เอกสารอ้างอิง

1. Tooke JE. Microcirculation and diabetes. Br Med Bull 1989;45:206-212

2. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995;18:269-271.

3.Bell DSH. Stroke in diabetic patient. Diabetic Care 1994;17:213-219.

4. Barnett AH. Pthogenesis of diabetic microangiopathy: an overview. Am J Med 1991;90(Suppl 6a):6-67.

5. Cester N, Rabini RA, Salvolini E. Activation of endothelial cells during insulin-dependent diabetes mellitus a biochemical and morphological study. Eur J Clin Invest 1996;20:569-573.

6. Jariyapongskul A, Niimi H, Patumraj S.Cerebral microcirculation response to hemorrhagic hypotension in spontaneously diabetic rats: an intravital fluorescence microscopic analysis. Proceeding 6th World Congress for Microcirculation, Munich(Germany) 1996 August :977-981.

7. Stauber WT, Ong S-H,and Mckusky RS. Selective extravascular escape of albumin into cerebral cortex of the diabetic rat. Diabetes 1981;30:500.

8. Lai SM, Alter M, Friday G, Sobel E. A multifactorial anlysis of risk factors for recurrence of ischmic stroke. Stroke 1994;25:958-962.

9. Tesfaye S, Malic R, Ward JD. Vascular factors in diabetic neuropathy. Diabetologia 1994;37:847-854.

10. Diederich D, Skopec J, Diederich A, and Dai Fu-X. Endothelial dysfunction in mesenteric resistance arteries of diabetic rats: role of free radicals. Am J Physiol 1994;266:H1153-H1161.

11. Bucala R, Tracey KS, Cerami A. Advanced glycosylation end products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. J Clin Invest 1991;87:432-438.

12. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, and Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. Nature(Lond) 1986;320:454-456.

13. Giugliano D, Ceriello A, and Paolisso G. Diabetes mellitus , Hypertension, and Cardiovascular disease: which role for oxidative stress. Metabolism 1995;44:363-368

14. Diplock AT. Antioxidants and disease prevention. Molecular Aspects of Medicine, 1994, 15:293–376.

15.Willett WC. Diet and health: what should we eat? Science. 1994 Apr 22;264(5158):532-537.

16.Tanizawa H. Ohkawa Y. Takino Y. Miyase T. Ueno A. Kageyama T. and Hara S. Studies on natural antioxidants in citrus s pecies I. Determination of antioxidative activities of citrus fruits.
Chem. Pharm. Bull. 40: 1940-1942,1992.

17.Kawaii, S., Y. Tomono, E. Katase, K.Ogawa and M. Yano. 1999. Quantitation of flavonoid constituents in Citrus fruits. J. Agric. Food Chem. 47: 3565-3571.

18. ธีรพงษ์ เทพกรณ์ และ เสาวภา ไชยวงศ์. การประเมินสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพและความสามารถในการต้านรอนุมูลอิสระของส้มโอพันธ์ทองดีในประเทศไทยเพื่อการส่งออก. Proceeding งานประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย (วทท) ครั้งที่ 35 (35th Congress on Science and Technology of Thailand) October 15-17,2009, Chonburi, Thailand

19. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition/ diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1:diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabetes Med 1998;15:539-553.

20. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathgenesis of insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1994;331:1428-1436.

21.Bucala R, Tracey KS, Cerami A. Advanced glycosylation end products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. J Clin Invest 1991;87:432-438.

22. Mayhan WG, Simsons LK, Sharpe QM. Mechanism of impaired responses of cere bral arterioles during diabetes mellitus . Am J Physiol 1991;260:H319-H326.

23. Miyata N, Tsuchida K, Okuyama S, Otomok, Kasaya Y. Age-related changes in endothelium-dependent relaxation in aorta from genetically diabetic WBN/Kob rats. Am J Physiol 19912;262:H1104-H1109.

24. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, and Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. Nature(Lond) 1986;320:454-456.

25. Kashiwagi A, Asahina T, Ikebuchi M, Tanaka Y, Takagi Y, Nishio Y, Kikkawa R, Shigita Y. Abnormal glutathione metabolism and increased cytotoxicity caused by H2O2 in human umbilical vein endothelial cells cultured in high glucose medium. Diabetologia 1994;37:264-269.

26. Gonzales AM, Sochor, Hothersall JS, McLean P. Effect of aldose reductase inhibitor (sorbinil) on integration of polyol pathway, pentose phosephate pathway, and glycolytic rote in diabetic rat lens. Diabetes 1986;35:1200-1205.

27. Gillery P, Monboisse JC, Maquat FX, Glycation of protein as a source of superoxide. Diabetes Metab 1988;14:25-30.

28. Sakurai T, Tsuchiya S, Superoxide production from non-enzymatic glycated proteins. FEBS Lett 1988;236:406-410.

29. Ways DK, Sheetz MJ. The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes. Vitam Horm 2000;60:149-193.

30. Xia P, Aiello LP, Ishii H, Jiang ZY, Park DJ, Robison GS, et al. Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. J Clin Invest 1996;98:2018-2026.

31. Yuichi O, Timothy E, Harrison P,and Harison DG. Hypercholesterolemia increased endothelial superoxide anion production .J Clin Invest 1993;91:2546-2551.

32. Hein K, Thomas FG, Ramwell PW. Superoxide production in the isolated rabbit aorta and the effect of alloxan, indomethacin and nitrovasodilators. J pharmacol Exp Ther 1991;256:537-541.

33. Shimokawa H, Vanhoutte PM, Impaired endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substances in procine coronary arteries in ypercholesterolemia and atherosclerosis. Circ Res 1989;64:900-914.

34. อัญชลี ศิริพิทยาคุณกิจ สถานการณ์โรคเบาหวานในประเทศไทย.Weekly Epidemiological Surveillance Report 2005 Vol. 36 No. 47 สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค

35. Guihua, X., L. Donghong, C. Jianchu, Y. Xingqian, M. Yaqin and S. John. Juice components and antioxidant capacity of citrus varieties cultivated in China. Food Chem 2008;106: 545-551.

36. Tripoli E., Guardia M.L., Giammanco S., Majo D.D, and Giammanco M. Citrus flavonoids: molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. Food Chemistry 2007;104:466-479.

37. Pichaiyongvongdee S and Haruenkit R. Investigation of limonoids, flavanones, totalpolyphenol content and antioxidant activity in seven Thai Pummelo cultivars Kasetsart J. (Nat. Sci.) 2009; 43 : 458 – 466.

38. Cariño-Cortés R, Alvarez-González I, Martino-Roaro L, Madrigal-Bujaidar E. Effect of naringin on the DNA damage induced by daunorubicin in mouse hepatocytes and cardiocytes. Biol Pharm Bull. 2010;33(4):697-701.

39. Aggarwal A, Gaur V, Kumar A. Nitric oxide mechanism in the protective effect of naringin against post-stroke depression (PSD) in mice. Life Sci. 2010 Jun 19;86(25-26):928-935.

40. Singleton, V. L; & Rossi, J. A. Colorimetry of Total Phenolics with Phosphomolybdic-Phosphotungstic Acid Reagents. Enology and Viticulture.1965;16(1): 144-158.

41. Guimarães,R., Barros, L., Barreira, J.C.M., Sousa, J., Carvalho, A.M., Ferreira, I.C.F.R. Targeting excessive free radicals with peels and juices of citrus fruits: Grapefruit, lemon, lime and orange. Food and Chemical Toxicology.2010;48(1): 99-106.

42. Rapisarda, P; & Bianco, Marisol L; & Pannuzzo, P; & Timpanaro, N. Effect of cold storage on vitamin C, phenolics and antioxidant activity of five orange genotypes [*Citrus sinensis* (L.) Osbeck]. Postharvest Biology and Technology. 2008;49(1): 348-354

43. Yamasaki, K; & Hashimoto, A; & Kokusenya, Y; & Miyamoto, T; & Sato, T. Electrochemical method for estimating the antioxidative effects of methanol extracts of crude drugs. Chem Pharm Bull. 1994;42(1): 1663-1665.

44.เสาวภา ไชยวงศ์ และ ธีรพงษ์ เทพกรณ์ ฟลาโวนอยด์ในส้มโอไทย. Thai Journal of Applied Scinece 2010;V2(9):79-89

45. Oyedepo, T.A. Effect of Citrus maxima (Merr.) Fruit Juice in Alloxan-Induced Diabetic Wistar Rats. Science Journal of Medicine & Clinical Trial 2012;125:1-8

46. W.J., Ferber S., Johnson J.H., Newgard C.B. STZ transport and cytotoxicity. Specific enhancement in GLUT2-expressing cells. Diabetes 1994;43(11):1326-1333.

47. Simsec N.,Kaya M, Kara A, Can I, Karadeniz A, Kalkan Y. Effects of melatonin on islet neogenesis and beta cell apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats: an immunohistochemical study. Domedtic Animal Endocrinology 2012; 43:47-57

48. Jung UN , Lee MK, Park YB, Kang MA, Choi MS. Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2006;38:1134–1145.

49. Theppakorn T and Chaiwong S. Evaluation of bioactive compounds and antioxidant capacities of pomelo cv. "Thong Dee" in Thailand for export. 35TH Congress on Science and Technology of Thailand 15-17 October 2552.

50. Mayhan WG, Simsons LK, Sharpe QM. Mechanism of impaired responses of cere bral arterioles during diabetes mellitus . Am J Physiol 1991;260:H319-H326.

51. Miyata N, Tsuchida K, Okuyama S, Otomok, Kasaya Y. Age-related changes in endothelium-dependent relaxation in aorta from genetically diabetic WBN/Kob rats. Am J Physiol 1991;262:H1104-H1109.

52. Stephen M Setter, R Keith Campbell, and Clifton J Cahoon. Biochemical Pathways for Microvascular Complications of Diabetes Mellitus Ann. Pharmacother 2003;37: 1858 - 1866.

53. Nikkila EA. Plasma triglycerides in human diabetes. Proc R Soc Med 1974;67:18-21.

54. Hein K, Thomas FG, Ramwell PW. Superoxide production in the isolated rabbit aorta and the effect of alloxan, indomethacin and nitrovasodilators. J Pharmacol Exp Ther 1991;256:537-541.

ตารางเปรียบเทียบวัตถุประสงค์กิจกรรมที่วางแผนไว้และกิจกรรมที่ดำเนินการมา
และผลที่ได้รับตลอดโครงการ

เดือนที่	วัตถุประสงค์	กิจกรรมที่วางแผนไว้	ผลที่คาดว่าจะได้รับ	กิจกรรมที่ดำเนินการมา
6 เดือนที่ 1	1 ศึกษาปริมาณฟีนอลิก ชนิด และปริมาณของสารฟลาวานอยด์ของน้ำส้มโอผง	1.1 วิเคราะห์ปริมาณฟีนอลิกจากน้ำส้มโอผง 1.2 วิเคราะห์ปริมาณของสารฟลาวานอยด์ของน้ำส้มโอผง	1.1.1 ผงน้ำคั้นส้มโอ 1.1.2 ตรวจวัดร้อยละผลผลิตที่ได้ ปริมาณฟีนอลิก จากน้ำส้มโอผง 1.1.3 ตรวจวัดปริมาณ ฟลาโวนอยด์โดยเฉพาะ Naringin จากน้ำส้มโอผง	1.1.1 คั้นน้ำส้มโอและทำให้เป็นผงโดยการทำ Freeze Dry และ spray dry 1.1.2 ตรวจวัดร้อยละผลผลิตที่ได้ ปริมาณฟีนอลิก จากน้ำส้มโอผง โดยวิธีที่ดัดแปลงจาก Folin Ciocaltue (Singleton and Rossi, 1965) 1.1.3 ตรวจวัดปริมาณ ฟลาโวนอยด์โดยเฉพาะ Naringin จากน้ำส้มโอผง ด้วยวิธี HPLC ที่ดัดแปลงจาก de Lourdes Mata Bilbao et al, 2007
	2 ศึกษาฤทธิ์ของ น้ำส้มโอต่ออัตราการไหลเวียนเลือดที่สมอง และการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมในหลอดเลือดสมองในช่วงเวลาต่างๆ ของการเป็นเบาหวาน	2.1.ฉีดสาร streptozotocinให้หนูเป็นเบาหวาน 2.2 ป้อนน้ำคั้นส้มโอ 2.3. การทดสอบการไหลเวียนเลือดที่สมองการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาว และการตอบสนองของหลอดเลือดแดง ต่อสารที่เป็น endothelium depentdent และ independent vasodilation ในหนูที่เป็นเบาหวาน 8 สัปดาห์	2.1. หนูปกติและเบาหวานทั้งได้รับและไม่ได้รับ น้ำคั้นส้มโอ 2.2. ผลอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมอง การเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาว	2.1.1ฉีดสาร streptozotocinให้หนูเป็นเบาหวาน การสกัดน้ำคั้นส้มโอใช้เวลาประมาณ 6 เดือน ซึ่งเดิมกำหนดไว้แค่ 4 เดือน จึงทำให้การศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ ล่าช้าไปกว่ากำหนด 2 เดือนกว่า

	วัตถุประสงค์	กิจกรรมที่วางแผนไว้	ผลที่คาดว่าจะได้รับ	กิจกรรมที่ดำเนินการมา
6 เดือนที่ 2		1.วิเคราะห์ผลทุกชนิดทั้ง hemodynamics , metabolic parametersและ การศึกษาการทำงานของ endothelium 2.ศึกษาระดับ malondialdehydeในเนื้อเยื่อสมอง	รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์	1.ทดสอบการไหลเวียนเลือดที่สมองการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาว และการตอบสนองของหลอดเลือดแดง ต่อสารที่เป็น endothelium depentdent และ independent vasodilation ในหนูที่เป็นเบาหวาน 8 สัปดาห์ วิ เคราะห์ parameters เกือบทุกชนิด ตรวจหาระดับ malondialdehydeในเนื้อเยื่อสมอง
2เดือนที่ขอเพิ่มเติม		วิเคราะห์ผลการทดลองและเขียนรายงานการวิจัย	รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์	วิเคราะห์ผลการทดลองและเขียนรายงานการวิจัย

ผลที่ได้รับตลอดโครงการ

1.น้ำคั้นส้มโอที่ให้แก่หนูที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานสามารถลดระดับกลูโคส cholesterol และ triglyceride ในเลือดได้

2.น้ำคั้นส้มโอให้ผล***ป้องกัน*** *endothelial dysfunction* ในภาวะเบาหวานได้โดยประเมินจากการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีจำนวนลดลง และการตอบสนองของหลอดเลือดต่อสารที่เป็น endothelium dependent vasodilator และช่วยรักษาอัตราการไหลเวียนเลือดในสมองให้อยู่ในระดับปกติได้

3. การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของน้ำคั้นส้มโอในการลดอนุมูลอิสระที่เนื้อเยื่อสมองในหนูเบาหวาน