

Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Diabetes Mellitus and Oxidative Stress

Sedanur Macit¹, Gamze Akbulut¹

¹ Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Diabetes mellitus hastalığının ve komplikasyonlarının gelişiminde oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır. Diabetes mellitusta uzun dönem hiperglisemiye maruz kalma oksidatif stresin oluşumuna neden olur. Polyol yolu, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) üretimi, glukozun oto-oksidasyonu, artmış protein kinaz C aktivitesi ve heksozamin yolu hiperglisemi kaynaklı serbest radikal üretimine neden olan başlıca mekanizmalardır. Nikotinamid adenin dinükleotit oksidaz enzim aktivitesindeki artış da oksidatif stres gelişimini etkilemektedir. Diabetes mellitusta antioksidan sistemde de değişiklikler görülmektedir. Diabetes mellitusta glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz gibi çeşitli antioksidan parametrelerde görülen azalmalar oksidatif hasarı hızlandırır ve çeşitli komplikasyonların görülmesine neden olur. Bu derleme yazıda diabetes mellitus görülen oksidatif stres ve nedenleri özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, serbest radikaller, oksidatif stres

ABSTRACT

Oxidative stress plays an important role in progress of diabetes mellitus and its complications. Exposing to hyperglycemia for a long term causes oxidative stress. Polyol pathway, advanced glycation end-products (AGE) formation, auto-oxidation of glucose, increased protein kinase C activation and hexosamine pathway are the main mechanisms which cause the hyperglycemia induced free radical production. Increased nicotinamide adenine dinucleotide activation also affects the progression of oxidative stress. Reductions in antioxidant parameters such as glutathione, superoxide dismutase, catalase which are seen in diabetes mellitus accelerate the oxidative damage and cause various complications to occur. In this review, oxidative stress and its reasons have been summarized.

Keywords: Diabetes mellitus, free radicals, oxidative stress

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) insülinin tamamen veya kısmi eksikliğine bağlı olarak gelişen ve hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır (1). DM'ta gözlenen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temelinde insülinin hedef dokulardaki etkilerinin eksikliği vardır. Ayrıca hastaların uzun dönem hiperglisemiye maruz kalmaları nefropati, nöropati, retinopati ve ateroskleroz gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine de neden olmaktadır (2). Yapılan çalışmalar özellikle hiperglisemi sonucu artan serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stresin DM ve DM'a bağlı komplikasyonların gelişimine neden olduğunu

ve lipid peroksidasyonunu önemli derecede arttırdığını göstermiştir (3,4). Oksidatif stres, serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Lipid hidroperoksitler, konjuge dienler, tiobarbitürik asit (TBARS) ve izoprostanlar gibi oksidatif stres göstergelerinin düzeylerinin arttığı DM'lu hastalarda E ve C vitamini, glutatyon, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan parametrelerin miktarının azalması DM'un kronik komplikasyonlarının patogeneğinde oksidatif stresin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (5). Bu derleme yazıda, DM ve komplikasyonlarının gelişiminde oksidatif stresin rolü hakkındaki bilgileri bir araya getirmek amaçlanmıştır.

İletişim/Correspondence:

Arş. Gör. Sedanur Macit
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü/ANKARA

E-posta: sedanurmacit@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 17.01.2014

Kabul tarihi/Accepted: 19.03.2015

Serbest Radikaller

Serbest radikaller moleküler ya da atomik yörüngede bulunan ve genelde çok reaktif olan, ortaklanmamış elektron içeren kimyasal ürünlerdir (4). Ortaklanmamış elektron genelde mitokondriyal solunum zincirinde oluşan elektronların transferi veya oksidazlarla tek elektron transferi ile olur. Bir başka oluşma şekli de moleküldeki bağların homolitik olarak parçalanması sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerine kaymasıdır (5).

Serbest radikaller vücutta çeşitli işlevler için üretilirler (6). Ancak fazla üretimleri doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanır (4). Bu radikallerin reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif klorid türleri (RCS) gibi farklı çeşitleri vardır. Tüm bu reaktanlar serbest olmayan maddelerin yanı sıra serbest radikalleri de içermektedir (7).

ROS, süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH^\cdot), peroksil (RO_2^\cdot), hidroperoksil (HRO_2^\cdot) gibi serbest radikaller ve hidroperoksit (H_2O_2) gibi radikal olmayan molekülleri içerir. RNS ise nitrik oksit (NO) ve nitrojen dioksit (NO_2) gibi serbest radikaller ile peroksinitrit ($ONOO^-$), nitroz oksit (HNO_2) ve alkil peroksinitraz ($RONOO^-$) gibi radikal olmayan molekülleri kapsar. Tüm bu reaktanlar arasında O_2^- , NO ve $ONOO^-$ üzerinde en çok çalışılan türlerdir ve DM'un kardiyovasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynarlar (3).

ROS, DM'ta çeşitli mekanizmalar sonucu üretilir (6). ROS üretiminin mitokondriyal kaynağı oksidatif fosforilasyon iken, sitozolik kaynakları glikoliz, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, sorbitol yolu, ilerlemiş glikasyon, NADPH oksidaz, ksantin oksidaz'dır (8). Bunun yanı sıra ROS ilerlemiş glikasyon ürünleri olan ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) aracılığıyla da oluşabilir (9). ROS üretimi sağlıklı hücrelerde sıkı kontrol altındadır. Ancak metabolik disfonksiyon sonucu aşırı üretimi hücre hasarına neden olur (6). Oksidatif stres durumunda ROS, okside LDL oluşumuna neden olur (10). Okside olmuş LDL, LDL reseptörleri tarafından tanınmaz ve makrofajlardaki reseptörlerce alınarak aterosklerotik plaklara neden olabilir (3).

ROS ve RNS bir proinflatuvar transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B'yi (NF- κ B) aktive eder. NF- κ B immün cevap ve inflamatuvar cevapta kritik bir rol oynar. NF- κ B oksidatif türlerin sentezinin devam edebilmesi için sinyal göndererek bir basamak görevi görür ve DM'un komplikasyonlarına neden olan çeşitli genlerin ekspresyonunu uyandır (11,12).

ROS ve RNS, insülin salınımında çift taraflı rol oynamaktadırlar. Bir taraftan insüline cevap olarak üretilirler ve insülinin fizyolojik görevlerini yerine getirmesi için gereklidirler. Diğer yandan insülin sinyalini negatif etkileyerek yaygın bir endokrin bozukluğu olan insülin direncine neden olabilirler (7).

Oksidatif Stres

Oksidatif stres serbest radikallerin üretimi SOD, katalaz gibi antioksidan savunma sistemlerini aştığında meydana gelir (6,13). Bu durumda DNA, karbonhidratlar, lipitler, proteinler gibi önemli makromoleküller oksidasyona uğrar (8). Özetle oksidatif stres serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizliği göstermekte olup sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (4).

Oksidatif stres DM, obezite, ateroskleroz gibi ciddi sağlık sorunlarının patolojisi ve yaşlanma etiyojisindeki rolü nedeniyle son yıllarda üzerinde çalışılan bir konudur (7).

Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Son zamanlardaki çalışmalar oksidatif stresin, DM'un etiyojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğunu ve çeşitli komplikasyonların gelişimine neden olabileceğini göstermektedir (8,14). Doku ve plazmadaki nitrotirozin ve O_2^- düzeylerinin yanı sıra plazma ve üriner F2-izoprostan gibi oksidatif stres belirteçleri üzerindeki çalışmalar DM'ta oksidatif stresi destekler (3). Diyabetik hastalarda ve rat modellerinde kalp, böbrek, damar, göz ve sinirlerde artmış oksidatif stres belirlenmiştir (15).

Diabetes mellitusta oksidatif stresin enzimatik, non-enzimatik, mitokondriyal yollar gibi çeşitli kaynakları vardır. Mitokondriyal solunum zinciri reaktif türlerin non-enzimatik üretiminin kaynağıdır. Oksidatif fosforilasyon sürecinde elektronlar NADH ve FADH₂'lerden mitokondriyal membran aracılığıyla oksijene taşınır. ATP üretilen bu süreçte O₂⁻ radikali açığa çıkar (4). Son yıllardaki modellerde aşırı mitokondriyal glukoz yüklemesinin oksijene elektron transferini ve serbest oksijen radikali üretimini arttırdığı varsayılır (16).

Diabetes mellitusta hiperglisemi, ROS oluşumunu doğrudan etkileyebilir (3). Serbest radikal oluşumunu arttıran hiperglisemi ile ilgili yolların (glukoz oto-oksidasyonu, poliol yol, protein glikasyonu) bulunması bu hipotezi destekler (17). Hiperglisemi nedeniyle artmış hücre içi ROS üretimi hücrelerin glukozu işlemeyle ilgilidir. Hiperglisemide poliol yolda artmış O₂⁻ üretimi ile sonuçlanan artmış glukoz metabolizması mevcuttur (18). Hücreler hiperglisemiye maruz kaldıklarında glukozun homeostazını sürdürmek yerine plazma membranından sitozole transportunun artmasına neden olabilirler ve bu durum mitokondriyal solunum zincirinde artmış O₂⁻ üretimiyle sonuçlanır. Hiperglisemi kaynaklı O₂⁻ üretimi DM'un oksidatif stresin önemli kaynaklarından (19). Ayrıca DM'ta uzamış hipergliseminin hücre içi antioksidan enzimlerden SOD enzimini progresif glikasyona yol açtığı düşünülmektedir (18). Hiperglisemi kaynaklı ROS üretimi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bunlar:

1.Polyol yol: Aldoz redüktaz enzimi toksik aldehytleri inaktif alkollere çevirir (6). Aldoz redüktaz enzim yolağındaki değişme diyabetik komplikasyonlarının kilit noktalarından ve DM'ta hiperglisemi, oksidatif stres ve hücre disfonksiyonuyla ilişkilidir (15).

Glukoz, aldoz redüktaz için yetersiz bir substrattır. Ancak yüksek düzeylerdeki aldoz redüktaz glukozu fruktoza çevirerek sorbitol oluşumuna neden olur (6). Bu yoldaki aldoz redüktaz aktivitesi için NADPH kullanıldığından sorbitol üretimi sırasında NADPH tüketilir. Okside glutatyonun redükte

forma çevrilebilmesi ve NO⁻ sentezi için NADPH gereklidir (4). Önemli bir ROS temizleyicisi olan glutatyonun etkin olarak hücreyi koruyabilmesi için büyük kısmı redükte halde tutulmalıdır (5,19). Diabetes mellitusta azalmış NADPH'e bağlı olarak glutatyon redüktaz aktivasyonunun azalmıştır (5). Redükte glutatyon miktarının azalması DM'un vasküler komplikasyonlarının ortaya çıkışında önemli rol oynar (4). Artmış sorbitol üretimi ise miyoinositol ve taurin gibi osmolitlerin azalmalarına neden olarak osmolitik dengeyi etkileyebilir. Taurin bazı dokularda antioksidan özellik gösterebilir. Hiperglisemide taurindeki azalma diyabetik nöropatiyle ilişkili olan Schwan hücre disfonksiyonunda önemli rol oynar (15).

2.AGE üretimi: Glikasyon tepkimesinin ilk basamağı glukoz gibi indirgeyici bir şekerin karbonil grubunun, tipik olarak proteinlerdeki lizin aminoasidinin yan zinciri olan amino grubu ile kondensasyonudur. Tepkimede su çıkmasıyla "Schiff Bazı", sonrasında daha stabil olan "Amadori Ürünleri" oluşur (4,20).

Amadori ürünleri ise dikarbonil bileşiklere ve sonrasında da haftalar içinde AGE'lere dönüşmektedir. AGE'ler proteinler, lipoproteinler ve/veya nükleik asitlerde bulunan azotlu grupların indirgeyici şekerlerinin karbonil gruplarıyla non-enzimatik glikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiklerdir (2). Glikasyon ürünlerinin en tipik örneği HbA_{1c} ve fruktozamin'dir (5).

AGE oluşumunda diğer bir mekanizma ise DM'ta oksidatif strese bağlı olarak şeker ve lipitlerin oksidasyonu sonucu düşük molekül ağırlıklı dikarbonil bileşiklerinin oluşumudur. Dikarbonil bileşikler çok düşük düzeylerde bile AGE oluşumuna yol açabilmektedir (2).

AGE'leri AGE reseptörü (RAGE) olarak bilinen reseptörlere bağlanırlar. AGE'lerin RAGE ile etkileşimi ROS üretimine neden olur (6). Son yıllardaki in vivo çalışmalarda diyabetik nefropatinin patogeneğinde ROS üretimine neden olan AGE-RAGE etkileşimlerinden bahsedilmektedir (8).

AGE'ler DM'un komplikasyonlarına neden olan

endotel disfonksiyon gelişiminde rol oynarlar (21). AGE'ler ve AGE öncüsü olan metilglukozal (MG) oksidatif stresi arttırarak veya NO^- 'leri azaltarak vasküler işlevi azaltırlar (2). Ayrıca AGE'ler çeşitli hücre içi transkripsiyon faktörlerini (NF- κ B) aktive eder. Bu aktivasyon ROS üretimine neden olabilir (7).

AGE oluşumunun, çapraz bağ oluşumunun ve AGE'nin etkilerinin önlenmesinde çeşitli tedavi seçenekleri denenmiştir. Bunlardan bazıları AGE yapımının inhibisyonu (aminoguanidin, OPB-9195, LR turevleri, pridoksamin), çapraz bağ kırıcılar, RAGE blokajı (sRAGE, RAGE antikorları), AGE klirensi (lizozim), eksojen AGE maruziyetinin azaltılması (beslenme alışkanlıklarında değişiklik, AST-120), antioksidan aktivite ve/veya metal şelasyonu yapanlar (aspirin, ibuprofen, indometazin, D-penisilamin, desferoksamin ve flavonoidler ve piaglitazon) ve diğer yöntemler (aldoz reduktaz inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, metformin, tiamin ve benfotiamin)'dir (2).

Benfotiamin yağda çözünen ve tiaminden daha yüksek biyoyararlılık gösteren bir B_1 vitamini türevi olup diyabetik nöropati tedavisinde sıklıkla kullanılır. Diyabetik nöropati tedavisinde yaygın olarak kullanılan benfotiamin glukoz substratlarını pentoz fosfat yoluna yönlendiren bir trans ketolaz aktivatörüdür. Bu şekilde AGE ve dikarbonil üretimi gibi çeşitli hiperglisemi kaynaklı yolaklar engellenir. Otuz tip 2 diyabetli hasta ile yapılan bir çalışmada AGE içeriği yüksek bir öğün verilen hastalarda benfotiaminin postprandiyal metilglukozal (MG) oluşumunu azalttığı görülmüştür (21).

3. Glukozun oto-oksidasyonu: Glukozun büyük bir kısmı oksidatif fosforilasyon aracılığı ile enerji üretmek için mitokondriyal elektron zincirine girer. Glukoz hücre içine girdiğinde hızla pirüvat ve NADH'a dönüştürülür. Daha sonra NADH ve FADH₂, malat- aspartat veya gliserol fosfat sistemleri aracılığıyla mitokondriye taşınır. NADH mitokondriyal solunum zincirinin temel elektron vericisidir. Bu durum ATP üretimi için gerekli enerjiyi sağlamak üzere kullanılır (4,8). Süperoksit, mitokondride üretilen ve daha reaktif türlere

dönüştürülen bir serbest radikaldir ve solunum zincirindeki bu reaksiyon sonucunda açığa çıkar (4,19). Hiperglisemide NADH/NAD oranı artar ve bu durum süperoksit radikalının artmasıyla sonuçlanır (5,8). Mitokondri kaynaklı ROS- özellikle O_2^- - üretimi DM komplikasyonlarını başlatan olay varsayılmaktadır (8). O_2^- 'nin NF- κ B aracılı sitokrin üretimi, protein kinaz C (PKC) ve NADPH oksidaz aracılığıyla ROS ve RNS üretimini uyarak DM'ta oksidatif stresi başlattığı varsayılır (3).

Hüresel metabolizmanın aşırı yükselmiş glukoz tarafından bozulduğu durumlarda ATP zinciri inhibe edilir ve mitokondriyal solunum zinciri yavaşlar (5). Normal koşullarda NO^- moleküler oksijen ile sitokrom-C oksidazı tersinir olarak bağlamak için yarışa girer. Fazla mitokondriyal O_2^- 'nin varlığında NO^- , ONOO⁻'ya dönüşür ve ONOO⁻ sitokrom-C oksidazı tersinmez bir tepkimeyle bağlar. Mitokondriyal işlevleri ciddi derecede etkileyerek ATP sentezini engeller (6).

4. Artmış protein kinaz C aktivitesi: Diabetes mellitusta oksidatif stres non-enzimatik, enzimatik ve mitokondriyal yollarda gerçekleşen çeşitli süreçler sonucu oluşmaktadır. Bu süreçler genellikle sinyal basamağı oluşturan ürünler tarafından başlatılmaktadır. Protein kinaz C (PKC) bu ürünlerden biridir (11).

Protein kinaz C'ler en az 11 izoformdan oluşan ve memeli dokularında geniş olarak dağılmış olan bir enzim ailesidir (5). PKC izoformları, AGE'ler ve onların hücre yüzeyindeki reseptörleriyle etkileşim gösterir (19). Hiperglisemide NADH/NAD oranının artışına bağlı olarak artan diaçilgliserol sentezi protein kinaz C aktivasyonuna neden olarak DM'taki damar patolojilerine neden olmaktadır (5). Hiperglisemi kaynaklı PKC aktivasyonu endotel hücrelerde NF- κ B aktivasyonunu da etkileyerek ROS oluşumuna neden olmaktadır (6,19). Diabetes mellitus oluşturulmuş ratlarda retina, böbrekte PKC aktivasyonu artmıştır. PKC aktive olduktan sonra fosforilat transkripsiyon etmeni olan mitojen aktive edilmiş protein kinaz'ı (MAPK) aktive eder ve böylece gen ekspresyonunun dengesi değişir. Bu genler özellikle PKC aktivitesinden sonra artan,

apoptozis ve ateroskleroza yol açabilen heat shock proteinleri ve c-jun kinazlardır. Prooksidanlar PKC aktivitesini uyarırken, antioksidanlar bu aktiviteyi engellemektedir (6).

5. Heksozamin yolu: Amino şekerler heksosamin biyosentez yolağında sentez edilirler. Bu yolda fruktoz-6-fosfat hız sınırlayıcı enzim glutamin fruktoz-6-fosfat amino transferaz (GFAT) tarafından glukozamin-6-fosfata dönüştürülür. Glukozamin-6-fosfat, üridin -5 difosfat-asetilglukozamine (UDP-GlcNAc) aktive edilir. UDP-GlcNAc glikolipid, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanların biyosentezinde gerekli olan öncüdür (22). UDP-GlcNAc miktarının dokularda artması 0-GlcNAc'in modifikasyonuna neden olur. Bu sürecin heksosamin yolunun etkinliğine aracılık ettiği düşünülmektedir (23). Ayrıca 0-GlcNAc miktarındaki devam eden artışın DM ve komplikasyonlarının gelişiminde etkili olduğu görülmektedir. GFAT'ların fazla üretimine ise transjenik farelerin iskelet kaslarında ve ratların fibroblastlarından insülin direncine neden olduğu görülmüştür (24).

Hiperglisemi heksosamin yolunda fruktoz-6-fosfattaki değişimleri arttırarak diyabetik komplikasyonların patogeneğinde etkili gibi görülmektedir (19). Son çalışmalar hiperglisemi kaynaklı ROS üretiminin heksosamin yolu aktivasyonu sonucu meydana geldiğine işaret etmektedir (12).

NADPH Oksidaz

NADPH sitozolik bir enzimdir ve 5 subünitten oluşur. Patojen hücrelerin yanı sıra mesangial, proksimal tübüler hücreler, endotel hücreler ve fibroblastlarda da bulunur. Elektron trasportta milimolar oranda O_2^- üretiminde etkisi vardır (8).

Hiperglisemi, damarlarda yüksek glukoz ve AGE'lere yanıt olarak üretilen ROS'nin temel kaynağı olan NADPH'ı aktive eder. Uzun süreli NADPH oksidaz aktivasyonu ortaklanmamış eNOS, mitokondriyal disfonksiyon ve antioksidan savunmada bozulmaya neden olarak DM'ta oksidatif stres oluşumuna neden olur (7).

Lipit Peroksidasyonu

Lipit peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA) oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Bu olay ÇDYA zincirindeki α -metilen gruplardan hidrojenin uzaklaştırılması ile başlar. Yağ asitlerinden hidrojen atomunun uzaklaştırılması bu yağ asitlerinin oksidatif özellik kazanmasına neden olur (12). Oluşan lipit radikali oksijenle reaksiyona girer ve böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur. Lipit peroksidler ortamdaki hidrejen ile reaksiyona girerek lipit hidreperoksidleri oluştururlar (5). Malondialdehid (MDA), F2-izoprostan ve 4-hidroksinoneal (HNA) lipid peroksidlerin yıkım ürünleridir ve lipid peroksidasyonunun son basamağıdır (5,9,12). Bu ürünler mutajeniktir ve DNA veya proteinlerle reaksiyona girebilirler (5). Yirmi Tip 1 DM hastası, 40 Tip 2 DM hastası, 10 genç kontrol ve 10 yaşlı kontrol olmak üzere 4 grup üzerinde yapılan bir çalışmada Tip 1 DM hastalarının kontrol grubuna kıyasla yüksek serum MDA düzeylerine sahip oldukları görülmüştür (18).

E vitamini diyabetik hayvan ve insan modellerinde oksidatif stres ve hücrelerdeki oksidatif hasarı azaltan güçlü bir antioksidandır (9). E vitamini, DM kaynaklı LDL peroksidasyonunu MDA ve F2-izoprostan düzeylerini etkileyerek engellemektedir (6,9). Çalışmalar bir E vitamini formu olan α -tokoferol desteğinin plazma F2-isoprostan düzeylerinde düşüş sağladığını destekler niteliktedir (25,26)

Antioksidanlar

Son zamanlarda DM'ta antioksidan sistemler üzerindeki değişikliklerin üzerinde durulmaktadır (3). Uzun süreli DM sonucu katalaz, GSH redüktaz, GSH peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimlerinin dokulardaki miktarı azalır (6). Bu enzimler arasında SOD, hidrojen peroksidin süperoksit anyonuna dismutasyonunu katalizlerken, GSH-Px ve CAT, hidrojen peroksidin detoksifiye olmasında görevlidir (27). Uzamış hipergliseminin, SOD enziminin glikasyonuna ve aktivitesinde azalmaya yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca ROS sinyal iletilicileri gibi davranarak NF- κ B üzerinden SOD

gibi antioksidan enzimlerin gen ekspresyonunu düşürmektedir (18). GSH redüktaz ise H_2O_2 'nin yok edilmesinde glutatyon GSH-Px tarafından hidrojen donörü olarak kullanılan glutatyonun yeniden üretilmesini sağlar (3). Tip 2 diyabetli hastaların eritrosit içi Cu-Zn SOD, CAT ve GSH-Px antioksidan enzim düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların Cu-Zn SOD aktivitesinde anlamlı bir azalma, CAT düzeyinde anlamlı bir artış GSH-Px aktivitesinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmasa da DM'lu grupta bir azalma belirlenmiştir (27). 86 tip 1, 246 tip 2 diyabetik birey ve 110 kişilik sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada ise antioksidan bir enzim olan paraoksonaz-1'in (PON1) düzeyinde tip 1 ve tip 2 DM'lu hastalarda azalma olduğu belirlenmiştir (28). PON1, okside LDL yapısındaki lipid peroksidleri hidrolize ederek lipoprotein oksidasyonunu önleyici role sahip bir enzimdir ve PON1 aktivitesindeki azalmanın yüksek HbA1c değerlerine ve vasküler komplikasyonlara neden olabileceği de bulgular arasındadır (29).

C vitamini, E vitamini, β -karoten, selenyum, çinko, bakır, α -lipoik asit, koenzim Q_{10} , folik asit ürik asit, albümin non-enzimatik antioksidanlardır (3,7). Lipoik asit en yaygın kullanılan antioksidandır. Bu ajan redoks zincirinde E vitamini, C vitamini, glutatyon gibi diğer antioksidanları üreten aktif dihidrolipat'a dönüşür (6). Yapılan bir çalışmada Tip 1 DM'lu hastalara benfotiamin ve lipoik asit kombinasyonundan oluşan oral desteklerin hastalarda komplikasyonlara neden olan yolakları normalleştirdiği gözlenmiştir (30). Bakır oksidatif hasarı başlatma kapasitesine sahiptir. Ancak Cu-Zn SOD enziminin bir parçası olması nedeniyle optimal antioksidan savunma için çinkoyla birlikte bakıra gereksinim vardır. Çinko (Zn) diyabetik hastalarda miktarı azalmış bir elementtir (18). Zn NADPH enziminin inhibitördür. Zn eksikliğinin farelerde, lipid peroksidasyonunu indüklediği, serbest radikal oluşumunu arttırdığı ve hepatik Cu-Zn SOD enziminin aktivitesini azalttığı belirtilmektedir (31). Antioksidan özelliğinin yanı sıra insülin salınımı ve sentezinde de görevlidir (18).

Serbest radikallerin DM'ta etkin olduğunun belirtilmesi dolaylı olarak bu hastalığın oluşumunu önleme ve tedavisinde radikal oluşumunu önleyici antioksidan vitaminlerin kullanılabilmesi düşüncesinin oluşmasına neden olmuştur (1). Ancak tek başına yüksek doz antioksidan desteklerinin kullanılması hücrede antioksidan-prooksidan dengesini bozabilir. Bu nedenle vitaminlerle ve iz elementlerle kombine halde uygulanacak antioksidan tedavi daha uygun bir yaklaşım sağlayacaktır (6).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Diabetes mellitus, yüksek glukoz düzeylerine maruz kalma sonucunda oksidatif stresin arttığı durumlarda birisidir. Son yıllarda DM'ta artmış oksidatif stresin DM'un komplikasyonlarıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Poliol yol, glukozun oto-oksidasyonu, protein kinaz C aktivasyonu, ilerlemiş glikasyon sonucu üretilen AGE ürünleri, artmış heksozamin yolu aktivasyonu hiperglisemi kaynaklı reaktif türlerin üretiminden sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca NADPH oksidaz enzimi, O_2^- üretimine olan etkisi nedeniyle oksidatif stres için önemli bir etmen olarak sayılmaktadır. DM'ta antioksidan desteği oksidatif stresi azaltmada etkili olabilir. Ancak bu konudaki çalışmalar yeterli değildir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidatif ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10(3):117-122.
2. Parmaksız İ. Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri. *Marmara Med. J* 2011;24:141-148.
3. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergül A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology* 2005;4:5.
4. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk J Biochem* 2006;31(2):51-56.
5. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *A.İ.B.Ü Düzce Tıp Fak Der* 2005;3:30-39.
6. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrin reviews* 2004;25(4):612-628.
7. Pe'rez-Matute P, Zulet MA, Martí'nez JA. Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health. *Current Opinion in Pharmacology* 2009;9:771-779.

8. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008;57:1446-1454.
9. Pazdro R, Burgess JR. The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications. *Mechanisms of Ageing and Development* 2010;131:276-286.
10. Nobécourt E, Jacqueminet S, Hansel B, Chantepie S, Grimaldi A, Chapman MJ et al. Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005;48:529-538.
11. Garcia-Bailo B, EL-Sohemy A, Haddad PS, Arora P, BenZaided F, Karmali M, et al. Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. *Biologics: Targets & Therapy* 2011;5:7-19.
12. Evans JL, Goldfine ID; Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes* 2003;52:1-8.
13. Kashyap P, Farrugia G. Oxidative stress: key player in gastrointestinal complications of diabetes. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:111-114.
14. Ceriello A, Piconi L, Quagliaro L, Wang Y, Schnabel CA, Gloster MA, et al. Effects of pramlintide on postprandial glucose excursions and measures of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:632-637.
15. Askwith T, Zeng W, Eggo MC, Stevens MJ. Oxidative stress and dysregulation of the taurine transporter in high-glucose-exposed human Schwann cells: implications for pathogenesis of diabetic neuropathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297:E620-E628.
16. Wentholt IME, Kulik W, Michels RPJ, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:183-190.
17. Zhonglin X, Junhua Z, Jiliang W, Benoit V, Ming-Hui Z. Upregulation of mitochondrial uncoupling protein-2 by the amp-activated protein kinase in endothelial cells attenuates oxidative stress in diabetes. *Diabetes* 2008;57:3222-3230.
18. Koca C, Altan N, Dinçel AS, Kosova F, Şahin D, Arslan M. Tip 1 ve tip 2 diyabetik hasta serumlarında oksidatif stres ve leptin düzeylerinin incelenmesi. *Turk J Biochem* 2008;6(3):99-107.
19. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010;107:1058-1070.
20. Kılınç K. Protein glikasyonu. *Hacettepe Tıp Derg* 2011;42:95-104.
21. Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Gotting C, et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2064-2071.
22. Ghosh, S., Bluemanthal, H.J., Davidson, E., Roseman, S. Glucosamine metabolism. *The Journal of Biological Chemistry* 1960;235:5.
23. Buse MG. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290: E1-E8.
24. Patti ME, Virkamäki A, Landaker EJ, Kahn CJ, Yki-Järvinen H. Activation of the hexosamine pathway by glucosamine in vivo induces insulin resistance of early postreceptor insulin signaling events in skeletal muscle. *Diabetes* 1999;48:1562-1571.
25. Wu JHY, Ward NC, Indrawan AP, Almeida C, Hodgson JM, Proudfoot JM. Effects of tocopherol and mixed tocopherol supplementation on markers of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Clinical Chemistry* 2007;53:511-519.
26. Ward NC, Wu JH, Clarke MW, Puddey IB, Burke V, Croft KD, et al. The effect of vitamin E on blood pressure in individuals with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2007;25:227-234.
27. Çiğremiş Y. Tip II diabetes mellitus'lu hastaların eritrosit içi Cu,Zn-SOD, CAT ve GSH-Px antioksidan enzim düzeylerinin araştırılması. *G.Ü. Fen Bilimleri Dergisi* 2003;16:239-244.
28. Flekač M, Škrha J, Zidková K, Lacinová Z, Hilgertová J. Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. *Physiol. Res.* 2008;57:717-726.
29. Tarçın Ö. Paraoksonaz-1 enzimi ve koroner kalp hastalıkları ile ilişkisi. *Marmara Med J* 2011;24:59-63.
30. Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus α -lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:1930-1932.
31. Özsoy N, Can A, Mutlu Ö, Akev N, Yanardağ R. Oral zinc supplementation protects rat kidney tissue from oxidative stress in diabetic rats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2012;18:545-550.