

## آسیب اکسیداتیو DNA و لیپیدها و ارتباط آن با گلیکاسیون پروتئین در بیماران دیابتی نوع I

دکتر محمدتقی گودرزی\*، علی اکبر نویدی عباسپور\*\*، دکتر محسن رضائی\*\*\*، حسین باباحمدی رضائی\*\*  
دکتر مصطفی انصاری\*\*\*\*

دریافت: ۸۶/۲/۳، پذیرش: ۸۶/۸/۲۶

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** هیپرگلیسمی با افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) همراه است. گونه های فعال اکسیژن با DNA وارد واکنش شده و ترکیبات مختلفی از جمله ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین (8-OHdG) را به وجود می آورند که نتیجه فرایندهای ترمیم DNA می باشد و در ادرار دفع می شود. هدف از این مطالعه ارزیابی ارتباط مابین آسیب اکسیداتیو DNA و گلیکاسیون پروتئین در بیماران دیابتی نوع I می باشد بدین منظور، با اندازه گیری سطح 8-OHdG ادرار در گروه های دیابتی و شاهد، ارتباط آن با سطح هموگلوبین گلیکوزیله HbA<sub>1c</sub> و پروتئینهای گلیکه سرم (GSP) مورد بررسی قرار گرفت. همچنین میزان مالون دی آلدئید پلاسما (MDA) به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدها در دیابت مورد سنجش قرار گرفت.

**روش کار:** در این مطالعه ۳۲ نفر بیمار مبتلا به دیابت نوع I کنترل نشده و ۴۸ فرد سالم که از لحاظ سن و جنس یکسان سازی شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. اندازه گیری مقادیر GSP و MDA به روش کالریمتری، اندازه گیری HbA<sub>1c</sub> به روش کروماتوگرافی تعویض یونی و اندازه گیری 8-OHdG ادراری به روش الیزای رقابتی صورت گرفت. اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمونهای آماری مناسب آنالیز شدند.

**نتایج:** در این مطالعه سطح 8-OHdG ادرار، HbA<sub>1c</sub> خون، MDA پلاسما و GSP در گروه دیابتی بطور قابل ملاحظه ای بالاتر از افراد شاهد بود ( $P < 0.05$ ). علاوه بر آن 8-OHdG ادراری ارتباط معنی داری با HbA<sub>1c</sub> خون در گروه دیابتی نشان داد. ارتباط قند خون ناشتا با GSP نیز در گروه دیابتی معنی دار بود. همچنین ارتباط معنی داری مابین قند خون ناشتا و MDA در گروه دیابتی مشاهده شد در حالیکه ارتباط MDA با HbA<sub>1c</sub> معنی دار نبود.

**نتیجه نهایی:** نتایج این مطالعه نشان داد که در بیماران دیابتی نوع I در نتیجه افزایش سطح گلوکز خون و اختلالات متابولیسمی مربوط به آن حالت استرس اکسیداتیو ایجاد می شود که نتیجه آن آسیب به DNA و پراکسیداسیون لیپیدها می باشد. علاوه بر این میزان آسیب اکسیداتیو وارده به DNA در این بیماران با سطح کنترل گلیسمی در ارتباط است در حالی که به نظر می رسد پراکسیداسیون لیپیدی ارتباط معنی داری با غلظت HbA<sub>1c</sub> ندارد.

**کلید واژه ها:** آسیب اکسیداتیو DNA / دیابت نوع I / ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین / هموگلوبین گلیکه

در نتیجه فرآیند گلیکه شدن ملکول ها پیش می آید  
منجر به تغییر در عملکرد این ملکول ها می گردد (۲). از  
طرف دیگر فرآیند اتواکسیداسیون گلوکز منجر تولید

### مقدمه:

هیپرگلیسمی به عنوان عامل اتیولوژیک مهم در ایجاد  
عوارض دیابت ملیتوس به شمار می رود (۱). تغییراتی که

\* استاد گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (mtgoodarzi@yahoo.com)

\*\* کارشناس ارشد بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\*\* استادیار گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\*\*\* دانشیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

لذا این مطالعه با هدف تعیین میزان آسیب اکسیداتیو DNA و لیپیدها و ارتباط آن با گلیکاسیون پروتئینها در بیماران دیابتی نوع I انجام گردید.

### روش کار:

**بیماران و گروه کنترل:** در این مطالعه موردی - شاهدهی تعداد ۳۲ نفر بیمار مبتلا به دیابت نوع I (۱۸ نفر زن و ۱۴ نفر مرد) با میانگین سنی ۱۹/۰۳ سال و ۴۸ فرد سالم (۲۶ نفر زن و ۲۲ نفر مرد) که از لحاظ سنی با گروه بیمار متناسب بودند به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. فرم پرسشنامه برای هر دو گروه شامل سابقه مصرف الکل، سیگار، دارو و دارا بودن بیماریهای سیستمیک دیگر تکمیل گردید. همه بیماران در حال درمان با انسولین قرار داشتند و از داروی دیگری استفاده نمی کردند. تمامی بیماران دارای غلظت نرمال کراتینین سرم (کمتر از ۱/۲ میلی گرم در دسی لیتر) بودند. هیچ یک از بیماران سابقه استعمال سیگار و همچنین علائم بالینی رتینوپاتی یا نوروپاتی نداشتند.

**جمع آوری نمونه:** نمونه ادرار صبح ناشتا در ظروف استریل درب دار گرفته شد و پس از سانتریفوژ به مدت ۱۵ دقیقه در ۸۰۰ g از بخش شفاف رویی در لوله های اپندورف استریل ریخته و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰°- سانتیگراد نگهداری شد. همچنین از کلیه افراد بیمار و کنترل نمونه گیری خون وریدی در حالت ناشتا (تا ۱۲ ساعت) صورت گرفت و سرم و پلاسما به روش استاندارد جدا گردید.

اندازه گیری سطح ادراری 8-OHdG: غلظت 8-OHdG ادرار توسط کیت الیزا رقابتی تهیه شده از شرکت GENTAUR بلژیک اندازه گیری شد. در این روش از آنتی بادی مونوکلونال با اختصاصیت بالا به عنوان آنتی بادی اولیه استفاده شد. مقادیر این ترکیب با استفاده از منحنی استاندارد بر حسب نانوگرم در میلی لیتر ادرار به دست آمد، اما با توجه به متغیر بودن غلظت 8-OHdG در ادرار، مقادیر آن بر حسب نانوگرم در میلی گرم کراتینین ادرار محاسبه شد.

اندازه گیری HbA<sub>1c</sub>: درصد HbA<sub>1c</sub> خون با استفاده از کیت تهیه شده از شرکت BIOSYSTEM و بر اساس روش کروماتوگرافی تعویض یونی اندازه گیری شد. از آنجا که این روش بر اساس اختلاف بار الکتریکی می باشد اجزای گلیک HbA<sub>1a</sub> و HbA<sub>1b</sub> تداخلی ایجاد نکرده و تنها جزء اندازه گیری شده، HbA<sub>1c</sub> می باشد.

اندازه گیری GSP: برای اندازه گیری GSP از روش کالریمتری

گونه های واکنشگر اکسیژن می گردد(۳). به نظر می رسد DNA هسته و میتوکندری از لحاظ بیولوژیک یکی از اهداف مهم حمله اکسیداتیو رادیکالهای آزاد محسوب می شوند. از بین بازهای پورینی و پیریمیدینی، گوانین دارای استعداد بیشتری به اکسیداسیون می باشد بطوریکه در نتیجه حمله رادیکال هیدروکسیل به موقعیت هشتم مولکول گوانین، ترکیبی بنام 8-OHdG تولید می شود(۴) این ترکیب در نتیجه فرایندهای ترمیم DNA آزاد شده و بدون متابولیزه شدن در ادرار دفع می شود. خاصیت موتاژنیک 8-OHdG کاملاً شناخته شده است (۵) بنابراین ترکیب مذکور به عنوان یک بیومارکر مهم استرس اکسیداتیو سلولی و محصول ترمیم DNA مدنظر می باشد(۶). از آنجا که 8-OHdG تعادل دینامیکی مابین آسیب اکسیداتیو DNA و سرعت ترمیم آن را نشان می دهد اندازه گیری این ترکیب در ادرار در ارزیابی آسیب DNA در کل بدن حائز اهمیت است(۶،۷).

نتایج مطالعه داندونا و همکاران (۸) نشان داد که مقدار 8-OHdG ادراری در بیماران دیابتی افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل دارد، ولی آنها نتوانستند ارتباطی بین 8-OHdG و HbA<sub>1c</sub> نشان دهند. همچنین در تحقیق دیگری که بر روی بیماران دیابتی صورت گرفت ارتباط معنی دار از نظر آماری مابین 8-OHdG ادرار و HbA<sub>1c</sub> خون دیده نشد(۹).

اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه (PUFA) نیز حساسیت خاصی به اکسیداسیون توسط رادیکالهای آزاد و دیگر گونه های فعال دارند. با توجه به اینکه سیالیت غشا به حضور این اسیدهای چرب مربوط است، هر گونه آسیب اکسیداتیو آنها منجر به کاهش سیالیت غشا و در نتیجه اختلال در فعالیت فیزیولوژیکی آن می شود. مالون دی آلدئید (MDA) یکی از محصولات فرعی فرایند پراکسیداسیون لیپیدی، می باشد که به عنوان شاخص کلی پراکسیداسیون لیپیدها مطرح است(۱۰). بسیاری از مطالعات انجام شده افزایش پراکسیداسیون لیپید را در هر دو نوع دیابت نشان داده اند با این وجود هنوز مشخص نیست که آیا پراکسیداسیون لیپید در افراد دیابتی حتی بدون عوارض میکروواسکولار افزایش می یابد. از طرف دیگر این موضوع که آیا میزان آسیب اکسیداتیو روی DNA با میزان افزایش گلوکز خون که شاخص آن HbA<sub>1c</sub> می باشد ارتباط دارد هنوز کاملاً مطالعه نشده است.

با توجه به همسان سازی دو گروه مورد مطالعه از نظر سن و جنس اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. میزان گلوکز سرم در حالت ناشتا و همچنین مقدار HbA<sub>1c</sub> در افراد دیابتی بطور معنی داری بیشتر از افراد سالم بود. اندازه گیری GSP نیز به عنوان شاخصی دیگر از گلیکاسیون پروتئینها می باشد و نتایج بدست آمده نشان داد که غلظت سرمی GSP نیز در افراد دیابتی بیشتر از گروه کنترل می باشد ( $P < 0.05$ ). میزان مالون دی آلدئید پلاسمائی در افراد دیابتی بیشتر از مقادیر مربوط به گروه سالم بود ( $p < 0.05$ ).

غلظت 8-OHdG ادرار در افراد دیابتی و سالم به ترتیب برابر  $5/6 \pm 16/8$  و  $3/9 \pm 9/9$  ng/mg creatinine تعیین گردید، که با افزایش قابل ملاحظه ای در گروه دیابتی نسبت به گروه شاهد نشان داد ( $P < 0.05$ ). همبستگی فاکتورهای مختلف بررسی شده در گروه بیماران دیابتی در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲: همبستگی فاکتورهای اندازه گیری شده در گروه

بیماران دیابتی نوع I		
فاکتورهای مورد بررسی	ضریب همبستگی (r)	ارزش P
8-OHdG & HbA <sub>1c</sub>	۰/۴۱	۰/۰۲
GSP & FBS	۰/۳۵	۰/۰۴۸
MDA & FBS	۰/۴۰	۰/۰۲۴
FBS & HbA <sub>1c</sub>	۰/۲۴	۰/۱۸۵
8-OHdG & FBS	۰/۳۰	۰/۰۸۸
8-OHdG & GSP	۰/۳۱	۰/۰۷۹
8-OHdG & MDA	۰/۱۸	۰/۳۰۹

با توجه به نتایج به دست آمده بین دو فاکتور 8-OHdG ادراری و HbA<sub>1c</sub> ارتباط معنی داری در افراد دیابتی نوع 1 مشاهده گردید ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.05$ ). همچنین ارتباط دو فاکتور GSP و FBS در گروه بیماران معنی دار بود ( $r = 0.35$ ,  $P < 0.05$ ). نتایج این مطالعه همچنین ارتباط معنی داری بین FBS و MDA را در بیماران دیابتی نشان داد ( $r = 0.40$ ,  $P < 0.05$ ). در حالیکه ارتباط معنی داری بین MDA و HbA<sub>1c</sub> مشاهده نگردید.

#### بحث:

شواهدی دال بر ایجاد استرس اکسیداتیو سیستمیک در بیماران دیابتی و نقش مهم آن در پاتوژنز آسیب اندوتلیال و عوارض بیماری موجود است (۱۳). در مطالعه حاضر توانستیم این مشاهدات را به مارکر اختصاصی آسیب اکسیداتیو DNA در ادرار (8-OHdG) گسترش

تیوباربیتوریک اسید (TBA) استفاده شد، بدین صورت که ۵-هیدروکسی متیل فورفورال (HMF) ناشی از دهیدراسیون هگزوزها در اسید اگزالیک جوشان اندازه گیری شد (۱۱). به منظور دستیابی به نتیجه ای استاندارد، مقادیر پروتئین گلیکته سرم (GSP) بر حسب نانومول هیدروکسی متیل فورفورال در میلی گرم پروتئین سرم محاسبه گردید.

اندازه گیری MDA پلازما: برای اندازه گیری مالون دی آلدئید پلازما از روش کالریمتری اصلاح شده استفاده گردید. روش کالریمتری براساس واکنش MDA با تیوباربیتوریک اسید (TBA) طراحی شده است و در نتیجه آن کمپلکس رنگی MDA-TBA<sub>2</sub> حاصل می شود که جذب ماکزیمم آن در 535nm می باشد (۱۲).

اندازه گیری قند خون ناشتا، کراتینین سرم و ادرار، پروتئین توتال سرم: اندازه گیری گلوکز و پروتئین توتال سرم با استفاده از کیت های شرکت پارس آزمون و اندازه گیری کراتینین سرم و ادرار با استفاده از کیت شرکت MAN و بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت صورت گرفت. روشهای آماری: در این مطالعه از نرم افزار SPSS به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده ها استفاده شد. برای مقایسه دو گروه از آزمون t و برای بررسی ارتباط بین فاکتورها از آزمون رگرسیون خطی استفاده و نتایج با P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد.

#### نتایج:

نتایج مربوط به مشخصات و فاکتورهای بیوشیمیائی مطالعه شده در دو گروه افراد سالم و بیماران دیابتی نوع ۱ در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: مشخصات و مارکرهای بالینی بیماران دیابتی و افراد

سالم مورد مطالعه		
فاکتور	بیماران دیابتی	افراد سالم
جنس (زن/مرد)	۱۸/۱۴	۲۶/۲۲
سن (سال)	۱۹/۱۵ ± ۵/۲	۱۹/۸۳ ± ۳/۲
گلوکز خون ناشتا (mg/100m)	* ۲۹۱/۴ ± ۸۳/۲	۷۷/۶ ± ۵/۸
هموگلوبین گلیکوزیله (%)	* ۹ ± ۱/۵	۵/۲ ± ۰/۵۰
پروتئین گلیکته سرم (nmolHMF/mg protein)	* ۰/۸۰ ± ۰/۲۴	۰/۳۲ ± ۰/۱۲
مالون دی آلدئید پلازما (μmol/l)	* ۰/۷۳ ± ۰/۲۴	۰/۲۹ ± ۰/۰۷
۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین (ng/mg creatinine)	* ۱۶/۸ ± ۵/۶	۹/۹ ± ۳/۹
کراتینین سرم (mg/dl)	۰/۵۵ ± ۰/۱۱	۰/۵۵ ± ۰/۰۹
کراتینین ادرار (mg/dl)	۸۵/۵ ± ۲۰/۲	۸۴/۲ ± ۲۲/۵
پروتئین توتال سرم (g/dl)	۷/۰۴ ± ۰/۴۵	۷/۴۱ ± ۰/۶۰

داده ها به صورت  $X \pm SD$  بیان شده است.

\* اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه کنترل با  $p < 0.05$

همولیتیک) اندازه گیری GSP ارزشمند خواهد بود. لازم به توضیح است که در بیماران مبتلا به آنمی به دلیل کوتاه بودن عمر گلبول های قرمز و در نتیجه تماس کوتاهتر با گلوکز میزان هموگلوبین گلیکته کمتر و ارتباط منطقی بین این فاکتور و سطح گلوکز خون مشاهده نمی گردد. نتایج اندازه گیری GSP در گروه دیابتی و افراد سالم با نتایج مطالعه قبلی که مقادیر پروتئین گلیکته سرم را با روش شیمیایی تیوباربیتوریک اسید اندازه گرفته بود نیز مطابقت داشت (۱۱،۱۸).

افزایش مقدار MDA پلاسما در بیماران دیابتی نیز نشانگر بروز استرس اکسیداتیو در این بیماران بود که با نتایج مطالعات قبلی همخوانی دارد (۱۹،۲۰). مقادیر MDA در بیماران دیابتی همگام با پیشرفت بیماری افزایش می یابد که نشان دهنده تولید زیاد رادیکال های آزاد، پراکسیداسیون لیپیدها و آسیب اکسیداتیو سلولی می باشد و احتمالاً در ایجاد عوارض دراز مدت دیابت نقش دارد. به عبارت دیگر پراکسیداسیون لیپیدی فرآیند مرتبط با رادیکال آزاد است که به دلیل مکانیسم خود افزایشی غیر قابل کنترل کاملاً مضر می باشد و سبب اختلال در ساختمان غشاء، لیپیدها و دیگر ترکیبات سلولی می گردد.

از آنجا که در گروه بیماران دیابتی ارتباط معنی داری بین 8-OHdG ادراری و HbA<sub>1c</sub> مشاهده شد می توان احتمال ارتباط بین تشکیل AGE و آسیب اکسیداتیو DNA در بیماران مبتلا به دیابت نوع 1 را مطرح نمود. گرچه در برخی از مطالعات چنین ارتباطی مشاهده نشده است (۸،۹). وجود تفاوت در این موضوع می تواند نشان دهنده این مطلب باشد که فاکتورهای دیگری غیر از هیپرگلیسمی در اکسیداسیون DNA می تواند نقش داشته باشد.

### نتیجه نهایی:

با توجه به ارتباط مثبت بین HbA<sub>1c</sub> و دفع ادراری 8-OHdG می توان نتیجه گیری نمود که کنترل سطح گلوکز خون و در نتیجه کاهش HbA<sub>1c</sub> می تواند منجر به کاهش آسیب اکسیداتیو بافت گردد. با توجه به اینکه نتایج این مطالعه ارتباط مستقیم FBS و GSP را نشان داد می توان با اندازه گیری قند خون ناشتا در بیماران دیابتی نوع 1 شدت گلیکاسیون پروتئینهای با نیمه عمر پایین را تعیین کرد. در این مطالعه ارتباط معنی داری بین سطح

دهیم. همچنین مقادیر هموگلوبین گلیکته (HbA<sub>1c</sub>)، GSP و MDA را به ترتیب به عنوان شاخص های کنترل قند خون، و پراکسیداسیون لیپیدها مورد بررسی قرار دادیم. میزان 8-OHdG و دیگر بازهای مدیفیه شده که از DNA جدا شده و از سلول خارج می گردد، تعادل دینامیکی مابین سرعت آسیب اکسیداتیو DNA و سرعت ترمیم آن را نشان می دهد. از این رو سطح بازهای اکسید شده نه تنها در نتیجه ترمیم های آسیب اکسیداتیو DNA بلکه در اثر نوسانات سرعت ترمیم نیز تغییر می کند (۱۴). 8-OHdG به عنوان مارکر بارزشی از آسیب DNA و ترمیم مطرح است و از آنجا که گوانین شکننده ترین باز هسته محسوب می شود تحت تاثیر رژیم غذایی قرار نگرفته و مستقل از سایر فرایندهای متابولیک در ادرار دفع می شود (۱۵). مطالعات قبلی نیز ارتباط بین آسیب DNA و ایجاد عوارض دیابت را نشان داده اند برای مثال هینوکیو و همکاران نشان دادند که عوارض دیابت نظیر نفروپاتی و رتیئوپاتی با افزایش 8-OHdG همراه می باشد (۱۶).

در مطالعه ما مقادیر ادراری 8-OHdG در بیماران دیابتی نوع 1 (بدون عوارض) افزایش معنی داری نسبت به افراد سالم نشان داد که می تواند نشانگر افزایش ریسک موتاژن در این بیماران باشد.

همانطور که انتظار می رفت مقادیر هموگلوبین گلیکته (HbA<sub>1c</sub>) خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع 1 بالاتر از افراد سالم بود. هم اکنون از HbA<sub>1c</sub> به عنوان استاندارد ارجح به منظور ارزیابی کنترل گلیسمی و شاخص پیش بینی عوارض مزمن دیابت استفاده می شود. نتایج اندازه گیری HbA<sub>1c</sub> با نتایج مطالعه ماتوچی (Matteucci) که با روش دیگری اندازه گیری شده بود مطابقت داشت (۱۷).

بعلاوه نتایج مطالعه ما نشان داد مقادیر GSP در بیماران دیابتی به طور معنی داری بالاتر از افراد سالم بود که خود شاخص دیگری از دیابت کنترل نشده بود. از آنجا که بازسازی آلبومین سرم بسیار کندتر از هموگلوبین است (نیمه عمر آلبومین ۲۰-۱۴ روز و عمر گلبول قرمز ۱۲۰ روز)، شدت گلیکاسیون پروتئینهای سرم (مخصوصاً آلبومین) شاخصی برای میزان گلیسمی در کوتاه مدت محسوب می شود. همچنین در مواردی که اندازه گیری HbA<sub>1c</sub> با مشکل مواجه می شود (مثلاً در آنمی

in patients with diabetes mellitus. *Clinical Science* 1998; 95:331-337.

10. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997;43:1209-1214.
۱۱. خدادادی الف. اندازه گیری پروتئینهای گلیکوزیله سرم به روش اصلاح شده تیوباربیتوریک اسید. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی همدان، سال ششم، شماره ۱، ۱۳۷۷: ۴۹-۴۵.
12. Rodriguez-Martinez MA, Ruiz-Torres A. Homeostasis between lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in healthy human aging. *Mech Ageing Dev* 1992; 66: 213-22.
13. Giugliano D, Ceriello A. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996;19:257-267.
14. Halliwell B. Why and how should we measure oxidative DNA damage in nutritional studies? How far have we come?. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1082-7.
15. Wu LL, Chiou C, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetes. *Clinica Chemica Acta* 2004; 339: 1-9.
16. Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M, Chiba M, Hirai A, Toyota T. Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: its association with diabetic complications. *Diabetologia*, 1999; 42: 995-998.
17. Matteucci E, Giampietro O. Oxidative stress in families of type 1 diabetes patients. *Diabetes Care*, 2000;23:1182-1186.
18. McFarland KF, Catalano EW, Day JF, Thorpe SR, Baynes JW. Nonenzymatic glycosylation of serum proteins in diabetes mellitus. *Diabetes* 1979;28:1011-1014.
19. Griesmacher A, Kindhouser M, Andert SE, Schreiner W, Toma C, Knobl P, et al. Enhanced serum levels of thiobarbituric acid reactive substances in diabetes mellitus. *Am J Med*, 1995 ;98:469-475.
20. Ruiz C, Alegria A, Barbera R, Farre R, Laganda MJ. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in patients with type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:99-105.

ناشتای گلوکز خون و HbA<sub>1c</sub> مشاهده نشد که می تواند نشانگر نوسانات شدید قند خون در افراد مبتلا به دیابت نوع 1 باشد. نهایتاً ارتباط معنی دار سطح ناشتای گلوکز خون و MDA نشان داد که هیپرگلیسمی احتمالاً با افزایش تولید رادیکالهای آزاد در پراکسیداسیون لیپیدها مؤثر است.

#### منابع:

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1993; 329: 977- 986.
2. Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and aging. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 339-352.
3. Hunt JV, Smith CCT, Wolff SP. Autooxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes*, 1990;39:1420-1424.
4. Schneider JE, Price S, Maitt L, Gutteridge JM, Floyd RA. Methylene blue plus light mediates 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine formation in DNA preferentially over strand breakage. *Nucleic Acids Res.* 1990;18:631-635.
5. Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *MutatRes* 1997;387:146-63.
6. Cooke MS, Evans MD, Herbert KE, Lunec J. Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine source, significance and supplements. *Free Radic Res* 2000;32:381-97.
7. Loft S, Deng XS, Tuo J, Wellejus A, Sorensen M, Poulsen HE. Experimental study of oxidative DNA damage. *Free Radic Res* 1998;29:525-39.
8. Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D, et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347: 444-445.
9. Krapfenbauer K, Birnbacher R, Vierhapper H, Herkner K, Kampel D, Lubec G . Glycooxidation and protein and DNA oxidation