Archive of SID

ارزیابی وضعیت هموسیستئین پلاسما در بیماری دیابت ملیتوس القاء شده با استرپتوزوتوسین در خرگوش

کاوه عظیم زاده[1*]، سیامک عصری رضائی[2]، شهاب الدین صافی[1]، ایرج سهرابی حقدوست[1]، مجید ابراهیمی حامد[3]

۱. گروه پاتولوژی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران
۲. گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه اورمیه، اورمیه، ایران
۳. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اورمیه، اورمیه، ایران
* نویسنده مسئول مکاتبات: *kn_az@yahoo.com*

(دریافت مقاله: ۸۷/۹/۵، پذیرش نهایی: ۸۸/۷/۶)

چکیده

در این تحقیق مقادیر هموسیستئین پلاسما، به‌عنوان یک ریسک فاکتور مستقل در بیماری‌های قلبی-عروقی، در دیابت القائی ناشی از استرپتوزوتوسین در خرگوش سفید نیوزیلندی مورد سنجش و ارزیابی قرار گرفت. در این تحقیق ۱۲ سر خرگوش نر سفید نیوزیلندی انتخاب و به ۲ گروه مجزا (تیمار و شاهد) تقسیم گردید. پس از اطمینان از سالم بودن خرگوش‌ها (طبیعی بودن مقادیر گلوکز، اوره و کره‌آتینین پلاسما)، به گروه تیمار استرپتوزوتوسین با دوز ٦٥ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به‌صورت تک دوز و از طریق ورید مارژینال تزریق گردید و به گروه تیمار نیز سالین نرمال با دوز مشخص تزریق شد. در ادامه ٢٤، ٤٨ و٧٢ ساعت و سپس هر هفته یکبار تا ۱۲ هفته از ورید مارژینال خرگوش‌ها خونگیری به‌عمل آمد و مقادیر هموسیستئین، انسولین و گلوکز پلاسما مورد سنجش و ارزیابی آماری قرار گرفت. نتایج حاکی از افزایش معنی‌دار ($p<۰/۰۱$) هموسیستئین و گلوکز و کاهش معنی‌دار ($p<۰/۰۱$) انسولین پلاسمای گروه تیمار در مقایسه با گروه شاهد در طول ۱۲ هفته از مطالعه بود. در این مطالعه علی‌رغم کاهش انسولین پلاسما، افزایش هموسیستئین پلاسما به‌عنوان ریسک فاکتور مستقل در بیماری‌های قلبی-عروقی در خرگوش سفید نیوزیلندی مشاهده شد.

مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ۱۳۸۸، دوره ۳، شماره ۲، ٤٥٠-٤٤٥.
کلمات کلیدی: دیابت ملیتوس، استرپتوزوتوسین، هموسیستئین، خرگوش

مقدمه

دیابت ملیتوس (نوع I و II) یکی از مهم‌ترین بیماری‌های متابولیکی است که نقش بسیار مهمی در بروز عوارض مختلف دارد (۱۵). یکی از مهم‌ترین عوارض ناشی از دیابت ملیتوس نوع I، بیماری‌های قلبی-عروقی بوده که عامل اصلی آن نیز آترواسکلروزیس می‌باشد که با اختلال در کارکرد سلول‌های آندوتلیال عروق همراه است (١٤). چندین فاکتور در بروز آترواسکلروزیس ناشی از دیابت مؤثر است که یکی از اساسی‌ترین و مهم‌ترین آنها ترکیبی بنام هموسیستئین می‌باشد. هموسیستئین برای اولین بار توسط Butz و Du Vigneaud در سال ۱۹۳۲ کشف شد. هموسیستئین هومولوگ اسید آمینه

www.SID.ir

Archive of SID

سیستئین بوده که اختلاف آن در زنجیره جانبی، وجود یک گروه $-CH_2-$ اضافی قبل از گروه تیول (-SH-) می‌باشد. این ترکیب ضمناً می‌تواند از اسید آمینه ضروری متیونین نیز مشتق شود (۱ ۲، ٤، ۱۱ و ١٦).

جهت بررسی وضعیت هموسیستئین پلاسما می‌توان از حیوانات آزمایشگاهی اعم از موش سوری، موش صحرایی و خرگوش سفید نیوزیلندی برای القاء دیابت استفاده نمود که در موش صحرایی به‌طور وسیع انجام گرفته ولی در خرگوش مقاله منتشر شده‌ای در رابطه با تغییرات هموسیستئین در دیابت نوع I (ناشی از داروی استرپتوزوتوسین) مشاهده نگردید بدین جهت تصمیم گرفته شد مطالعه‌ای در خرگوش سفید نیوزیلندی انجام گیرد.

فرضیه ارتباط هموسیستئین پلاسما با بیماری‌های قلبی-عروقی توسط McCully و همکارانش در سال ۱۹٦۹ مطرح گردید و در مطالعات بعدی اپیدمیولژیک نیز فرضیه ایشان توسط Nehler و همکارانش در سال ۱۹۹۷ به اثبات رسید، به‌طوری‌که هموسیستئین به‌عنوان ریسک فاکتور مستقل در بروز بیماری‌های قلبی-عروقی و آترواسکلروزیس ناشی از دیابت مورد تأیید قرار گرفت (۱۰ و ۱۲).

برای القاء دیابت نوع I اکثراً از ترکیباتی که در گروه داروهای شیمی درمانی هستند، استفاده می‌شود که شامل آلوکسان و استرپتوزوتوسین می‌باشد (۱۳). استرپتوزوتوسین یا همان استرپتوزوسین (streptozocin) (STZ) (zonosar) با فرمول شیمیایی از مشتقات آنتی‌بیوتیک‌های صناعی بوده و توسط قارچی به‌نام *استرپتومایسس آکروموژنز* (*Streptomycetes achromogenes*) سنتز می‌شود (٦، ۷ و ۹). از این ترکیب جهت درمان کارسینومای جزایر لانگرهانس و تومورهای کارسینوئید و لنفوماها استفاده می‌شود. این ترکیب، پودری است به رنگ زرد لیمویی که به صورت لیوفیلیزه و در ویال‌های مختلف (۱۰۰۰ mg تا ۵ mg) وجود دارد (۷).

مواد و روش‌کار

در این تحقیق، تعداد ۱۲ سر خرگوش نر آزمایشگاهی (نژاد سفید نیوزیلندی) با وزن تقریبی ۱۳۲±۱/٤٥۲ کیلوگرم از دانشکده دامپزشکی دانشگاه اورمیه خریداری شدند. سپس خرگوش‌های مورد نظر، به‌صورت تصادفی به دو گروه ٦ تایی تیمار و شاهد تقسیم شدند و در مکانی مناسب و آرام و در درجه حرارت ۲۰-۲٤ درجه سانتی‌گراد و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با هدف عادت کردن خرگوش‌ها به محیط به‌مدت ۲ هفته نگه‌داری گردیدند. جهت تغذیه خرگوش‌های مذکور، از جیره استاندارد (پلیت، گندم و ذرت) به میزان ۱۵۰-۱۲۰ گرم در روز به‌ازای هر خرگوش استفاده می‌گردید. در این تحقیق از داروی استرپتوزوتوسین جهت القای دیابت استفاده شد که به‌صورت ویال قهوه‌ای رنگ یک گرمی ساخت شرکت آمریکائی Sigma Aldrich بود. به گروه تیمار داروی استرپتوزوتوسین با دوز ٦٥ میلی‌گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن (۳ و ٦) به‌صورت داخل وریدی و از طریق ورید مارژینال تزریق شد. البته قبل از هر گونه تزریق، از کلیه خرگوش‌ها خونگیری به‌عمل آمد و آزمایش CBC صورت گرفت و با مقایسه نتایج آزمایشگاهی با مقادیر نرمال از سلامتی خرگوش-ها اطمینان حاصل شد. پس از تزریق دارو توسط سرنگ‌های انسولینی به گروه تیمار، به گروه شاهد بر اساس وزن خرگوش حجم مشخصی سالین نرمال استریل قابل تزریق، با همان روش تزریق شد. سپس در فواصل زمانی ٢٤، ٤٨ و ۷۲ ساعت پس از تزریق و بعد، هر هفته یک بار تا ۱۲ هفته (۳ ماه) از ورید مارژینال خونگیری انجام شد و بلافاصله بعد از خونگیری، خون به لوله‌های حاوی EDTA منتقل و پلاسما توسط دستگاه سانتریفیوژ و با دور ۳۰۰۰ در مدت ۱۰ دقیقه جدا گردید.

هموسیستئین پلاسما توسط کیت انسانی (Diazyme Laboratories USA,1288,Gregg Court Poway,CA,92064 ,www.diazyme.com) و با

www.SID.ir

Archive of SID

استفاده از دستگاه RA1000 به‌صورت اتوماتیک اندازه‌گیری گردید. انسولین پلاسما به‌روش الکتروکمی‌لومینسانس (ECL) توسط دستگاه Elecsys 2010، محصول کمپانی Roche (محصول مشترک آلمان و ژاپن) و کیت انسانی ساخت همان شرکت، اندازه‌گیری شد. گلوکز نیز توسط دستگاه اتوآنالایزر ساخت شرکت Hitachi با استفاده از کیت Elitech فرانسه اندازه‌گیری شد. وزن تقریبیِ نهایی خرگوش‌های گروه شاهد در پایان دوره ۱۲ هفته ۹۴±۱/۷۲۹ کیلوگرم و وزن تقریبیِ نهایی گروه تیمار ۵۶±۱/۹۲۵ کیلوگرم شد. در این تحقیق داده‌ها با استفاده از نرم افزار spss ویرایش ۱۵ تحت ویندوز مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. آماره‌های مربوط به داده‌ها شامل میانگین و انحراف معیار بودند. عملیات مقایسه میانگین هر یک از پارامترها در گروه‌های بیمار و سالم توسط آزمون t-Test مستقل در سطح خطای α=۰/۰۱ انجام گرفت. برای ارزیابی وجود همبستگی بین متغیرها انسولین و هموسیستئین از آزمون آماری پیرسون استفاده شد.

نتایج

در این تحقیق افزایش معنی‌داری (p<۰/۰۱) در هموسیستئین و گلوکز و کاهش معنی‌دار (p<۰/۰۱) در انسولین در گروه تیمار در مقایسه با گروه شاهد در طول ۱۲ هفته از مطالعه و ارتباط معنی‌دار منفی بین انسولین و هموسیستئین مشاهده گردید (نمودار ۱).

نتایج حاصل از اندازه‌گیری هموسیستئین پلاسما در گروه‌های تیمار و شاهد در طول ۱۲ هفته از مطالعه در جدول ۱ درج شده است. همان‌گونه که قابل مشاهده است، مقادیر هموسیستئین پلاسما در گروه شاهد در طول ۱۲ هفته از مطالعه، بین ۸–۵ واحد در لیتر پلاسما در نوسان بوده در حالی‌که در گروه تیمار به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است.

جدول ۱– مقادیر هموسیستئین پلاسما در گروه‌های تیمار و شاهد در طول ۱۲ هفته از مطالعه

هموسیستین	ساعت ۲۴	ساعت ۴۸	ساعت ۷۲	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم	هفته نهم	هفته دهم	هفته یازدهم	هفته دوازدهم
تیمار		۸/۰۸۵۱/۳۳	۸/۱۵۵۱/۴۸	۹/۸۵۵۱/۴۱	۱۰/۰۵۵۱/۴۴	۱۲/۳۵۵۱/۴۵	۱۲/۰۵۵۱/۱۹	۱۲/۵۵۵۱/۹۲	۱۲/۳۵۵۱/۵۶	۱۴/۷۵۵۱/۸۳	۱۸/۵۸۵۱/۳۳	۲۱/۱۸۵۱/۰۹	۲۴/۵۵۱/۴۲	۲۳/۲۰۵۳/۰۸	۲۶/۲۵۳/۴۹
شاهد		۶/۹۵۲۱/۱۵	۶/۹۱۵۱/۸۹	۶/۵۵۱/۷۳	۶/۶۵۱/۵۹	۶/۴۸۵ ۱/۵۵	۶/۱۸۱/۵۱	۵/۶۸۱/۵۸	۵/۸۵۱/۵۹	۵/۴۵۰/۸۵	۶/۴۵۱	۷/۰۵۰/۴۳	۷/۱۵۰/۱۱	۵/۸۵۰/۴۸	۶/۵۰۵/۱۰
P<۰/۰۱		۰/۳۱	۰/۱۷	۰/۰۲	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰

نتایج حاصل از اندازه‌گیری مقادیر گلوکز پلاسما در گروه‌های تیمار و شاهد در طول ۱۲ هفته از مطالعه در جدول ۲ درج شده است. همانگونه که قابل مشاهده است، مقادیر گلوکز در گروه شاهد در طول ۱۲ هفته از مطالعه، بین ۷۴–۵۹ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر پلاسما در نوسان بوده در حالی‌که در گروه تیمار به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است.

www.SID.ir

Archive of SID

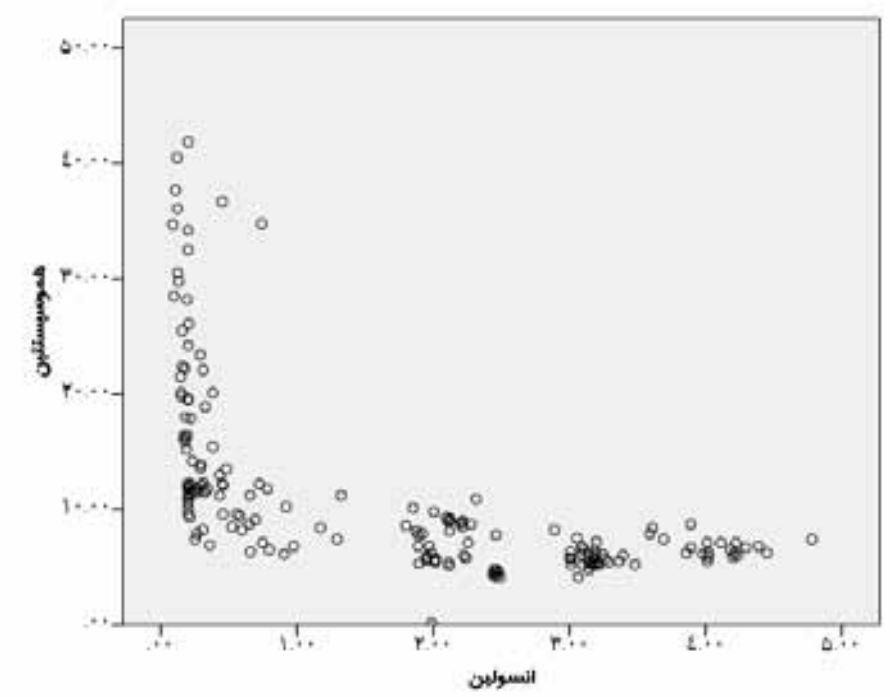
جدول ۲- مقادیر گلوکز پلاسما در گروه‌های تیمار و شاهد در طول ۱۲ هفته از مطالعه

گلوکز	ساعت ۴۸	ساعت ۴۸	ساعت ۲۴	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم	هفته نهم	هفته دهم	هفته یازدهم	هفته دوازدهم
تیمار	۱۹۰/۲۱±۲۱/۵۶	۲۱۴±۲۱/۱۱	۱۹۰/۸۳±۱۹/۳۱	۱۷۲/۳۳±۲۰/۰۶	۱۶۱/۳۳±۲۱/۳۱	۱۶۱/۱۱±۱۹/۶۶	۱۶۵/۳۳±۱۹/۸۱	۱۶۰/۲۲±۲۲/۰۶	۱۶۰/۸۳±۱۹/۶۶	۱۶۲/۲۱±۱۲/۳۳	۱۶۲/۲۱±۱۲/۳۳	۱۶۲/۲۱±۱۲/۳۳	۱۶۲/۲۱±۱۲/۳۳	۱۶۲/۲۱±۱۲/۳۳	۱۷۲/۲۱±۱۲/۸۷
شاهد	۲۲/۳۳±۲/۸۶	۲۸/۸۳±۵/۱۱	۲۲/۲۲±۵/۳۲	۲۲/۱۱±۵/۳۲	۲۰/۲۲±۵/۲۲	۲۳/۵۰±۱۱/۵۱	۲۱/۲۲±۱۰/۱۲	۲۲±۱۲/۰۹	۲۲/۱۱±۵/۰۷	۲۲/۵۰±۴/۲۲	۲۹/۲۲±۱۱/۲۷	۲۸/۸۳±۱۲/۳۱	۲۸/۵۰±۶/۸۳	۱۰/۳۳±۱۰/۲۱	۲۹/۳۳±۱۱/۵۳
P<۰/۰۱	۰/۰۰۲	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰

نتایج حاصل از اندازه‌گیری مقادیرانسولین پلاسما در گروه‌های تیمار و شاهد در طول ۱۲ هفته از مطالعه در جدول ۳ درج شده است. همانگونه که قابل مشاهده است، مقادیر انسولین پلاسما در گروه شاهد در طول ۱۲ هفته از مطالعه، بین ٤-۲ میکرو واحد در میلی‌لیتر پلاسما در نوسان بوده در حالی‌که در گروه تیمار به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است.

جدول ۳- مقادیر انسولین پلاسما در گروههای تیمار و شاهد در طول ۱۲ هفته از مطالعه

انسولین	ساعت ۴۸	ساعت ۴۸	ساعت ۲۴	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم	هفته نهم	هفته دهم	هفته یازدهم	هفته دوازدهم
تیمار	۱/۲۹±۰/۹۲	۱/۱۲±۰/۹۲	۰/۸۷±۰/۵۲	۰/۹۶±۰/۳۸	۰/۵۰±۰/۲۲	۰/۹۸±۰/۱۲	۰/۲۲±۰/۱۱	۰/۲۵±۰/۱۲	۰/۲٤±۰/۱۱	۰/۲۲±۰/۱۰	۰/۲۳±۰/۱۰	۰/۱۹±۰/۰۸	۰/۱۵±۰/۰۳	۰/۱۱±۰/۰۱	۰/۲۲±۰/۹۲
شاهد	۲/۲۱±۰/۵۲	۲/۰۳±۰/۵۳	۲/۵۳±۰/۷۱	۲/۵۳±۰/۲۸	۲/۰۳±۰/۹۳	۲/۱۸±۰/۵۳	۲/۱۹±۰/۵۳	۲/۵٤±۰/۱۵	۲/۹۲±۰/۲۰	۳/۱۰±۰/۲٤	۳/۰۸±۰/۲٤	۳/۹۲±۰/۵۲	۳/۹۰±۰/٤۱	٤/۰۲±۰/۲۰	۳/۹۵±۰/۵۸
P<۰/۰۱	۰/۰۵۹	۰/۰۲۲	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۹	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰۰۰/۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰



نمودار۱- همبستگی انسولین و هموسیستئین، که نشان دهندهٔ ارتباط معنی‌دار منفی می‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

بحث و نتیجه‌گیری

Jacob و همکاران در سال ۱۹۹۸ با مطالعه‌ای که بر روی موش‌های مبتلا به دیابت نوع I ناشی از استرپتوزوتوسین داشتند به این نتیجه رسیدند که غلظت هموسیستئین پلاسما در موش‌های دیابتیک ارتباط مستقیم با غلظت انسولین پلاسما دارد به‌طوری‌که که در موش‌های مبتلا به دیابت نوع I که انسولین تزریق نشده بود مقدار هموسیستئین ٤٠ درصد کمتر از گروه شاهد بود و در گروهی که به آنها انسولین تزریق شد، افزایش غلظت هموسیستئین پلاسما را داشتند. Jacob علت کاهش هموسیستئین را (متعاقب کاهش انسولین) نقش مهم انسولین در متابولیسم هموسیستئین بیان کرد (۸). در این مطالعه با وجود کاهش معنی‌دار انسولین در طول ۳ ماه از مطالعه، افزایش معنی‌دار هموسیستئین پلاسما مشاهده گردید. بر اساس تحقیقاتی که Pavia در سال ۲۰۰۰ در دیابت نوع I انجام داد مشخص شد که با وجود کاهش انسولین و افزایش غلظت گلوکز، هیچ گونه تغییر معنی‌داری در غلظت هموسیستئین پلاسما در گروه دیابتی و مقادیر مرجع وجود ندارد (١٤). در بررسی‌های انجام شده توسط Robillon در سال ١٩٩٤ و Cotellessa در سال ۲۰۰۱، کاهش معنی‌دار مقادیر هموسیستئین پلاسما در مبتلایان به دیابت نوع I گزارش شد. Robillon علت کاهش هموسیستئین پلاسما را تأثیر مستقیم انسولین در چرخه متیونین در نظر گرفت به این معنی‌که انسولین می‌تواند باعث تغییر فعالیت مسیر ترانس‌سولفوراسیون و دی متیلاسیون در چرخه متیونین شود. با کاهش انسولین پلاسما در دیابت نوع I، مسیر ترانس‌سولفوراسیون فعال شده و هموسیستئین به ترکیبات واسط غیر هموسیستئینی تبدیل گشته و بدین ترتیب از مقدار هموسیستئین خون کاسته می‌شود (۵ و ۱۵) که با نتایج حاصل از این تحقیق همخوانی ندارد. با توجه به مطالب فوق، نتایج ضد و نقیضی در ارتباط با مقادیر هموسیستئین در دیابت نوع I در موش صحرایی استنباط می‌شود. این در حالی است که در رابطه با تغییرات هموسیستئین در خرگوش‌های دیابتی تجربی نوع I، تحقیقی صورت نگرفته و یا مقاله‌ای منتشر نشده است ولی آنچه که مسلم است، بر اساس نتایج به‌دست آمده در این تحقیق و مقایسه آن با نتایج به‌دست آمده در موش‌های صحرایی دیابتی لازم به ذکر است که برخلاف موش صحرایی که متعاقب دیابت القائی نوع I (توسط استرپتوزوتوسین)، کاهش و یا عدم تغییرِ غلظتِ هموسیستئین وجود دارد، در این مطالعه، با وجود کاهش انسولین، افزایش معنی‌دار هموسیستئین (به‌عنوانِ ریسک فاکتور مستقل در بیماری‌های قلبی-عروقی) مشاهده گردید. در رابطه با تغییرات گلوکز لازم به‌ذکر است که مقادیر گلوکز در گروه آزمایش از روز دوم سیر صعودی داشته و این افزایش تدریجی تا آخر ۱۲ هفته ادامه یافته است ولی در مطالعه Mir و همکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی دیابت ملیتوس نوع I در خرگوش، ۱) پس از افزایش در روز دوم، از آن روز به بعد تا پایان روز ۱۵ با سیر کاهشی گلوکز در گروه آزمایش مواجه هستیم که این وضعیت با مطالعه حاضر همخوانی ندارد (۲) افزایش گلوکز در روز دوم در مطالعه Mir و همکاران تقریباً ۲ برابر بیشتر از مقدار گلوکز در همان روز در مطالعه حاضر است که این حالت احتمالاً ناشی از تنوع در حساسیت به داروی استرپتوزوتوسین بر اساس گونه، سویه، وزن حیوان، شرایط تغذیه‌ای، شرایط محیطی و جنس می‌باشد. تغییرات انسولین از روز دوم تا پایان هفته ۱۱ با سیر کاهشی مواجه بوده ولی در پایان هفته ۱۲ با افزایش مواجه شده است که علت این امر احتمالاً ناشی از تجدید سلول‌های بتا باشد. در رابطه با تغییرات وزن لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر به طور میانگین با افزایش وزن خرگوش‌های گروه آزمایش در طول دوره مطالعه مواجه شدیم که این وضعیت با مطالعه Mir و همکاران همخوانی ندارد (۳).

www.SID.ir

Archive of SID

فهرست منابع

۱. ملک نیا، ن. و شهبازی، پ. (۱۳۷۵): بیوشیمی عمومی، چاپ دوازدهم، انتشارات دانشگاه تهران، صفحه: ۱۷۱.

۲. محمد نژاد، ا. و پاسالار، پ. (۱۳۸٦): بیوشیمی مصور هارپر، (ترجمه)، تألیف: موری، آر. ویرایش بیست و هفتم، تهران، انتشارات اندیشه رفیع، صفحه: ۲۵٦.

3. Abdul Baqui, R.C. and Bhagat, M.M. (2008): Biochemical and Histomorphological Study of Streptozotocin-induced Diabetes Mellitus in Rabbits. Pakistan Journal of Nutrition, 7: 359-364.
4. Bolander, C. (2003): Homocysteine Review. Journal of European Pharmacology, pp:1-4.
5. Cotellessa, M., Minniti, M.S., Cerone, R., Prigione, F., Calevo, M.S. and Lorini, R. (2001): Low total plasma homocysteine concentration in patients with type 1 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Care, 9:459.
6. Ganda, O.P., Rossi, A.A. and Like, A.A. (1976): Studies of streptozotocin diabetes. Journal of diabetes, 25:595-603.
7. Haskell, C.M. (2001): Cancer Treatment. 7th ed., Saunders, London, pp: 99-198.
8. Jacobs, R.L., House, J.D., Brosnan, M.E. and Brosnan, J.T. (1998): Effects of streptozotocin-induced diabetes and insulin treatment on homocysteine metabolism in the rat diabetes. Journal of Diabetes, 47: 1967-1970.
9. Laviola, L., Belsanti, G., Davalli, A., Napoli, R., Perrini, S. and Weir, G.C., et al. (2001): Effects of streptozotocin diabetes and diabetes treatment by islets transplantation on *in- vivo* insulin signalling in rat heart. Journal of Diabetes, 50: 2709-2720.
10. Mc Cully, K.S. (1969): Vascular pathology of homocysteinemia: implication for the pathogenesis of arteriosclerosis. American Journal of Pathology, 56: 111-28
11. Miller, A.L., Gregory N.D. and Kelly, S. (1997): Homocysteine metabolism: Nutritional modulation and impact on health and disease. Alternative Medicine Review, 2: 234-254.
12. Nehler, M.R., Talor, L.M. and Porter, J.M. (1997): Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis: a review. Journal of Cardiovascular Surgery, 5: 559-567.
13. Nukatsuka, M., Yoshimura, Y., Nishida, M. and Kawada, J. (1988): Enhancment by Streptozotocin of Anion superoxide radical generation by the xanthine oxidase system of pancreatic beta-cells. FEBS Lett., 239: 295-298.
14. Pavia, C., Ferrer, I., Valls, C., Artuch, R., Colome, C. and Vilaseca, M.A. (2000): Total homocysteine in patients with type 1 Diabetes. Journal of Diabetes Care, 23: 84-87.
15. Robillon, J.F., Canivet, B. and Candito, M. (1994): Type 1 diabetes mellitus and homocysteine. Diabetes Metabolism, 20: 494-496.
16. Wijekoon, E.P., Brosnan, M.E. and Brosnan, J.T. (2007): Homocysteine metabolism in diabetes. Journal of Metabolism, 1175-1179.

www.SID.ir