراه است و فعال شدن نامتناسب این مولکول‌های تنظیم کننده هم می‌تواند اثرات مخربی بر عملکرد سلول داشته باشند که در پاتوژنز عوارض مزمن عروقی دیابت موثر است [۴]. همچنین در مطالعات گوناگون نشان داده شده است که استرس اکسیداتیو در دیابت نقش موثری در ایجاد عوارض میکرو و ماکروواسکولر بیماری داشته است [۵]. ویتامین‌های گوناگون و داروهایی همچون مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین و سولفونیل اوره‌ها، لیپوئیک اسید، متفورمین و ملاتونین مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. همچنین اثرات آنتی‌اکسیداتیو در گیاهان مختلف

در سال‌های اخیر مشاهده شده است. این مقاله با هدف بررسی اجمالی نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز دیابت نوع ۲ و عوارض آن و درمان‌های آنتی‌اکسیداتیو مختلف تهیه شده است.

## استرس اکسیداتیو و نقش آن در پاتوژنز دیابت نوع ۲

عوامل مختلفی در تولید و افزایش رادیکال‌های آزاد در بیماران دیابتی شناخته شده‌اند و یکی از مهمترین این عوامل، هیپرگلیسمی است که از چندین مسیر باعث افزایش اکسیداسیون گلوکز شده، نجر به تولید رادیکال‌های آزاد بیشتر می‌شود. سطوح برخی پرو اکسیدان‌ها مثل فریتین و هموسیستئین در دیابت افزایش می‌یابد. ارتباط مشخصی بین سطوح هموسیستئین و لیپید پراکسیداسیون در بیماران دیابتی وجود دارد و احتمالاً هموسیستئین از طریق سیستم‌های مرتبط با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، در ایجاد آسیب عروقی در دیابت مؤثر است. همچنین رابطه مستقیم میان کنترل ضعیف گلوکز و عوارض دیگر دیابت همچون رتینوپاتی و نفروپاتی نشان داده شده است و در مقابل کنترل دقیق گلوکز خون منجر به تأخیر در بروز عوارض میکروواسکولر می‌گردد [۶]. افزایش فعالیت مسیرهای استرس اکسیداتیو و التهابی را می‌توان با افزایش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و افزایش در تعداد گلبول‌های سفید، افزایش سطح CRP و لیپیدهای پلاسما نیز نشان داد [۷].

در بیماری دیابت، تعادل میان آنتی‌اکسیدان‌ها و رادیکال‌های آزاد از بین رفته است و با توجه به افزایش اکسیدان‌ها در بدن، روند ایجاد عوارض بیماری دیابت تسریع شده است [۸]. سازوکارهای گوناگونی برای از بین بردن و کاهش رادیکال‌های آزاد در نظر گرفته شده است، از جمله پروتئین‌ها و آنزیم‌های مختلفی که باعث تخریب رادیکال‌های آزاد می‌گردند [۹]. سطوح پایین آنتی‌اکسیدان‌ها از جمله اسکوربات و گلوکاتیون و سوپراکسید دیس موتاز در دیابتی‌ها مشاهده می‌شود [۱۰].

## عوارض دیابت و نقش اکسیدان‌ها

دیابت یکی از عوامل خطر سازهای مستقل در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی است که این فرآیند از طریق تسریع روند آترواسکلروز صورت می‌گیرد. در یک متآنالیز، ۲۰ مطالعه که شامل ۹۵۷۸۳ بیمار بود نشان داد که سطح گلوکز به تنهایی حتی در بیماران غیر دیابتی از عوامل خطر ساز قلبی - عروقی می‌باشد [۱۱].

یکی از ساز و کارهای که دیابت از طریق آن باعث تسهیل روند تشکیل آترواسکلروز می‌گردد، استرس اکسیداتیو است. برخی مطالعات صورت گرفته نشان داده‌اند که اکسیداسیون لیپوپروتئین با وزن کم در بیماران دیابتی افزایش یافته که خود پیش زمینه تشکیل پلاک‌های اترواسکلروز می‌باشد [۱۲]. همچنین نشان داده شده است که در دیابت نقص در وازودیلاتاسیون عروقی به واسطه اکسید نیتریک و اختلالات عضلات صاف جدار عروق به واسطه استرس اکسیداتیو روی می‌دهند که در ایجاد عوارض ماکروواسکولر موثرند [۱۳].

یکی دیگر از عوارض مهم دیابت، عوارض میکروواسکولر دیابت همچون نفروپاتی دیابتی هستند. ساز و کار ایجاد نفروپاتی دیابتی در بیماران دیابتی به خوبی شناخته شده نیست. اما مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سلول‌های مزانژیال در وضعیت هیپرگلیسمیک، هیدروژن پراکسیداز و پروتئین کیناز بیشتری تولید کرده و از این طریق استرس اکسیداتیو در کلیه افزایش یافته و احتمالاً زمینه ساز آسیب به کلیه می‌گردد [۱۴].

یکی دیگر از عوارض دیابت، نوروپاتی دیابتی است که به واسطه هیپرگلیسمی و از طریق استرس اکسیداتیو به سلول‌های گلیال آسیب می‌رسد و موجب دژنراسیون سلول‌های عصبی می‌گردد [۱۵]. رتینوپاتی و اختلالات نعوظ نیز از دیگر عوارض دیابت می‌باشند که ارتباط آنها با استرس‌های اکسیداتیو مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۶-۱۷].

## آنتی اکسیدان‌ها

کاهش اکسیدان‌ها و افزایش آنتی اکسیدان‌ها به صورت مستقیم و غیر مستقیم از اهداف بسیاری از مطالعات بوده

است که می‌توانند نشانگرهای استرس اکسیداتیو و لیپید پراکسیداسیون را در بیماران دیابتی کاهش دهند. برخی عوامل محیطی از جمله ورزش و کاهش وزن می‌توانند به صورت مستقیم با کاهش رادیکال‌های آزاد تا حدودی در تنظیم تعادل مواد آنتی اکسیدان - اکسیدان نقش داشته باشند [۱۸].

## ویتامین‌ها

بسیاری از گروه‌های دارویی در کاهش آنتی اکسیدان‌ها نقش ایفا می‌کنند. انواع ویتامین‌ها از جمله ویتامین C و E باعث کاهش رادیکال‌های آزاد می‌گردند و همچنین از آسیب سلول‌های اندوتلیال جلوگیری می‌کنند [۱۹]. مطالعات متعددی در این زمینه صورت گرفته است و در برخی از آنها، اثر سینرژیک ویتامین‌های C و E و بی خطر بودن آنها در دوزهای بالا نشان داده شده است [۲۰]. سایر عوامل مثل روی و سلنیوم و بتاکاروتن در برخی از مطالعات اثرات مفیدی بر وضعیت استرس اکسیداتیو داشته‌اند [۲۱-۲۳]. اما برخی مطالعات بالینی مثل HOPE study و prevention GISSI، نتوانسته‌اند فواید بالینی ویتامین E را نشان دهند که ممکن است به خاطر وضعیت استرس اکسیداتیو بیماران و دوز و ترکیب ویتامین‌ها بوده باشد [۲۴].

## گیاهان

بسیاری از گیاهان به عنوان منابع طبیعی و غیر سنتتیک آنتی اکسیدان پیشنهاد و مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و نشان داده شده است که قسمت‌های مختلف گیاهان حاوی مواد آنتی اکسیدان می‌باشند [۱۳ و ۲۵].

پاناکس جین سینگ یکی از این موارد می‌باشد که در از بین بردن رادیکال‌های آزاد به صورت مستقیم و همچنین در بهبود اختلالات نعوظ موثر بوده است [۱۷]. همچنین نشان داده شده است که گیاهان مختلفی در کاهش پراکسیداسیون لیپیدها نقش دارند [۲۶]. کوماریک اسید ترکیبی با خواص آنتی اکسیدانی قطعی می‌باشد که در برخی مطالعات با کاهش رادیکال‌های آزاد اکسیژن و یا به

دام انداختن آنها و با کاهش لیپیدپراکسیداسیون در موش دیابتی شده همراه بوده است [۲۷].

فلاونوئیدهای موجود در ترکیب گیاهان نیز دارای خواص کاهنده استرس اکسیداتیو از طریق افزایش گلوتاتیون و کاتالاز و سوپراکسید دیس موتاز و کاهش لیپید پراکسیداسیون در برخی مطالعات بوده‌اند [۲۸]. امروزه توجه قابل ملاحظه‌ای به جایگزینی آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی گیاهی به جای مواد سنتتیک وجود دارد. داروی آنژی پارس یک فرآورده گیاهی جدید حاوی ترکیبات مختلفی مانند فلاونوئیدها و کوماریک اسید می‌باشد که دارای خواص آنتی‌اکسیدان بوده، نشان داده شده که در فرم‌های تزریقی، خوراکی و موضعی در درمان زخم‌های دیابتی مؤثر است، بدون این که عارضه جانبی قابل توجهی داشته باشد [۲۹-۳۰]. اثر این دارو بر روی استرس اکسیداتیو در دیابت نوع ۲ تحت مطالعه می‌باشد.

## ملاتونین

ملاتونین یکی از هورمون‌های تولید شده در هیپوفیز می‌باشد که ارتباط آن با کاهش استرس اکسیداتیو در بدن مورد مطالعه قرار گرفته و تاثیر آن بر بهبود نوروپاتی و نفروپاتی دیابتی از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپید ثابت شده است [۳۶،۳۵].

## سولفونیل اوره‌ها

به نظر می‌رسد سولفونیل اوره‌ها از جمله گلین کلامید که برای کنترل قند خون در بیماران دیابتی مورد استفاده قرار می‌گیرند علاوه بر کاهش قند خون، اثرات آنتی‌اکسیدانی داشته باشند [۳۷]. همچنین گلی پیزاید که از نسل دوم سولفونیل اوره‌ها است نیز اثرات آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی دارد [۳۸].

## مت فورمین

مت فورمین که یکی دیگر از داروهای کاهنده قند خون از طریق کاهش گلوکونژنز می‌باشد نیز دارای اثرات آنتی‌اکسیدان است که با افزایش گلوتاتیون و کاهش لیپید پراکسیداسیون در دیابت نوع ۲ همراه بوده است. اثرات آنتی‌اکسیدان آن ممکن است مربوط به خواص شلات کنندگی فلزاتی از جمله مس یا آهن باشد و نیز ممکن است مربوط به اثرات مستقیم آنتی‌اکسیدانی آن بر کاهش رادیکال‌های آزاد اکسیژن باشد [۳۹].

## سایر داروها

خانواده داروهای مهار کننده‌های فسفو دی استراز منجر به کاهش استرس اکسیداتیو در بدن می‌گردند [۴۰،۴۱]، همچنین ان-استیل سیستئین نیز از طریق تاثیر بر روی گلوتاتیون در مسیر تخریب رادیکال‌های آزاد نقش داشته است [۴۲]. مهار کننده گزانتین اکسیداز یعنی پنتوکسی فیلین نیز در کاهش پراکسیداسیون لیپید در بیماران دیابتی موثر بوده است؛ اما کاهش کارودیلول که یک آنتاگونیست نسل سوم نوروهورمونال می‌باشد نیز روی نداد [۴۳].

## آلفا لیپوئیک اسید

یک ترکیب دیتولی مشتق از لیپوئیک اسید می‌باشد که می‌تواند باعث برداشت رادیکال‌های آزاد اکسیژن شود و دارای خواص آنتی‌اکسیدان نیز می‌باشد. برخی مطالعات، اثرات مفید آن را به خصوص بر روی نوروپاتی دیابتی نشان داده‌اند [۳۱].

## مهار کننده‌های تبدیل آنژیوتانسین

از دیگر داروهایی که در کاهش استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی نقش دارند، مهار کننده‌های تبدیل آنژیوتانسین هستند که ممکن است این اثر از طریق مهار ترکیبات اکسیداز وابسته به NADPH باشد. همچنین اثر آنتی‌اکسیدانی انالاپریل و کاپتوپریل با افزایش فعالیت سوپراکسید دیس موتاز نشان داده شده است [۳۳،۳۲]. در مورد مهار کننده‌های تبدیل آنژیوتانسین در مطالعه HOPE کاهش ۳۴٪ در شروع دیابت نوع ۲ رخ داده است و به نظر می‌رسد که مهار ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن در سطح سلولی، از مهار به وسیله ویتامین‌ها و مکمل‌ها موثرتر باشد [۳۴].

امروزه علاقه قابل توجهی در جهت یافتن آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی از مواد گیاهی جهت جایگزینی با عوامل سنتتیک وجود دارد و مطالعات نشان داده‌اند که گیاهان شامل گروه بزرگ و متنوعی از مواد با فعالیت آنتی‌اکسیدان هستند.

داروی آنژی پارس که از یک فرآورده گیاهی به نام *Melilotus Officinalis* به دست می‌آید، در تمام مراحل کارآزمایی بالینی مورد مطالعه قرار گرفته است. یکی از سازو کارهای مطرح در مورد اثرات ترمیمی این دارو بر زخم دیابتی، اثرات آنتی‌اکسیدانی آن است که در حال مطالعه می‌باشد.

HbA1C منجر به کاهش معنی‌داری در کاهش رادیکال‌های آزاد در بدن می‌گردد [۴۴].

## نتیجه‌گیری

گرچه در حال حاضر در مورد نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز و عوارض دیابت اطلاعات فراوانی وجود دارد، اما مطالعات مداخله‌ای محدودی درباره کاربرد مؤثر آن در پیشگیری از دیابت یا عوارض آن وجود دارد. بیشتر مطالعات انسانی تاکنون متمرکز بر اثرات درمان بر علائم اولیه استرس اکسیداتیو بوده‌اند و از نظر طول مدت و حجم نمونه مورد مطالعه محدودیت‌هایی وجود داشته است.

## مأخذ

- 1- Kawamori R. Asymptomatic hyperglycaemia and early atherosclerotic changes. *Diabetes Res Clin Practice* (Suppl) 1998; 40:35-42.
- 2- Robertson RP. Oxidative stress and impaired insulin secretion in type 2 diabetes. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6:615-619.
- 3- Penckofer S, Schwertz D, Florczak K. Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and prooxidants. *J Cardiovasc Nurs* 2002; 16 (2): 68-85.
- 4- Son SM. Role of vascular reactive oxygen species in development of vascular abnormalities in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77 (Suppl 1): 65-70.
- 5- Hamilton CA, Miller WH, Al-Benna S et al. Strategies to reduce oxidative stress in cardiovascular disease. *Clin Sci* 2004; 106: 219- 34.
- 6- Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 29-38.
- 7- Lamb RE, Goldstein BJ. Modulating an oxidative inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance and vascular function. *Int J Clin Pract* 2008; 62(7): 1087-1095.
- 8- Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes. *Am J Med* 1998; 105:4S-14S.
- 9- Gopaul NK, Anggard EE, Mallet AI, Betteridge DJ, Wolff SP, et al. Plasma 8-epi-PGF2 alpha levels are elevated in individuals with NIDDM. *FEBS Lett* 1995; 368:225-9.
- 10- Evans J.L, Goldfine I.D, Maddux B.A, Grodsky G.M. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23:599-622.
- 11- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.
- 12- Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. Oxidative stress, inflammation, and diabetic vasculopathies: the role of alpha tocopherol therapy. *Free Radic Res* 2002; 36(12):1331-6.
- 13- Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2005; 50(7): 365-373.
- 14- Anjaneyulu M, Chopra K. Nordihydroguaiaretic acid, a lignin, prevents oxidative stress and the development of diabetic nephropathy in rats. *Pharmacology* 2004; 72:42-5.
- 15- Baydas G, Reiter RJ, Yaser A, Tuzcu M, Akdemir I, Nedzvetskii V. Melatonin produces glial reactivity in the hippocampus, cortex, and cerebellum of streptozocin-induced diabetic rats. *Free Radical Bio Med* 2003; 35(7):797-804.
- 16- Kowrulu RA, Koppolu P, Chakrabarti S, Chen S. Diabetes-induced activation of nuclear transcriptional factor in the retina and its inhibition by antioxidants. *Free Radic Res* 2003; 37:1169-80.
- 17- Ryu JK, Lee T, Kim DJ, et al. Free radical scavenging activity of Korean red ginseng for erectile dysfunction in non insulin dependent diabetes mellitus rats. *Urology* 2005; 65:611-5.
- 18- Dengel PS, Pratley RE, Hagberg JM, Rogus EM, Goldberg AP: Distinct effects of aerobic exercise training and weight loss on glucose homeostasis in obese sedentary men. *J Appl Physiol* 1996; 81: 318-325.
- 19- Naziroglu M, Butterworth P. Protective effects of moderate exercise with dietary vitamin C and

- E on blood antioxidative defense mechanism in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Can J Appl Physiol* 2005; 30(2):172–85.
- 20- Lee DH, Folsom AR, Harnack L, Halliwell B, Jacobs DRJ. Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? *Am J Clin Nutr* 2004; 80(5):194–1200.
  - 21- Moustafa SA. Zinc might protect oxidative changes in the retina and pancreas at the early stage of diabetic rats. *Toxicol Appl Pharm* 2004; 201:149–55.
  - 22- Sheng XQ, Huang KX, Xu HB. Influence of alloxan-induced diabetes and selenite treatment on blood glucose and glutathione levels in mice. *J Trace Elem Med Bio* 2005; 18:261–7.
  - 23- Liu S, Ajani U, Chae C, Hennekens C, Buring J, Manson J. Long term beta- carotene supplementation and risk of Type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:1073–5.
  - 24- Lamb RE, Goldstein BJ. Modulating an oxidative inflammatory cascade? Potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance and vascular function. *Clinical practice* 2008; 62(7): 1087 – 1095.
  - 25- Chanwitheesuk A, Teerawutgulrag A, Rakariyatham N. Screening of antioxidant activity and antioxidant compounds of some edible plants of Thailand. *Food Chem* 2005; 92:491–497.
  - 26- Pari L, Latha M. Antidiabetic effect of *Scoparia dulcis*, effect on lipid peroxidation in streptozotocin diabetes. *Gen Physiol Biophys* 2005; 24(1):13–26.
  - 27- Ramesh B, Pugalendi KV. Antioxidant role of umbelliferon in STZ–diabetic rats. *Life Sci* 2006; 79:306–310.
  - 28- Amer M, El-Habibi ES, El-Gendy A. Effects of *Trifolium alexandrinum* extracts on streptozotocin-induced diabetes in male rats. *Ann Nutr Metab* 2004; 48:343–7.
  - 29- Larijani B, Heshmat R, Bahrami A, Delshad H, Ranjbar Omrani G, Mohammad K, Heidarpoor R, Mohajeri Tehrani MR, Kamali K, Farhadi M, Gharibdoust F, Madani SH. Effects of Intravenous Semelil (ANGIPARSTM) on Diabetic Foot Ulcers Healing: A Multicenter Clinical Trial. *DARU* 2008; 16(Suppl1): 35-40.
  - 30- Bahrami A, Kamali K, Ali-Asgharzadeh A, Hosseini P, Heshmat R, Khorram Khorram HR, Gharibdoust F, Madani SH, Larijani B. Clinical application of oral form of ANGIPARSTM and in combination with topical form as a new treatment for diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *DARU* 2008; 16(Suppl1): 41-48.
  - 31- Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem* 2004; 11:1135–46.
  - 32- Sonta T, Inoguchi T, Matsumoto S, et al. In vivo imaging of oxidative stress in the kidney of diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330:415–22.
  - 33- Kedziora-Kornatowska KZ, Luciak M, Paszkowski. Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in the diabetic kidney: effect of treatment with angiotensin convertase inhibitors. *IUBMB Life* 2000; 49:303–7.
  - 34- Young JB, Hoogwerf BJ. The HOPE study, Ramiprile lowered cardiovascular risk, but vitamin E did not. *Cleve Clin J Med* 2000; 67(4):287-293.
  - 35- Maritim AC, Moore BH, Sanders RA, Watkins JB. Effects of melatonin on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Toxicol* 1999; 18:161–166.
  - 36- CamM, Yavuz O, GuvenA, Ercan F, Bukan N, Ustundag N. Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pineal Res* 2003; 35:212–220.
  - 37- Elmali E, Altan N, Bukan N. Effect of the Sulphonylurea glibenclamide on liver and kidney antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Drugs R D* 2004; 5(4): 203–208.
  - 38- Tuzun S, Girgin FK, Sozmen EY, et al. Antioxidant status in experimental type 2 diabetes mellitus: effects of glibenclamide and glipizide on various rat tissues. *Exp Toxicol Pathol* 1999; 51:436–441.
  - 39- Ouslimani N, Peynet J, Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Legrand A, Beaudoux JL. Metformin decreases intracellular production of reactive oxygen species in aortic endothelial cells. *Metabolism* 2005; 54:829–834.
  - 40- Abdollahi M, Chan TS, Subrahmanyam V, O'Brien PJ. Effects of phosphodiesterase 3, 4, 5 inhibitors on hepatocyte cAMP levels, glycogenolysis, gluconeogenesis and susceptibility to a mitochondrial toxin. *Mol Cell Biochem* 2003; 252: 205–211
  - 41- Abdollahi M, Fooladian F, Emami B, Zafari K, Bahreini- Moghadam A. Protection by sildenafil and theophylline of lead acetate induced oxidative stress in rat submandibular gland and saliva. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22:587–292.
  - 42- Fiordaliso F, Bianchi R, Staszewsky L, et al. Antioxidant treatment attenuates hyperglycemia-induced cardiomyocyte death in rats. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37:959–968.
  - 43- Abdollahi M, Bahreini-Moghadam A, Emami B, Fooladian F, Zafari K. Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium induced oxidative stress in rat submandibular saliva. *Comp Biochem Physiol* 2003; 135:331–336.
  - 44- Dulin B, Abraham WT. Pharmacology of carvedilol. *Am J Cardiol* 2004; 93(9):3–6.