

Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Diabetes Mellitus and Oxidative Stress

Nilgün Altan¹,
Aylin Sepici Dinçel¹,
Cemile Koca²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

²Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı, Beştepe, Ankara

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Prof. Dr. Nilgün Altan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara
Tel: 0312 2026962
e-mail: naltan@gazi.edu.tr

ÖZET

Diabetes mellitus hastalığının erken ve geç dönem komplikasyonlarının (mikroanjyopati, nöropati gibi) patogeneğinde oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır. Proteinglikasyonu ve glikozoto-oksidasyonu, lipidperoksidasyonuna neden olabilen serbest radikalleri oluşturmaktadır. Oksidatif stresin diğer potansiyel mekanizmaları arasında antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği bulunmaktadır. Bu yazıda serbest radikaller ve antioksidan sistem tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: diabetes mellitus, serbest radikaller, antioksidan sistem

ABSTRACT

Oxidative stress in diabetes mellitus may play an important role in the pathogenesis of early and long term complications of human diabetes, like microangiopathy and neuropathy. Protein glycation and glucose autooxidation can generate free radicals that can catalyze lipid peroxidation. Other potential mechanisms of oxidative stress include the reduction of anti-oxidant defense. In this paper, the free radicals and anti-oxidant system are discussed.

Key Words: diabetes mellitus, free radicals, antioxidants

GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patogenezinde rol aldığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (1,2,3,4,5,6,7). Diabetes mellitus, günümüz insanının yaşam şartlarından dolayı tüm dünyada hızla yayılan, yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda deneysel olarak diabetes oluşturulan ratlarda ve diabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diabetes etiolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir (8). Bunlara ilave olarak, uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin, diabetesin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkışı ile de ilişkili olabileceği araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır (9,10).

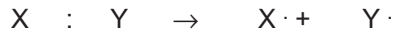
Bu makaledeki amacımız diabetes ve komplikasyonlarının patogenezinde oksidatif stresin olası rolünü tartışmaktır.

SERBEST RADİKALLER

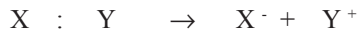
Serbest radikaller için birçok tanım yapılmasına rağmen otoritelerin üzerinde birleştiği tanım; bir serbest radikalin moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün olduğu şeklindedir (11). Atomlardaki elektronlar yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur.

Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir (12):

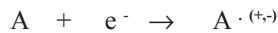
1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar (Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır).



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar (11).

Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (13).

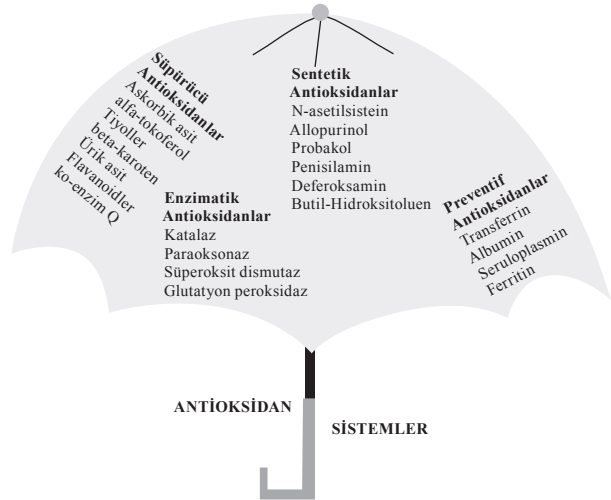
Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyonu ($2O_2^-$), hidroksil radikali ($HO\cdot$), nitrik oksit ($NO\cdot$), peroksil radikali ($ROO\cdot$), ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar (14).

Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle, moleküllerden $H\cdot$ 'nin uzaklaştırılmasıyla başlar. Lipid peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir (doymamış yağ asitlerinin hücre membranlarında ve lipoproteinlerdeki oksidasyonu). Bu reaksiyonun özellikle aterosklerozun gelişiminde çok önemli olduğu araştırmacıların savları arasında bulunmaktadır (15).

Mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijenin tamamlanmamış redüksiyonu, sigara içimi, radyasyon gibi çeşitli faktörler oksidatif strese neden olabilirler (15).

ANTI-OKSİDANLAR

ROS'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinirler (Şekil 1).



Şekil 1: Antioksidan Savunma Sistemleri

Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunma, albumin, bilirubin, transferin, seruloplasmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (16).

Hipergliseminin yanı sıra hipertrigliserideminin de diabetin komplikasyonları için bağımsız risk faktörü olduğu görüşü önem kazanmaktadır (39,40,41).

Diabetik olguların plazma lipoproteinlerinde, eritrosit membran lipitlerinde ve çeşitli dokularında lipid peroksidasyonunun arttığı, yapılan çalışmalar sonucu görülmüştür. Bu artışın daha fazla enzimatik (araşidonik asit yolu) ya da nonenzimatik lipid peroksidasyonundan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Lipid peroksidasyonu, hem yaygın vasküler inflamasyon sonucu aktifleşen lipooksijenaz yolu ile prostoglandinlerden, hem de serbest radikaller ve geçiş metallere etkisi ile endotelial ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipitlerden, nonenzimatik yolla oluşmaktadır. Daha sonra her iki yola ait ürünlerin, karşılıklı olarak birbirlerini aktive ederek, lipid peroksidasyonunu artırdıkları bildirilmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, plazma lipid peroksidasyonundaki artışın, diabetten çok, vasküler hastalığın kendisi ve hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (37,42,43).

Yine araştırmacıların bulguları, vasküler komplikasyonları olan diabetik hastalarda, hem LDL'nin oksidasyonunda hem de nonenzimatik glikasyonunda, hiperglisemiye bağlı artışlar olduğunu göstermektedir. Diabetik olgularda, lipidlere ilave olarak protein oksidasyonu da artmaktadır. Özellikle kollajen, elastin ve myelin kılıfındaki ekstrasellüler proteinlerin oksidasyonu sonucu; lens, damar, bazal membran gibi dokularda katarakt, mikroanjyopati, ateroskleroz ve nefropati gibi diabetik komplikasyonlar gelişmektedir (37,44,45).

Hiperglisemi Aracılı ROS üretimi başlıca üç mekanizma ile açıklanmaktadır (46).

1. Glukozun Oto-oksidasyonu ve Süperoksit Üretimi

Bir geçiş elementinin varlığında glukoz, reaktif ketoaldehitlere ve süperoksit anyonuna çevrilir. Reaksiyonlar zinciri, süperoksit radikalının hidrojen peroksit üzerinden son derece reaktif olan hidroksil radikali oluşturması ile sonuçlanır. Hücre içi glukoz oksidasyonu NADH'nın açığa çıkmasına yol açar. NADH solunum zincirinde oksidatif fosforilasyon yolu ile ATP üretimi için gerekli enerjiyi sağlamak üzere kullanılır. Solunum zincirindeki bu reaksiyon sırasında süperoksit radikali açığa çıkar. Yüksek glukoz konsantrasyonu varlığında bu yolla süperoksit radikal üretimi artar. Mitokondri solunum zinciri başlıca hücre içi ROS üretim kaynağıdır. Normal solunum zinciri olayları sırasında sürekli olarak süperoksit radikali oluştuğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, diabetteki patolojilerin birçoğunun artmış mitokondriyal ROS üretimi ile ilintili olduğunu göstermektedir (47,48,49).

2. Proteinlerin Glikasyonu ve AGE (ilerlemiş glikasyon son ürünleri) Oluşumu

Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonları ile karşılaşmalarında, glukoz bir enzimin aracılığına gereksinim

duymadan proteine bağlanarak kontrolsüz glikasyon reaksiyonlarına neden olur. Glikasyona uğramış protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna neden olur (50). Glukoz ve proteinlerin amino grupları arasında kendiliğinden gelişen enzimatik olmayan glikasyon reaksiyonları yoluyla önce Schiff bazları, sonrasında daha stabil olan Amadori ürünleri oluşur. Amadori ürünlerinin oluşumundan sonra ileri glikasyon son ürünleri (AGE) meydana gelir (51). AGE'ler, endotelin-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu arttırarak endotel hasarına yol açtığı gibi, kompleks biyokimyasal mekanizmalarla serbest radikal üretebilme kapasitesine de sahiptirler. Yine AGE'lerin toksik etkileri arasında; proteinlerin yapılarını ve fonksiyonlarını değiştirebilmeleri, kendi reseptörleri ile oksidatif stresi indükleyebilmeleri ve sonuçta nükleer faktör kapa B (NFkB) gibi redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerini aktive etmeleri ve ilgili genlerin (prokoagülant doku faktörü endotelin -1, adhezyon molekülü, VCAM-1 gibi) ekspresyonlarının artışı bulunmaktadır (52,53). Araştırmalar AGE'lerin, reseptör aracılı mekanizma ile serbest radikal üretimini uyarmasının yanı sıra, artmış serbest radikallerin de hücre içi AGE oluşumunu arttırdığını göstermektedir (54). Giardino ve ark. hücre içi AGE oluşumu ile lipid peroksidasyonu arasında sıkı bir ilişki olduğunu, lipid peroksidasyonunun önlenmesi ile AGE oluşumunun da önlendiğini bildirmişlerdir (55). Diabetik nefropati oluşturulan ratlara AGE inhibitörleri verildiğinde glisemik kontrolde herhangi bir değişiklik olmaksızın albüminürinin önlenildiği gösterilmiştir (56). Yapılan çalışmalarda AGE ve serbest radikallerin, protein kinaz C (PKC)'yi aktive ettiği gösterilmiştir. Aktive olan PKC'nin, vasküler kan akımını, damar permeabilitesini, hücre dışı matriks bileşenlerini ve hücre büyümesini etkileyerek vasküler komplikasyonların patogenezinde rol aldığı öne sürülmektedir (57,58,59).

3. Poliol Yol

Yüksek glukoz konsantrasyonu, poliol yolu ile sorbitol üretimine neden olur. Bu yoldaki aldoz redüktaz enzim aktivitesi için NADPH kullanıldığından hücre içi NADPH tüketilir. Okside glutatyonun redükte forma çevrilebilmesi ve nitrik oksit (NO) sentezi için NADPH gereklidir. Bu nedenle sorbitol yolunun aktif olması ve sonuçta NADPH'nın yokluğu hücrenin antioksidan kapasitesinin sınırlanması anlamına gelmektedir (60). Redükte glutatyonun ve vazodilatasyonda görev yapan NO sentezinin azalması diabetin vasküler komplikasyonlarının ortaya çıkışında rol oynar (37). Vazodilatör mediatörlerin kaybı endonöronal kan akımının azalmasına dolayısıyla endonöronal hipoksi veya iskemiye yol açmaktadır. Bu olayın sonucunda nöronal hücre, schwann hücrelerde hasar meydana gelmektedir (61,62). Glukozun sorbitol yolu ile fruktoza ve sorbitola çevrilmesinin bir sonucu olarak hücrede miyoinozitol düzeylerinde azalma ve bunun sonucunda da Na-K ATP-az enzim aktivitesinde düşme olduğu gözlenmiştir ki bu

enzim aktivitesi sinir iletim hızı için önem taşımaktadır (63,64).

Sorbitolun kendisi bir doku toksini gibi hareket eder. Bu nedenle retinopati, nöropati, katarakt, nefropati ve kalp hastalığı patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (65,66).

SONUÇ

Diabetik hastaların uzun süreli yüksek kan glukoz konsantrasyonlarına maruz kalmaları oksidatif stresi arttırabilir. Non enzimatik glikozilasyonun glukozun

oto-oksidasyonu ile ilişkili olduğu, ve yine glikozillenmiş proteinlerin serbest radikal oluşumunda çok önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmalarımızda olduğu gibi diğer bazı çalışmalarda da diabette antioksidan savunma sistemlerinin değiştiği gösterilmiştir. Diabette oluşabilen oksidatif stres yeni terapötik yaklaşımlara yol açabilir. Anti-oksidanlar, büyük bir olasılıkla diabette bozulan oksidatif stresin, protein glikasyonunun ve glukoz metabolizmasının düzeltilmesinde önemli etkiler oluşturabilirler.

Kaynaklar

- [1] Engin A, Altan N (2000) Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia* 30(2), 91-96.
- [2] Engin A, Altan N, Işık E (2005) Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism. *Drugs R D*. 6(1), 35-40.
- [3] Hasanoğlu E, Altan N, Sindel P, Ongun CÖ, Bali M, Altıntaş E (1994) The Relationship Between Erythrocyte Superoxide Dismutase Activity And Plasma Levels of Some Trace Elements (Al,Cu,Zn) of Dialysis Patients. *General Pharmacology* 25(1), 107-110.
- [4] Özenirler S, Tuncer C, Ongun CÖ, Altan N, Kandilci U (1994) Activity of Superoxide Dismutase in Erythrocyte of Nonalcoholic Chronic Liver Diseases. *General Pharmacology* 25(7), 1349-51.
- [5] Engin A, Bozkurt BS, Altan N, Memiş L, Bukan N (2003) Nitric oxide-mediated liver injury in presence of experimental bile duct obstruction. *World Journal of Surgery* 27(3), 253-5.
- [6] Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Torun M, Şimşek B, Sepici V (2004) Oxidation of Uric Acid in Rheumatoid Arthritis: Is Allontoin a Marker of Oxidative Stress? *Free Radical Research* 38(6), 623-628.
- [7] Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Şimşek B, Sepici V (2006) Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 35(1), 61-64.
- [8] Pitkanen OM, Martin JM, Hallman M, Akerblom HK, Sariola H, Andersson SM (1992) Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Science* 50(5), 335-339.
- [9] Van Dam PS, Van Asbeck BS, Erkelens DW, Marx JJ, Gispen WH, Bravenboer B (1995) The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metabolism Reviews* 11(3), 181-192.
- [10] Bukan N, Sancak B, Yavuz Ö, Koca C, Tutkun F, Özçelikay TA, Altan N (2003) Lipid peroxidation and scavenging enzyme levels in the liver of streptozotocin-induced diabetes rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* 40(6), 447-450.
- [11] Akkuş İ (1995) Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. Baskı, Mimoza Yayınları, Konya.
- [12] Halliwell B, Gutteridge JMC (2001) *Free Radicals in Biology and Medicine*, Third Edition, Oxford Science Publications, 22-24.
- [13] Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE (1992) Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 119(6), 598-620.
- [14] Babior BM (2000) Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine* 109(1):33-44.
- [15] Kuyvenhoven JP, Meinders AE (1999) Oxidative stress and diabetes mellitus, Pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine* 10(1), 9-19.
- [16] Halliwell B (1995) Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 49(10), 1341-1348.
- [17] Serafini M, Del Rio D (2004) Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. *Redox Report* 9(3), 145-152.
- [18] Baynes JW (1991) Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 40(4), 405-412.
- [19] Baynes JW, Thorpe SR (1999) Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48(1), 1-9.
- [20] Altan N, Ongun CÖ, Hasanoğlu E, Engin A, Tuncer C, Sindel P (1994) Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Superoxide Dismutase Activity In Alloxan-Induced Diabetic Rat Hepatocytes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 22(2-3), 95-98.
- [21] Altan N, Ongun CÖ, Elmalı E, Kılıç N, Yavuz Ö., Sancak B (1994) Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Glutathione and Glutathione peroxidase activity in Alloxan Induced Diabetic Rat Hepatocytes. *General Pharmacology* 25(5), 875-87.
- [22] Saxena AK, Srivastava P, Kale RK, Baquer NZ (1993) Impaired antioxidant status in diabetic rat liver. Effect of vanadate. *Biochemical Pharmacology* 45(3), 539-542
- [23] Elmalı E, Altan N, Bukan N (2004) Effect of sulphonylurea glibenclamide on liver and kidney antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Drugs R.D.* 5(4), 203-8.
- [24] Kılıç N, Malhatun E, Elmalı E, Altan N (1988) An Investigation into the Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Glutathione peroxidase activity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Muscle Tissue. *General Pharmacology* 30(3), 399-401.
- [25] Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S (1997) Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidant defense status of insulin-producing cells. *Diabetes*. 46, 1733-1740.
- [26] Tiedge M, Lortz S, Munday R, Lenzen S (1998) Complementary action of antioxidant enzyme in the protection of bioengineered insulin-producing RIN m5f cells against the toxicity of reactive oxygen species. *Diabetes* 47(10), 1578-1585.
- [27] Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V (2004) β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress inn type 2 diabetes. *Diabetes* 53(Supplement 1), 119-124.
- [28] Houslay MD (1991) 'Crosstalks': a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *European Journal of Biochemistry* 195(1), 9-27.
- [29] Donalath MY, Gross DJ, Cesari E, Kaiser N (1999) Hyperglycemia-induced β cell apoptosis in pancreatic islets of Psammoy's obese during development of diabetes. *Diabetes* 48(4), 738-744.

- [30] Eizirik DL, Flodström M, Karlsen AE, Welsh N (1996) The harmony of the spheres: inducible nitric oxide synthase and related genes in pancreatic β cells. *Diabetologia* 39(8), 875-890.
- [31] Ihara Y, Toyokuni S, Uchida K, Odaka H, Tanaka T, Ikeda H, Hiani H, Seino Y, Yamada Y (1999) Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic β cells of GK rats, a model of type 2 diabetes. *Diabetes* 48(4), 927-932.
- [32] Giugliano I, Ceriello A, Paolisso G (1996) Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 19(3), 257-267.
- [33] Rösen P, Du X, Tschöpe D (1998) Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by α -tocopherol?. *Molecular and Cellular Biochemistry* 188(1-2), 103-111.
- [34] Du X, Stockklauser-Farber K, Rösen P (1999) Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NFKappaB, and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase? *Free Radical Biology and Medicine* 27(7-8), 752-763.
- [35] Ceriello A (1997) Acute hyperglycemia and oxidative stress generation. *Diabetic Medicine* 14(Supplement.3), 45-49.
- [36] Davidoff AJ, Rodgers RL (1990) Insulin, thyroid hormone, and heart function of diabetic spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 15(6), 633-642.
- [37] Das K, Chainy GBN (2001) Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1537(1), 1-13.
- [38] Altan N, Buğdaycı G, Tutkun-Kosova F, Sancak-Çaycı B, Nazaroğlu NK (1998) The Influence of the Sulfonylurea Glyburide on Nitric Oxide in Streptozotocin Induced Diabetic Rat. *General Pharmacology* 31(2), 319-321.
- [39] Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH (2001) Risk factors for renal failure: The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44(Supplement. 2), 46-53.
- [40] Battist WP, Palmisano J, Keane WF (2003) Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Relationships between lipids, kidney disease and cardiovascular disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 41, 1174-1181.
- [41] Januszewski AS, Alderson NL, Metz TO, Thorpe SR, Baynes JW (2003) Role of lipids in chemical modification of proteins and development of complications in diabetes. *Biochemical Society Transactions*. 31(6), 1413-1416.
- [42] Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ (1997) Biochemistry and Pathology of Radical-mediated Protein Oxidation. *Biochemical Journal* 324(1), 1-18.
- [43] Dillard CJ, Downey JE, Tappel AL (1984) Effect of antioxidants on lipid peroxidation in iron-loaded rats. *Lipids* 19(2), 127-33.
- [44] Dillmann WH (1989) Diabetes and thyroid- hormone induced changes in cardiac function and their molecular basis. *Annual Review of Medicine* 40, 373-94.
- [45] Diekman MJ, Romijn JA, Endert E, Sauerwein H, Wiersinga WM (1998) Thyroid hormones modulate serum leptin levels: observations in thyrotoxic and hypothyroid women. *Thyroid* 8(12), 108-6.
- [46] Bonnefont-Rousselot D (2002) Glucose and reactive oxygen species. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 5(5), 561-568.
- [47] Brownlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414(6865), 813-820.
- [48] Green K, Brand MD, Murphy MP (2004) Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes* 53 (Supplement 1), 110-118.
- [49] Altan N, Yiğit Ş, Elmalı E, Malhatun E, Rota S, Kılıç N (1997) Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Superoxide Dismutase in Streptozotocine-Induced Diabetic Rat Muscle. *General Pharmacology* 28(5), 795-96.
- [50] Gillery P, Monboisse JC, Maquart FX, Borel JP (1988) Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes* 14(1), 1114-1120.
- [51] Dinçer Y, Akçay T, Alademir Z, İlkova H (2002) Effect of oxidative stress on glutathione pathway in red blood cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 51(10), 1360-1362.
- [52] Bierhaus A, Chevion S, Chevion M, Hofmann M, Quehenberger P, Illmer T, Luther T, Berentshtein E, Tritschler H, Muller M, Wahl P, Ziegler R and Nawroth PP (1997) **Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells.** *Diabetes* 46(9), 1481-1490.
- [53] eidland A, Sebekova K, Schinzel R (2001) Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *American Journal of Kidney Diseases* 38 (4), S100-106.
- [54] Giardino I, Edelstein D, Brownlee M (1996) Bcl-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation end products in bovine endothelial cells. *The Journal of Clinical Investigation* 97(6), 1422-1428.
- [55] Giardino I, Fard AK, Hatchell DL, Brownlee M (1998) Amino guanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation and oxidant-induced apoptosis. *Diabetes* 47(7), 1114-1120.
- [56] Soulis T, Cooper ME, Sastra S, Thallas V, Panagiotopoulos S, Bjerrum OJ, Jerums G (1997) Relative contributions of advanced glycation and nitric oxide synthase inhibition to amino guanidine-mediated renoprotection in diabetic rats. *Diabetologia* 40(10), 1141-1151.
- [57] Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, Wautier JL (1997) Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *European Journal of Clinical Investigation*. 27(2), 97-108.
- [58] Koya D, King GL (1998) Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47(6), 859-66.
- [59] Way KJ, Katai N, King GL (2001) Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabetic Medicine* 18 (12), 945-959.
- [60] Maritim AC, Sanders RA, Watkins III JB (2003) Diabetes, oxidative stress and antioxidants: Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 17(1), 4-38.
- [61] Cameron NE, Cotter MA (1995) Neurovascular dysfunction in diabetic rats: potential contribution of autooxidation and free radicals examined using transition metal chelating agents. *Journal of Clinical Investigation*. 96(2), 1159-1163.
- [62] Cameron NE, Cotter MA (1997) Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 46(Supplement 2), 31-37.
- [63] Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF (1987) Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *The New England Journal of Medicine* 316(10), 599-606.
- [64] Greene DA, Sima AAF, Alberts JW, Pfeifer MA (1990) Diabetic neuropathy. In *Diabetes Mellitus Theory and Practice* (4th ed) Rifkin H, Porte D (Eds), Elsevier, New York, NY
- [65] Bukan N, Sancak B, Bilgihan A, Kosova F, Buğdaycı G, Altan N (2004) The effects of the sulfonylurea glyburide on glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase activities in the heart tissue of streptozotocin-induced diabetic rat. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 26(7), 519-22.
66. Karasu Ç, Öztürk Y, Altan N, Yıldızoğlu N, İkizler C, Altan VM (1990) Thyroid Hormones Mediated Effect Of Insulin On Alloxan Diabetic Rat Atria. *General Pharmacology* 21(5), 735-740.