



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2016; 30 (3): 119-123
http://www.fusabil.org

Tıp I Diyabetik Sıçanlarda Yüzme Egzersizinin Lipid Profili ve Oksidan-Antioksidan Duruma Etkisi*

Cengiz ÜNSAL
Hümeyra ÜNSAL

Adnan Menderes Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Aydın, TÜRKİYE

Amaç: Diyabetes Mellitus, insülin salınımı, insülinin etkisi ya da her ikisinde birden şekillenen bozukluklar sonucunda oluşan bir metabolizma hastalığıdır. Egzersizin diyabete bağlı şekillenen patolojilerin önlenmesinde ya da azaltılmasında olumlu etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bu çalışma tip I diyabetli sıçanlarda uygulanan yüzme egzersizinin plazma lipid profili ve oksidan-antioksidan duruma etkisini ortaya koymayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 36 adet sıçan; kontrol, diyabet, egzersiz ve diyabet egzersiz olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Diyabet oluşturmak için streptozotosin (STZ), tek doz (50 mg/kg IP) olarak verildi. Alınan kan örneklerinde glikoz değeri 250 mg/dL üzerinde olan sıçanlar diyabetli kabul edildiler. STZ enjeksiyonun 8. gününden itibaren 4 hafta süreyle egzersiz ve diyabet-egzersiz gruplarındaki sıçanların günde 1 saat yüzmeleri sağlandı. Çalışma sonunda alınan kan serum örneklerinde total oksidan (TOS) ve antioksidan kapasite (TAS), trigliserid, kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri belirlendi.

Bulgular: TOS'un her iki diyabet grubunda kontrole göre yüksek olduğu ve TAS'ın diyabet grubunda diğer gruplara göre düşük olduğu görüldü. Her iki diyabet grubunda trigliserid düzeyleri diğer gruplardan önemli düzeyde yüksek, LDL değerleri ise düşük bulundu. Diyabet-egzersiz grubundaki sıçanların HDL değerinin kontrol ve egzersiz grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı belirlendi.

Sonuç: Diyabet oksidatif stresi artırmasına rağmen, egzersizin diyabetik sıçanlarda antioksidan kapasiteyi yükselttiği görülmüştür. Bu yönüyle egzersiz, diyabette oksidatif stresi azaltabilecek bir potansiyele sahip olabilir. Diyabet lipid profilini; trigliserit ve HDL düzeylerini artırarak ve LDL düzeyini düşürerek değiştirmiştir. Ancak egzersizin bu parametreler üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır.

Ahahtar Kelimeler: Diyabet, egzersiz, sıçan, lipid profili, oksidatif stres

The Effects of Swimming Exercise on Lipid Profile and Oxidant-Antioxidant Status in Type I Diabetic Rats

Objective: Diabetes mellitus is a metabolic disorder that occurs as a result of the defects in insulin production, the insulin action or both. It is known that exercise has beneficial effects in the prevention and/or reducing of pathologies associated with diabetes. This study aims to evaluate the effects of swimming exercise on lipid profile and oxidant-antioxidant status in type-1 diabetic rats.

Material and Methods: The 36 rats were divided 4 groups; as control, diabetes, exercise and diabetes-exercise. Streptozotocin (STZ), (50 mg/kg, IP) was given single injection to induce diabetes. The rats were accepted diabetic having the blood glucose level above 250 mg/dL. The rats in group diabetes-exercise and exercise were subjected to 1 h swimming exercise for 4 weeks after eight days STZ injection. At the end of experiment, total oxidant (TOS) and antioxidant status (TAS), triglyceride, cholesterol, HDL and LDL levels were determined in blood serum.

Results: TOS was higher in both diabetic groups than the control group and the TAS was lower in the diabetic group than the other groups. In both of diabetic groups; triglyceride levels were higher but LDL levels were lower than the other groups, significantly. HDL levels were significantly increased in diabetes-exercise group compared the control and exercise groups.

Conclusion: Although diabetes increased oxidative stress, exercise increased antioxidant capacity in diabetic rats. So, exercise has potential capacity for reducing oxidative stress in diabetes. Diabetes changed lipid profiles that increased triglycerides and HDL and decreased LDL levels, but exercise was not any effects on these parameters.

Key Words: Diabetes, exercise, rat, lipid profile, oxidative stress

Geliş Tarihi : 15.12.2016
Kabul Tarihi : 07.03.2017

Yazışma Adresi
Correspondence

Cengiz ÜNSAL

Adnan Menderes Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Aydın –TÜRKİYE

cunsal@adu.edu.tr

* 10. Uluslararası Beden Eğitimi, Spor ve Fiziksel Terapi Kongresi- 18-20 Kasım 2016, Elazığ.

Giriş

Diabetes Mellitus (DM), insulin sekresyonunda ya da insulinin etkisinde veya her ikisindeki defektler sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile karakterize çoklu etiyolojiye sahip bir metabolizma bozukluğudur. Diyabetin uzun dönem etkileri arasında ilerleyen retinopati, nefropati, nöropati ve cinsel işlev bozuklukları sıralanabilir. Diyabetli kişiler aynı zamanda artmış kardiyovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalık riski altındadırlar (1). DM, neredeyse tüm ülkelerde en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Ekonomik gelişme ve şehirleşmenin neden olduğu azalan fiziksel aktivite ve artmış obezite ile karakterize yaşam biçimleri diyabetin önemini ve diyabetli sayısını artırmaya devam ettirmektedir. 2030 yılında, dünya genelinde 552 milyon diyabetli olacağı tahmin edilmektedir (2). Yaşam tarzına müdahalenin diyabet insidansında belirgin azalma sağladığına ilişkin veriler giderek artmaktadır (3). Ayrıca diyabetin önlenmesinde ve diyabete ilişkin metabolik anormalliklerin kontrolünde fiziksel aktivitenin olumlu etkilere sahip olduğu bilinmektedir (4). Egzersizin olumlu etkileri; lipoprotein profili, kan basıncı, kardiyovasküler sağlık ve yaşam kalitesinin iyileşmesi ile insülin duyarlılığının artışı, insülin ihtiyacının ve vücut ağırlığının azalması olarak sıralanabilir. Deneysel diyabet modellerinde de egzersizin glikoz metabolizmasında olumlu değişimler ortaya koyduğu, oksidatif stresi azalttığı ve pankreas β hücrelerinin bütünlüğünü koruduğu (5), insülin duyarlılığını artırdığı (6), kardiyak disfonksiyonlarda olumlu etkileri olduğu (7), lipid metabolizmasını düzenlediği (8) ve vasküler komplikasyonların azalmasına aracılık ettiği (9) gözlenmiştir. Ancak egzersizin bu olumlu etkilerinin ortaya çıkışında türü, uygulama süresi ve sıklığı etkili olmaktadır (10).

Bu çalışma streptozotosin ile tip I diyabet oluşturulan sıçanlarda 4 hafta süreyle uygulanan ılımlı egzersizin plazma lipid profili ve oksidan-antioksidan duruma etkisini ortaya koymayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem

Hayvan Materyali: Çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan toplam 36 adet erkek erişkin Wistar Albino ırkı sıçan kullanılmış ve çalışma etik kurul onayı almıştır (2016/023 sayı ve 64583101). Sıçanlar konvansiyonel yetiştirme koşullarında (22±2°C oda ısısı, %60 nem oranı, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ışık uygulaması olan ünite şartlarında) tip 4 kafeslerde barındırılmış, su ve yem *ad libitum* verilmiştir. Deney grupları; sedanter diyabet grubu (n=10), diyabet+egzersiz grubu (n=10), egzersiz grubu (n=8), sedanter kontrol grubu (n=8) şeklinde oluşturulmuştur.

Tip 1 Diyabet Oluşturulması: Diyabet oluşturmak için taze olarak pH 4.5 sitrat tamponu ile hazırlanan streptozotosin (STZ) tek doz 50 mg/kg miktarında intraperitoneal (ip) olarak verildi. STZ uygulamasından sonraki 72. saatte kan glikoz seviyeleri ölçülmüş ve 250 mg/dL'nin üzerinde değeri olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edilmiştir.

Egzersiz Protokolü: Diyabetin oluşturulmasından sonraki 8. günden itibaren hayvanlar haftada 5 gün 4 hafta boyunca günde 1 saat olmak üzere 70 cm çapında ve 90 cm yüksekliğindeki plastik kaplarda, su derinliği 50 cm ve sıcaklığı 31±1°C olacak şekilde bireysel olarak yüzdürüldü. Bu yoğunluğa sahip bir egzersiz protokolü sıçanlarda ılımlı egzersiz olarak kabul edilmektedir (11).

Kan Örneklerinin Alınması ve Analizi: Kan glikoz düzeyleri glikometre (Bayer Contour Plus®) ile kuyruk venasından alınan kanda deney başlangıcı ve sonunda ölçülmüştür. Dört haftalık egzersiz periyodunun ardından ketamin ksilazin anestezi altında intrakardiyak olarak alınan kan örnekleri 3000 devirde +4°C'de 15 dk santrifüj edildikten sonra serumları çıkarıldı. Elde edilen serumlarda trigliserid, kolesterol, yüksek yoğunluklu (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri otoanalizörde (Sinnowa D-280, Çin), total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidan kapasite (TOK) düzeyleri ise ticari kit kullanılarak spektrofotometrede (Shimadzu UV-1601, Japan) ölçüldü.

İstatistiksel Analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Her değişken için aritmetik ortalama (\bar{X}) ve ortalamanın standart hatası ($\sqrt{S_x}$) belirlendi. Veri dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Ortalamalar arası farkın önem kontrolleri; glikoz değerleri için tekrarlayan ölçümler varyans analizi, diğer veriler için ise tek yönlü varyans analizi yapıldı. Önemlilik düzeyi P<0.05 olarak kabul edildi. Farkın önemli olduğu durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için *post-hoc* Duncan testi kullanıldı.

Bulgular

Sıçanlarda serum glikoz değerleri, total oksidan, antioksidan kapasite ve lipid profiline ilişkin değerler sırasıyla Tablo 1–3'te özetlenmiştir. Glikoz değerlerinin STZ enjeksiyonundan sonraki 72. saatte kontrol ve egzersiz gruplarına göre önemli düzeyde arttığı ve bu artışın deney sonunda da devam ettiği görüldü (P=0.001). Diyabet gruplarında deney başlangıcı ve sonu glikoz değerleri karşılaştırıldığında glikoz değerlerindeki artışın devam ettiği (P=0.01) ayrıca diyabet ve diyabet egzersiz grupları arasında hem başlangıçta ve hem de deney sonunda farkın bulunmadığı tespit edildi.

Diyabet, TOS değerlerinde egzersiz ve kontrol gruplarına göre önemli artışlara neden oldu (P=0.001). TAS'ın diyabet grubunda diğer gruplara kıyasla en düşük düzeyde olduğu ve diyabet egzersiz ve egzersiz gruplarının da kontrole göre önemli derecede düşük olduğu görüldü (P=0.0001). Bununla birlikte egzersiz diyabetli sıçanlarda TAS değerinde artışa neden oldu (P=0.001). Gruplar lipid profili açısından değerlendirildiğinde; trigliserid düzeyleri diyabet gruplarında artış gösterdi (P=0.001). En yüksek HDL değerine sahip grup diyabet egzersiz olurken bu değişimin kontrol ve egzersiz gruplarına kıyasla önemli olduğu görüldü (P=0.011). LDL değerinde ise diyabete bağlı olarak azalma belirlendi (P=0.003). Kolesterol miktarı açısından gruplar arasında önemli bir fark saptanmadı.

Tablo 1. Sıçanlarda serum glikoz düzeyleri ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

	Kontrol	Diyabet	Diyabet Egzersiz	Egzersiz	P
Başlangıç	107.17 ± 4.88*	428.29 ± 39.49 [#]	412.57 ± 43.85 [#]	93.63 ± 6.14*	0.0001
Deney sonu	113.00 ± 3.76*	558.14 ± 19.85 [#]	538.57 ± 26.13 [#]	120.38 ± 3.44*	0.001

* Kontrol ve Egzersiz grubuna göre Diyabet ve Diyabet Egzersiz grupları her iki ölçüm zamanında (P=0.001)

[#] Diyabet ve Diyabet Egzersiz grupları başlangıç ve deney sonunda (P=0.01)

\bar{X} = Ortalama, $S\bar{x}$ = Ortalamanın standart hatası

Tablo 2. Sıçanlarda serum TAS ve TOS düzeyleri ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

	Kontrol	Diyabet	Diyabet Egzersiz	Egzersiz	P
TAS	1.01 ± 0.03 ^c	0.69 ± 0.03 ^a	0.88 ± 0.05 ^b	0.86 ± 0.02 ^b	0.0001
TOS	340.94 ± 38.64 ^a	535.36 ± 18.57 ^{bc}	642.69 ± 51.89 ^c	476.06 ± 63.48 ^{ab}	0.001

Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar birbiriyle anlamlıdır.

\bar{X} = Ortalama, $S\bar{x}$ = Ortalamanın standart hatası

TAS: Total antioksidan düzeyi

TOS: Total oksidan düzeyi

Tablo 3. Sıçanlarda serum lipid profili ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

	Kontrol	Diyabet	Diyabet Egzersiz	Egzersiz	P
Trigliserid (mg/dL)	82.57 ± 5.97 ^b	195.33 ± 32.53 ^a	206.14 ± 29.53 ^a	117.43 ± 13.28 ^b	0.001
Kolesterol (mg/dL)	70.57 ± 2.38	83.67 ± 6.21	81.43 ± 4.57	75.33 ± 3.38	0.149
HDL (mg/dL)	17.00 ± 0.98 ^b	19.67 ± 1.15 ^{ab}	21.67 ± 1.12 ^a	16.83 ± 0.98 ^b	0.011
LDL (mg/dL)	34.57 ± 0.69 ^b	25.17 ± 3.36 ^a	24.86 ± 3.13 ^a	36.67 ± 1.76 ^b	0.003

Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar birbiriyle anlamlıdır.

\bar{X} = Ortalama, $S\bar{x}$ = Ortalamanın standart hatası

Tartışma

STZ insülin sekresyonunu inhibe ederek insüline bağımlı diabetes mellitusa neden olan bir nitrozüre analogudur. STZ, bir glikoz taşıyıcı (GLUT2) aracılığıyla beta hücresine girer ve DNA'nın alkilasyonuna neden olur. Poli ADP-ribozilasyon, hücrel NAD⁺ ve ATP'nin tükenmesine yol açar. ATP defosforilasyonunun artması hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin üretilmesine neden olur. Ayrıca STZ, DNA hasarına katılan toksik miktarda nitrik oksidi serbest bırakır. Bu etkilerin sonucunda beta hücreleri nekroz ile yıkıma uğrarlar (12). Hipergliseminin sebep olduğu doku hasarında dört önemli moleküler mekanizmadan söz edilebilir. Bunlar protein kinaz C izoformlarının aktivasyonu, heksozamin yolak akışı, ileri glikasyon son ürünü oluşumu ve polioli yolak akışında artışlar olarak sıralanabilir (13). Çalışmada glikoz değerleri STZ uygulamasından sonra kontrol ve egzersiz gruplarına göre önemli düzeyde yükseldi ve bu farklılık deney sonunda da devam etti. Ayrıca diyabet gruplarında deney sonu glikoz değerleri deney başlangıcına göre artış gösterdi. Sonuçlar, uygulanan egzersizin, sıçanlarda glikoz değerleri açısından bir değişim oluşturmadığını ortaya koymaktadır. Hall ve ark. (6), tip 1 diyabetik sıçanlarda 3

ve 6 hafta süreyle uygulanan farklı tiplerdeki egzersiz sonrasında glikoz değerleri açısından değişim meydana gelmediğini, insülin direncinin ise üç haftalık süreçte belirgin olduğunu ve altı haftalık egzersiz antrenmanı sonrası bu direncin azaldığını ve bu etkilerin egzersiz yoğunluğundan bağımsız olduğunu ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda on haftalık yüzme egzersizi sonrası glisemik kontrol ve insülin duyarlılığında bir iyileşme tespit edilmiştir (14). İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalar insülin duyarlılığı artışında egzersiz süresine vurgu yaparken, bir kısmı egzersiz yoğunluğunun da bir etkiye sahip olabileceğini savunmaktadır (15, 16).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (serbest radikaller) üretimi ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengede bozulma olarak tanımlanabilir (17). Hem deneysel hem de klinik araştırmalar oksidatif stresin her iki tip diyabetin patogeneğinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (18). Çalışmada diyabetin TOS değerini arttırdığı ve egzersizin bu artışa bir etkisiz olmadığını göstermiştir. TAS'ın ise diyabet grubunda diğer gruplara kıyasla en düşük düzeyde olduğu ve diyabet egzersiz ve egzersiz gruplarının da kontrole göre önemli derecede düşük olduğu

saptanmıştır. Diyabette oksidatif stres birçok faktör nedeniyle artmaktadır. Bu faktörler arasında baskın olan, serbest radikal üretimine yol açan glikoz otoksidasyonudur. Diğer faktörler arasında hücrel oksidasyon/redüksiyon dengesizlikleri ve antioksidan savunmanın azalması (hücrel antioksidan düzeylerinin azalması ve serbest radikalleri atmak için gereken enzim aktivitesindeki azalma) yer alır (19). Devam eden metabolik stres, doku hasarı ve hücre ölümü döngüsü nedeniyle serbest radikal önleyici ve süpürücü sistemlerin bozulması oksidatif stresi daha da güçlendirebilir (20). Diyabet grupları içerisinde en yüksek TOS düzeyinin diyabet egzersiz grubunda olması dikkat çekicidir. Ancak TAS değerleri incelendiğinde diyabet egzersiz grubunun diyabet grubundan daha yüksek bir antioksidan kapasiteye sahip olduğu görülmektedir. Egzersizin, oksidatif strese neden olması için antioksidan savunmaları aşan bir noktaya kadar reaktif oksijen türlerinin üretimi gerekmektedir (21). Egzersizin şiddeti arttıkça hücrel antioksidan savunmaları etkileyen ve doku hasarına neden olan çok daha yüksek seviyelerde serbest radikal üretildiği görülmektedir (22). Ancak ılımlı egzersizin antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırdığı ve bu nedenle bir antioksidan gibi düşünölebileceği vurgulanmaktadır (23).

Bu çalışmada diyabetin trigliserid düzeylerinde artışa, LDL değerinde ise azalmaya neden olduğu göröldü. Ayrıca egzersiz yapan diyabetli sıçanlarda HDL değeri kontrol ve egzersiz gruplarına göre artış gösterdi.

Kaynaklar

- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 311-321.
- Yoon U, Kwok LL, Magkidis A. Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: A systematic review of randomized controlled trials. *Metabolism* 2013; 62:303-314.
- Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, et al. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: S73-S77.
- Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203: 145-154.
- Hall KE, McDonald MW, Grise KN, et al. The role of resistance and aerobic exercise training on insulin sensitivity measures in STZ-induced Type 1 diabetic rodents. *Metab Clin Exp* 2013; 62: 1485-1494.
- Broderick TL, Poirier P, Gillis M. Exercise training restores abnormal myocardial glucose utilization and cardiac function in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 44-50.
- Heo M, Kim E. Effects of endurance training on lipid metabolism and glycosylated hemoglobin levels in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats on a high-fat diet. *J Phys Ther Sci*. 2013; 25: 989-992.
- Chis IC, Coseriu A, Simedrea R, et al. In vivo effects of quercetin in association with moderate exercise training in improving streptozotocin-induced aortic tissue injuries. *Molecules* 2015; 20: 21770-21786.
- Regensteiner JG, Reusch JEB, Steward KJ. *Diabetes and Exercise*. New York: Humana Press, 2009.
- Committee APS. *Resource Book for the Design of Animal Exercise Protocols*: American Physiological Society Committee; 2006.
- Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 2001; 50: 537-546.
- Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharm* 2006; 212: 167-178.
- Ghiasi R, Ghadiri Soufi F, Somi MH, et al. Swim training improves HOMA-IR in type 2 diabetes induced by high fat diet and low dose of streptozotocin in male rats. *Adv Pharm Bull* 2015; 5: 379-384.
- Cortez MY, Torgan CE, Brozinick JT, Ivy JL. Insulin resistance of obese zucker rats exercise trained at 2 different intensities. *Am J Physiol* 1991; 261: E613-E619.

16. Li J, Zhang W, Guo Q, et al. Duration of exercise as a key determinant of improvement in insulin sensitivity in type 2 diabetes patients. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227: 289-296.
17. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metab Clin Exp* 2000; 49: 3-8.
18. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxic* 2003; 17: 24-38.
19. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 365-373.
20. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405-412.
21. Davies KJA, Packer L, Brooks GA. Biochemical adaptation of mitochondria, muscle, and whole-animal respiration to endurance training. *Arch Biochem Biophys* 1981; 209: 539-554.
22. Sachdev S, Davies KJA. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radical Bio Med* 2008; 15: 215-223.
23. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Vina J. Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radical Bio Med* 2008; 44: 126-131.
24. Anwar MM, Meki ARMA. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: Effects of garlic oil and melatonin. *Comp Biochem Phys A* 2003; 135: 539-547.
25. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The strong heart study. *Arterioscler Thromb* 2000; 20: 830-835.
26. Howard BV. Pathogenesis of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev* 1995; 3: 423-432.
27. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613-628.
28. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *New Engl J Med* 2002; 347: 1483-1492.
29. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: A randomized controlled trial. *Med Sci Sport Exer* 2000; 32: 1541-1548.