

اثر حفاظتی فلفل قرمز بر پاسخگویی انقباضی آئورت سینه ای در موشهای صحرائی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین

دکتر فرشاد روغنی دهکردی* ، دکتر مهرداد روغنی** ، دکتر توراندخت بلوچ نژاد مجرد***

دریافت : ۸۳/۶/۲۴ ، پذیرش : ۸۴/۴/۲۰

چکیده:

مقدمه و هدف : با توجه به افزایش بروز آترواسکلروز و بیماریهای قلبی-عروقی در دیابت قندی، اثر مصرف خوراکی فلفل قرمز (*Capsicum frutescens*) به مدت یک ماه بر پاسخگویی انقباضی آئورت ایزوله در مدل تجربی دیابت قندی در موش صحرائی مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار : موش های صحرائی نر از نژاد ویستار به تعداد ۳۲ رأس بطور کاملاً تصادفی به چهار گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با فلفل قرمز، دیابتی، و دیابتی تحت درمان با فلفل قرمز تقسیم بندی شدند. برای دیابتی شدن موشها از داروی استرپتوزوتوسین به میزان ۶۰ میلیگرم بر کیلوگرم بصورت داخل صفاقی استفاده شد. دو گروه تحت تیمار با فلفل قرمز نیز پودر فلفل قرمز مخلوط شده با غذای استاندارد موش را با یک نسبت وزنی ۱/۱۵ دریافت نمودند. پس از گذشت یک ماه پاسخ انقباضی حلقه های آئورت سینه ای به کلرور پتاسیم و نور آدرنالین با استفاده از بساط بافت ایزوله مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج : میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی افزایش معنی داری را در هفته های دوم و چهارم در مقایسه با هفته قبل از آزمایش نشان داد ($P < 0.001$) ، در حالیکه میزان گلوکز سرم در هفته دوم در گروه دیابتی تحت درمان در مقایسه با گروه دیابتی بطور معنی دار کمتر بود ($P < 0.05$)، بعلاوه پاسخ انقباضی در گروه دیابتی تحت درمان با فلفل قرمز به کلرور پتاسیم ($p < 0.05$) و نورآدرنالین ($p < 0.05$) بطور معنی دار کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود. همچنین هیچگونه تغییر معنی دار در پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در گروه کنترل تحت تیمار در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نگردید.

نتیجه نهائی : بطور کلی می توان گفت که مصرف خوراکی فلفل قرمز به مدت یک ماه در کاهش دادن پاسخ انقباضی سیستم عروقی و احتمالاً در جلوگیری از بروز هیپرتانسیون در موشهای صحرائی دیابتی موثر می باشد.

کلید واژه ها : پاسخ انقباضی / دیابت شیرین / سیستم قلب و عروق / فلفل قرمز / موش

مقدمه :

رتینوپاتی، گرفتاری عروقی، نوروپاتی، ضایعات پوستی، و اختلالات سیستم قلب و گردش خون همراه می باشد (۲). در بیماری دیابت قندی عوامل مختلف شامل افزایش تشکیل رادیکالهای آزاد اکسیژن بعلت افزایش سطح گلوکز خون و تشدید پراکسیداسیون لیپیدی موجب افزایش بروز آترواسکلروز و بیماریهای قلبی-عروقی می گردد. هدف اصلی که از روشهای درمانی دیابت قندی تعقیب می شود

بیماری دیابت قندی یکی از شایعترین بیماریهای سیستم غدد درون ریز بدن محسوب می شود که بر اساس پیش بینی بعمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت (۱). کمبود یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری، با عوارض متابولیکی حاد و مزمن و عوارض نامطلوب دیگر در درازمدت نظیر

* استادیار گروه داخلی - قلب و عروق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
** استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد (mehjour@yahoo.com)
*** دانشیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

شسته شده و در درجه حرارت اطاق در سایه خشک گردیدند. پس از آسیاب نمودن، پودر بدست آمده با یک نسبت ۱/۱۵ با غذای پودر شده و استاندارد موش مخلوط و مجدداً غذای مصرفی تولید گردید (۱۱).

در این بررسی از آن دسته موش های صحرایی نر استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه داری میزان گلوکز سرم آنها پائین تر از حد ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود. موشها به طور کاملاً تصادفی به چهار گروه کنترل، گروه کنترل دریافت کننده فلفل قرمز، گروه دیابتی و گروه دیابتی دریافت کننده فلفل قرمز تقسیم شدند. برای دیابتی نمودن حیوانات از داروی استرپتوزوتوسین (STZ) به صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد استفاده گردید (۱۲). حجم محلول تزریقی به هر حیوان ۵/ میلی لیتر بود. اندازه گیری میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (زیست شیمی) قبل از انجام کار و در هفته های دوم و چهارم به انجام رسید.

پس از گذشت یک ماه، موش ها با استفاده از اتر بیهوش شده، با باز کردن قفسه سینه آئورت سینه ای را جدا کرده و در داخل محلول کربس (که بطور مداوم بداخل آن گاز کربوژن دمیده می شد) قرار داده شد. ترکیب شیمیایی محلول کربس مورد استفاده در تمام آزمایش ها به قرار زیر بود (بر حسب میلی مولار) (۱۳):

۱/۱۸; MgSO₄, ۵/۲; CaCl₂, ۴/۷۴; KCl, ۱۱۸/۵NaCl, در ۱۰; Glucose, ۱/۱۸; KH₂PO₄, ۲۴/۹; NaHCO₃, داخل محلول کربس سرد، آئورت به دقت از بافت پیوندی اطراف پاک شده، سپس به حلقه هایی به طول حدوداً ۴ میلیمتر تقسیم می گردید. برای حصول اطمینان از سلامت آندوتلیوم، پس از ایجاد انقباض با غلظت ۱۰^{-۶} مولار نورآدرنالین، استیل کولین با غلظت ۱۰^{-۵} مولار به حمام بافت اضافه میشد. مشاهده پاسخ شل شدگی بیشتر از ۳۰٪ در حلقه های آئورت بعنوان ملاک سالم بودن آندوتلیوم در نظر گرفته شد (۱۳). برای ثبت پاسخگویی حلقه های آئورتی، آنها به کمک سیمهای پلاتینی L شکل که بموازات هم قرار می گرفتند از یک طرف به قلاب شیشه ای و از طرف دیگر به ترانس دیوسر ایزومتریک F-60 متصل می شدند. در این بررسی کشش استراحتی (Resting tension) اعمال شده به حلقه های آئورتی ۲ گرم بود. پس از اعمال این کشش، ۶۰ تا ۹۰ دقیقه به

برقراری حالت نرموگلیسمی و جلوگیری از و یا به تعویق انداختن ظهور عوارض آن می باشد. با توجه به افزایش دانش بشری در مورد هتروژنیتته این بیماری، نیاز برای یافتن ترکیبات مؤثر با حداقل عوارض جانبی در درمان دیابت و اختلالات ناشی از آن شدیداً احساس می گردد (۳). گیاهان دارویی و مشتقات آنها اگر چه از دیر باز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده اند، ولی در مورد اثر بخشی قطعی بسیاری از آنها تا کنون شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نمی شود (۴). فلفل قرمز یک گیاه با پراکندگی وسیع در دنیا محسوب می شود که اثر هیپوگلیسمیک و آنتی هیپرگلیسمیک آن قبلاً به اثبات رسیده است (۵). بعلاوه، تجویز خوراکی کاپسایسین (Capsaicin) (که مهمترین ماده مؤثره و با مزه تند موجود در فلفل می باشد) به موشهای صحرایی که یک رژیم غذایی پرچربی را دریافت می نمایند موجب کاهش معنی دار سطح تری گلیسیرید سرم در مقایسه با حیوانات سالم می گردد (۶). از طرف دیگر، تجویز خوراکی میوه فلفل به مدت یک ماه به موشهای صحرایی سالم علیرغم افزایش دادن میزان مصرف غذا، موجب کاهش بارز میزان گلوکز، تری گلیسیرید و کلسترول توتال در سرم می گردد (۷، ۸). همچنین مواد موجود در فلفل دارای خاصیت آنتی اکسیدانت و آنتی پراکسیداتیو می باشد (۹، ۱۰). بنابراین در این مطالعه اثر مصرف خوراکی فلفل قرمز به مدت یک ماه بر پاسخگویی انقباضی آئورت ایزوله در مدل تجربی دیابت قندی در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار:

در این مطالعه از موش های صحرایی نر سفید نژاد ویستار به تعداد ۳۶ رأس (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی ۲۵ ± ۲۱۵ گرم در شروع بررسی استفاده گردید. تمام حیوانات در دمای ۲۱ ± ۲ درجه سانتیگراد در گروههای ۳ تا ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند، در ضمن حیوانات آزادانه به آب لوله کشی و غذای مخصوص موش و یا غذای مخلوط شده با پودر فلفل قرمز به نسبت مشخص به مدت یک ماه دسترسی داشتند. به منظور حصول حالت سازش با محیط، تمامی آزمایش ها پس از گذشت حداقل دو هفته پس از استقرار حیوانات به انجام رسید.

روش تهیه غذای حاوی فلفل قرمز به این صورت بود که پس از خریداری آن در اوایل مرداد ماه و تأیید سیستماتیک آن، برگ های سالم، سبز و تازه آن جدا و

در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده در همان پیروید زمانی گردید، هر چند که بطور غیر منتظره میزان گلوکز در هفته چهارم بطور معنی داری بیشتر از هفته دوم بود ($P < 0.01$) (جدول ۱).

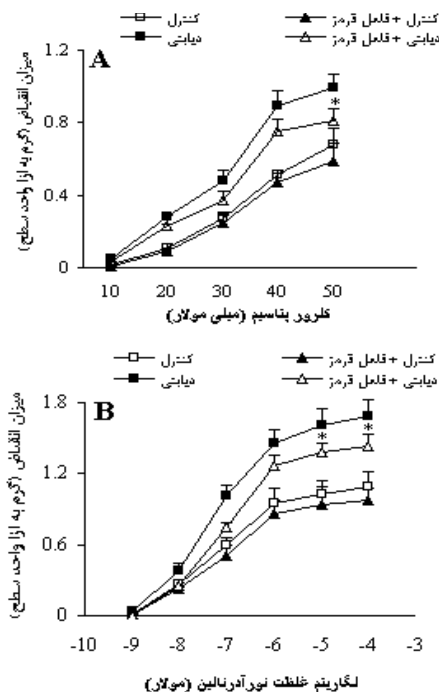
جدول ۱: اثر تجویز خوراکی میوه گیاه فلفل بر میزان وزن و گلوکز سرم در موشهای صحرائی کنترل و دیابتی

	Control+		Diabetic+	
	Control	Pepper	Diabetic	Pepper
Body weight (g)				
week 0	238.1 ± 4.2	225.2 ± 7.53	241.7 ± 5.4	260.6 ± 8.3
week 2	251.52 ± 7.3**	259.5 ± 10.8	211.3 ± 7.2*	237.6 ± 9.6
week 4	267.5 ± 5.9	266.3 ± 5.7	190.7 ± 6.7**	235 ± 11.32
Serum glucose (mg/dl)				
week 0	131.5 ± 13.05	169.5 ± 25.2	118.9 ± 6.8	134.8 ± 10.1
week 2	126.7 ± 11.08	127.88 ± 9.29	409.4 ± 8.42***	287.2 ± 23.5**
week 4	123.4 ± 9.7	118.5 ± 11.7	401.3 ± 8.4***	366.7 ± 27.8***

نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

(در مقایسه با گروه کنترل) $P < 0.05$ *، $P < 0.01$ **، $P < 0.001$ ***

پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در مورد حلقه‌های آنورتی دارای اندوتلیوم پس از گذشت یک ماه برای کلیه گروهها از یک فرم وابسته به غلظت تبعیت نمود (نمودار ۱).



نمودار ۱: پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم (A) و نورآدرنالین (B) را در گروههای مختلف پس از گذشت یک ماه نشان می دهد.

نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

(در مقایسه با گروه دیابتی) $P < 0.05$ * =

بافت اجازه داده می شد تا وضعیت ثابت پیدا کند. محلول کربس داخل حمام بافت هم هر ۳۰ دقیقه تعویض می شد. پس از حصول حالت تعادل، بافت به ترتیب در معرض غلظت های افزایش یابنده کلرور پتاسیم (۱۰ تا ۵۰ میلی مولار) و نورآدرنالین (10^{-9} تا 10^{-4} مولار) قرار گرفت. برای ثبت و آنالیز داده‌ها نیز از نرم افزار Physiograph I (شرکت بهینه آرمان، تهران) استفاده گردید. پاسخ انقباضی در تمامی بررسیها بصورت گرم با ازا، واحد سطح آنورت g/mm^2 گزارش گردید. برای محاسبه سطح مقطع رگی (CSA)، از روش متداول توصیف شده توسط Abebe و همکاران (۱۹۹۰) استفاده گردید (۱۳). از نظر آماری نیز تمامی نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار بیان گردید. برای مقایسه نتایج پارامترهای وزن و گلوکز سرم در هر یک از گروه ها قبل و بعد از بررسی از آزمون Repeated measure ANOVA و برای مقایسه گروهها در مورد نتایج انقباض عروقی از آزمون One-way ANOVA و Tukey's Post-hoc test استفاده گردید. بعلاوه سطح معنی دار، $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج:

از نظر وزن هیچگونه تفاوت معنی دار بین گروهها در هفته قبل از بررسی مشاهده نگردید. در موشهای دیابتی تیمار نشده، یک کاهش بارز و معنی دار در وزن در هفته دوم ($P < 0.05$) و هفته چهارم ($P < 0.01$) نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. بعلاوه، موش های دیابتی تحت تیمار با فلفل قرمز نیز مشابه گروه دیابتی درمان نشده کاهش وزن را در هفته های دوم و چهارم در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند هر چند که این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود. با اندازه گیری میزان گلوکز سرم هیچگونه تفاوت معنی دار بین گروهها در هفته قبل از بررسی یافت نشد و افزایش معنی دار سطح گلوکز در هفته های دوم و چهارم ($P < 0.001$) پس از بررسی در موشهای دیابتی درمان نشده در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید. بعلاوه سطح گلوکز سرم هیچگونه تغییر معنی دار در گروههای کنترل تحت تیمار با فلفل در هفته های دوم و چهارم پس از بررسی در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد، هر چند که میزان گلوکز در هفته های چهارم و دوم بطور معنی دار کمتر از هفته قبل از شروع آزمایش بود ($P < 0.05$). از طرف دیگر، درمان موشهای دیابتی با فلفل قرمز موجب کاهش معنی دار سطح گلوکز فقط در هفته دوم ($P < 0.05$)

این توجیه کننده کاهش گلوکز خون در گروه کنترل دریافت کننده میوه فلفل در هفته های دوم و چهارم در مقایسه با هفته قبل از بررسی می باشد.

از طرف دیگر، مکانیسمهای متفاوتی در ایجاد اختلال در ساختمان و عملکرد عروق خونی در دیابت قندی دخالت دارند. در این ارتباط ظرفیت آندوتلیوم عروق در سنتر گشادکننده های عروقی مانند پروستاگلین و نیتریک اکسید کم شده و تنگ کننده های عروقی مانند آندوتلین به مقدار زیادی تولید می شوند. هر چند که در مورد نقش هیپرگلیسمی مزمن در بروز عوارض ماکروواسکولار در حالت دیابت قندی شواهد قطعی وجود ندارد، ولی برخی از نتایج بدست آمده خود هیپرگلیسمی و تشدید استرس اکسیداتیو ناشی از آن را دلیل بروز این عوارض میدانند (۱۳). مطالعات اخیر نشان داده است که در دیابت قندی اختلال متابولیسم گلوکز و گلیکوزیلاسیون پروتئینها سبب تولید رادیکالهای آزاد اکسیژنی میشوند که افزایش رادیکالهای آزاد و کاهش دفاع آنتی اکسیدانی نقش مهمی در ایجاد آتروسکلروز و افزایش نفوذ پذیری و اسکلروز عروق خونی دارند. بعلاوه در بیماران دیابتی تولید رادیکالهای آزاد از طریق اتواکسیداسیون گلوکز، فعال شدن مسیر سیکلو اکسیژناز و تولید اکسیژن فعال به وسیله کربوهیدرات و چربیها افزایش می یابد (۱۶). نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان داد که پاسخ انقباضی حلقه های آئورتی دارای آندوتلیوم به نورآدرنالین و کلرور پتاسیم در موشهای صحرائی نر دیابتی به طور معنی داری نسبت به حیوانات سالم افزایش یافته است. مطالعات گذشته نیز بیانگر افزایش پاسخ انقباضی آئورت موشهای صحرائی دیابتی به نور آدرنالین و کلرور پتاسیم در مقایسه با موش های صحرائی سالم می باشد (۱۳).

در بررسی حاضر همچنین مشخص گردید که مصرف خوراکی فلفل قرمز به مدت یک ماه توسط موشهای دیابتی می تواند موجب کاهش در حداکثر پاسخ انقباضی بدنبال اضافه نمودن کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در نمونه های واجد آندوتلیوم گردد. هر چند که ماهیت شیمیایی مواد فعال موجود در فلفل قرمز با خاصیت ضد دیابتی و محافظت کننده عروقی بخوبی شناخته نشده است، ولی بر طبق مطالب بالا، اثرات سودمند آن را می توان به مواد موثره بویژه فلاونوئیدها با خاصیت آنتی اکسیداتی و هیپوگلیسمیک نسبت داد (۱۵).

حداکثر پاسخ انقباضی برای کلرور پتاسیم (غلظت ۵۰ میلی مولار) و نورآدرنالین (غلظت 10^{-4} مولار) تفاوت معنی داری را بین دو گروه کنترل و کنترل تحت تیمار با فلفل قرمز نشان نداد. از طرف دیگر، حالت دیابت موجب افزایش پاسخگویی حلقه های آئورتی به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین گردید. بعلاوه، درمان موشهای دیابتی با فلفل قرمز موجب کاهش معنی دار در حداکثر پاسخ انقباضی در مورد کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده گردید بدین صورت که حداکثر پاسخ انقباضی برای کلرور پتاسیم در گروه دیابتی درمان شده $1.18/1$ (P<0.05) و برای نورآدرنالین در همین گروه $1.15/3$ (P<0.05) کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود.

بحث:

نتایج بررسی حاضر نشان داد که میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی تحت درمان با فلفل کاهش معنی دار را در مقایسه با گروه دیابتی فقط در هفته دوم نشان می دهد و درمان موش های دیابتی با فلفل قرمز موجب کاهش معنی دار در حداکثر پاسخ انقباضی به آگونیسست غیر اختصاصی کلرور پتاسیم و آگونیسست اختصاصی نورآدرنالین در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده گردید. بر اساس نتایج تحقیقات قبلی، پلی ساکاریدها، فلاونوئیدها، گلیکوپروتئین و پلی پپتیدها، استروئیدها، آلکالوئیدها، و پکتین موجود در گیاهان دارویی می توانند خاصیت هیپوگلیسمیک برخی از گیاهان مؤثر در درمان دیابت از جمله میوه گیاه فلفل را از نظر جلوگیری از تغییرات بیوشیمیایی خون بخوبی توجیه کنند (۱۴، ۱۵). در این ارتباط مهمترین ماده مؤثره موجود در میوه گیاه فلفل، کاپسایسین می باشد (۶). بعلاوه، این گیاه دارای مقادیر بالا از کاروتنوئیدها و فلاونوئیدها با خاصیت آنتی اکسیدانت می باشد که برخی از این مواد می توانند اثرات هیپوگلیسمیک فلفل را در مدل تجربی دیابت قندی تا حدودی توجیه کنند (۱۰). بعلاوه اثرات آزاد کنندگی انسولین از سلولهای بتای جزیره لانگرهانس در مورد کاپسایسین قبلاً به اثبات رسیده است (۵). البته با توجه به اینکه تزریق استرپتوزوتوسین با اعمال اثرات توکسیک بر سلولهای بتا، نهایتاً موجب تخریب آنها و ایجاد مدل دیابت نوع ۱ می گردد (۱۱)، لذا خاصیت آزاد کنندگی انسولین میوه گیاه فلفل نمی تواند توجیه کننده اثرات هیپوگلیسمیک آن در این مدل از دیابت باشد هر چند که

- Exerc 1997; 29(3):355-61.
9. Rosa A, Deiana M, Casu V, Paccagnini S, Appendino G, Ballero M, et al. Antioxidant activity of capsinoids. *J Agric Food Chem* 2002; 50(25): 7396-404.
 10. Ogure K, Goto S, Nishimura M, Yasumoto M, Abe K, Ohiwa C, et al. Mechanism of potent antiperoxidative effect of capsaicin. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1573(1):84-92.
 11. Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin diabetic mice. *Acta Diabetol Lat* 1989; 26:51-55.
 12. Courteix C, Bourget P, Caussade F, Bardin M, Coudore F, Fialip J, et al. Is the reduced efficacy of morphine in diabetic rats caused by alterations of opiate receptors or of morphine? *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285:63-70.
 13. Abebe W, Harris KH, Macleod KM. Enhanced contractile responses of arteries from diabetic rats to α_1 -adrenoceptor stimulation in the absence and presence of extracellular calcium. *J Cardiovas Pharmacol* 1990; 16: 239-248.
 14. Shimizu M, Ito T, Terashima S, Mayashi T, Arisawa M, Morita N, et al. Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids. *Phytochemistry* 1984; 23: 1885-1888.
 15. Deedwania PC. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:68-71.
 16. Mori S, Takemoto M, Yokote K, Asaumi S, Saito Y. Hyperglycemia - induced alteration of vascular smooth muscle phenotype. *J Diabetes Complications* 2002 Jan-Feb;16(1): 65-8.

بطور خلاصه، نتیجه گیری می شود که مصرف خوراکی فلفل قرمز به مدت یک ماه در کاهش دادن پاسخ انقباضی سیستم عروقی و احتمالاً در جلوگیری از بروز هیپرتانسیون در موشهای صحرایی دیابتی موثر می باشد. هم چنین انجام تحقیقات وسیعتر جهت مشخص نمودن مکانیسم اثر این گیاه در ارتباط با پاسخ انقباضی سیستم عروقی پیشنهاد می گردد.

منابع :

1. American Diabetes Association. Clinical practice recommendation, screening for diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 22-24.
2. Gleckman R, Mory J. Diabetes-related foot infection. *J Contemp Intern Med* 1994; 6: 57-62.
3. Rang HP, Dale MM. The endocrine system pharmacology. 2nd ed. London: Longman Group Ltd, 504-508.
4. Kuhn MA, Winston D. Herbal therapy and supplements: A scientific and traditional approach. New York : Lippincott, 2000: 85-88.
5. Tolan I, Ragoobirsingh D, Morrison EY. The effect of capsaicin on blood glucose, plasma insulin levels and insulin binding in dog models. *Phytother Res* 2001; 15: 391-394.
6. Kawada T, Hagihara K, Iwai K. Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *J Nutr* 1986;116(7): 1272-8.
7. Lee CY, Kim M, Yoon SW, Lee CH. Short-term control of capsaicin on blood and oxidative stress of rats in vivo. *Phytother Res* 2003;17(5):454-8.
8. Lim K, Yoshioka M, Kikuzato S, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, et al. Dietary red pepper ingestion increases carbohydrate oxidation at rest and during exercise in runners. *Med Sci Sports*