

# Diabetes Mellitus ve Serbest Radikaller

## DIABETES MELLITUS AND FREE RADICALS

Sadinaz KALAK\*, İdris AKKUŞ\*\*, Osman ÇAĞLAYAN\*\*\*,  
Ü. Gülsüm CAN\*, Elif MENEKŞE ZEREN\*

\* Dr. SÜ Tıp Fakültesi Biyokimya ABD,

\*\* Doç.Dr. SÜ Tıp Fakültesi Biyokimya ABD,

\*\*\* Yrd.Doç.Dr. SÜ Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, KONYA

Diabetes mellitus glukoz homeostazında, protein ve lipid metabolizmasında büyük bozukluklarla birlikte şiddetli insülin disfonksiyonunun olduğu kompleks bir sendromdur. Peroksid regülasyonundaki ve geçiş metalleri metabolizmasındaki anormallikler, hastalığın oluşmasında ve uzun dönem komplikasyonlarında önemli rol oynarlar (1,2). Oksidatif aktivitenin (serbest radikal üretiminin) artışı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersizliği ve proteinlerin glikozilasyonu özellikle zayıf kontrollü diyabetlilerde ateroskleroz, retinopati, hipertansiyon gibi diyabet komplikasyonlarına yol açar (3).

Nonenzimatik glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sortibol yolu aktivitesi, inflamatuvar mediatörlerin düzeyleri ile antioksidan savunma sistemindeki değişiklikler, hopiksi ve iskemik reperfüzyon sonucu oluşan lokalize doku hasarı diyabette oksidatif stresi arttıran mekanizmalardır (1,4).

### DİYABET ETİYOLOJİSİNDE SERBEST RADİKALLERİN ROLÜ

Serbest radikaller daha sonraki komplikasyonlarında olduğu kadar diyabetin kendisinin oluşumunda da etkilidirler. Serbest radikallerin etkisiyle oluşan  $\beta$ -hücre hasarı IDDM'e neden olur. Diyabetin başlamasında oksidasyonun rol oynadığına dair bulguların çoğu deney hayvanlarında diyabeti oluşturan 2 ilaç olan alloxan ve streptozotosin (STZ) ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu kimyasal maddelerin her ikisi de oksidan madde meydana getirerek Langerhans adacıklarını selektif olarak tahrip ederler. Bunlardan alloxan intrasellüler redüktanlar olan askorbat ve tiollerle reaksiyona girerek onların antioksidan etkilerini engeller ve böylece oksidan üretimine sebep olur. Bir glukonnitrozure olan STZ'nin etki meka-

nizması ise daha az anlaşılmıştır. Ancak STZ'nin uygun olmayan NO cevapları meydana getirerek diyabete sebep olduğu tahmin edilmektedir. Alloxan toksitesi in vitro ve in vivo metal şelatlayıcı ajanlar, SOD, katalaz, hidroksil radikal parçalayıcıları ve lipidde çözünebilir antioksidanlarla inhibe edilebilir. Desferroksamin düşük dozlarda tekrarlanan streptozotosinin sebep olduğu diyabeti önler. Bu da geçiş metallerinin katalizlediği serbest radikal reaksiyonlarının STZ toksitesine katkıda bulunduğunu gösterir (1,5-7).

IDDM'un başangıcında sıklıkla pankreas adacık hücrelerinde inflamasyon vardır. İnsülitis, serbest radikaller üreten fagositlerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Ayrıca sitokinler de  $\beta$  hücrelerinde serbest radikallerin oluşumuna yol açarlar (8). Düşük doz STZ ile meydana getirilmiş deneysel insülitis sırasında adacıkları infiltre eden ilk inflamatuvar hücreler makrofajlardır. Aktive makrofajlar sitotoksik serbest radikaller üretirler. Özellikle hidroksil radikalleri  $\beta$  hücrelerine karşı sitotoksiktir (9). İn vitro deneylerde dihidrolipoik asit belirgin şekilde makrofajların neden olduğu adacık hücre yıkımını inhibe ederken, bu antioksidan yokluğunda uygunsuz NO cevabının neden olduğu adacık hücre yıkımının arttığı gösterilmiştir (10).

Pankreasta antioksidan enzimlerin aktivitelerinin diğer dokulardan daha düşük olması da pankreası oksijen radikallerinin etkilerine karşı hassas hale getirir (5,7).

### DİYABETTE LİPİD PEROKSİDASYONU

Diyabetik kişilerle plazma ve doku lipid peroksidasyon ürünlerinin aynı yaşta sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Retinopatili ve anjiyopatili NIDDM'lü hastalarda TBA reaktivitesinde (lipid peroksidasyon ürünlerinde) komplikasyonu olmayan hastalardan daha fazla artış görülmüştür (1, 3, 8, 11-15). Diyabetik hayvanlarda da benzer bulgular elde edilmiştir. Streptozosin ile diyabet meydana getirilmiş ratlarda böbrek ve retinada lipid peroksidasyonu yüksek bulunmuştur (1).

Geliş Tarihi: 26.7.1995

Yazışma Adresi: Dr.Sadinaz KALAK  
SÜ Tıp Fakültesi  
Biyokimya ABD, KONYA

Diyabette, özellikle vasküler komplikasyonları olan hastalarda lipid metabolizması ve yapısında belirgin değişiklikler olur. Özellikle LDL'nin oksidasyona eğilimi artar. Bu kişilerde plazma lipoproteinler ile hücre membranındaki lipid oksidasyonuna yaygın vasküler hastalık eşlik eder. Bununla beraber yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre plazmadaki lipid peroksidleri düzeyi diyabetten çok doğrudan vasküler hastalığın kendisi ve hipertrigliseridemi ile ilgilidir.

Hiperlipidemik diyabet ratlarda lipid peroksidasyonu oranının yüksek olduğu bulunmuştur. Fakat, lipofilik bir antioksidan olan probukol hem lipid peroksidasyonunu hem de okside lipidlerin toksisitesini inhibe ettiği halde hiperlipidemiye etki etmez. Probukol nondiyabetik hiperlipidemik tavşanlarda da ateroskleroz gelişimini inhibe eder. Bu bulgular diyabet ve hiperlipideminin vasküler hastalığa sebep olmada yalnız başına yeterli olmadığını oksidatif stresin vasküler hastalığın gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Diyabette plazma lipoproteinlerinde, eritrosit membran lipidlerinde ve çeşitli dokularda lipid peroksidasyonunun arttığına dair çok sayıda çalışma bulunmakla beraber bu artışta enzimatik (araşidonik asit yolu) ve non-enzimatik (otooksidatif) lipid peroksidasyonundan hangisinin daha çok sorumlu olduğu bilinmemektedir. Ancak hem arşidonik asitin enzimatik oksidasyonu ile hem de süperoksit ve hidrojen peroksit etkisi sonucu non-enzimatik yolla diğer lipidlerden lipid peroksidlerinin meydana geldiği sanılmaktadır. Enzimatik yol, yaygın vasküler inflamasyon sonucu aktifleşir. Süperoksit, hidrojen peroksit ve metal iyonlarının etkisi sonucunda da dolaşımda, ekstrasvasküler boşlukta veya endotelial ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipidlerden non-enzimatik yolla lipid peroksidleri meydana gelebilirler. Daha sonra enzimatik yolla lipid peroksidleri meydana gelebilirler. Daha sonra enzimatik yol ürünleri non-enzimatik yolu, non-enzimatik yol ürünleri de enzimatik yolu aktive ederek lipid peroksidlerinin üretimini arttırmırlar. Sonuçta her iki yol karşılıklı olarak birbirlerini etkilemiş olurlar.

Aspirin verilmesinden sonra birkaç saat içinde tavşan plazmasında total lipid peroksidlerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Benzer deneyler insanlarda yapılmamış olmakla beraber, bu bilgiler diyabette hem enzimatik hem de non-enzimatik yolla lipid peroksidasyonunun meydana geldiği ve lipid peroksidasyonunun antiinflamatuvar ajanlara karşı hassas olduğunu göstermektedir. Aspirin insan için terapötik dozun üstünde kullanıldığında etkiliyken diğer antiinflamatuvarlar (naproksen, indometasin) terapötik dozda etkilidirler. Öte yandan, diyabet komplikasyonu olan kişilerde lipidlere ilaveten protein oksidasyonu da artar. Özellikle, ekstrasellüler proteinlerden kollajen, elastin, laminin, kristalin ve miyelin kılıfındaki proteinlerde meydana gelen değişiklikler önemlidir. Sonuçta, bu

proteinlerce zengin olan dokularda (lens, damar duvarı, bazal membranlar gibi) meydana gelen yapısal değişiklikler katarakt, mikroanjyopati, ateroskleroz ve nefropati gibi diyabet komplikasyonlarında önemli rol oynar.

Artmış lipid peroksidasyonunun, diyabet komplikasyonlarının bir sonucu ya da sebebi olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak lipid peroksidasyonunun devamlı bir siklus olan oksidatif stres ve hasarın bir parçası olduğuna inanılmaktadır. Yani lipid peroksidasyonu doku hasarını doku hasarı da lipid peroksidasyonunu artırır.

Lipid peroksidatif hasarı sadece lipid kısmıyla sınırlı değildir. Çünkü lipid peroksidleri kollajende de değişikliklere ve plazma proteinlerinde floresans gelişimine sebep olurlar. Öte yandan, diyabette kollagen ve plazma proteinlerinin artmış glikozilasyonu da lipidlerin oksidasyonunu stimüle edebilir. Bu da, hem şekerlerin otooksidasyonunu hem de dolaşımdaki ve damar duvarındaki protein ve lipid hasarını artırır. Böylece, oksidatif stres ve doku hasarındaki karşılıklı etkileşme artarak devam eder (2,4).

## PROTEİNLERİN NON-ENZİMATİK GLİKOLİZASYONU

Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonu, post-translasyonel protein modifikasyon reaksiyondur. Diyabette hemoglobin, kollagen, membran proteinleri, plazma proteinleri, tubulin ve lens kristallini gibi proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonu artmıştır. Non-enzimatik glikozilasyonun ilk aşamasında proteinlerdeki serbest amino grupları (N-terminal ve ε- amino grupları) ve açık zincir şeklindeki glukozun serbest aldehyd grubu arasında bir Schiff bazı oluşur sonra daha stabil ketoamin haline gelmek üzere bir Amadori düzenlenmesine uğrar. Böylece proteinin yükü ve konformasyonu değişir. Proteinlerin artmış glikozilasyonu ve bunu izleyen reaksiyonlar normal yaşlanma sırasında meydana gelen, diyabetin hızlandırdığı vücut preteinlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerden sorumludur (1,16,17).

Glukoz diğer α-hidroksialdehydler gibi enolize olarak geçiş metallere katalizöründe moleküler oksijeni indirgeyerek ketoaldehyd, hidrojen peroksit ve okside edici ara ürünler oluşturur. Glukozun oksidasyonu, proteinlerdeki glikasyonla ilgili makromoleküler değişiklikleri artırır. Glukozun otooksidasyonu yavaş bir şekilde meydana gelen serbest radikaller ve hidrojen peroksidin in vitro glukozla karşılaşan proteindeki yapısal hasarın esas sebebi olduğunu gösteren bulguları vardır. Mesela, in vitro fizyolojik şartlar altında glukozu maruz kalan sıgır serum albumininde meydana gelen konformasyonel değişiklikler metal şelatlayıcı ajanlar (dietilentriaminpentaasetik asit gibi) ve hidroksil radikal toplayıcıları tarafından inhibe edilir. Bundan dolayı oksidatif reaksiyonlar glukozu bağlı protein değişikliklerinin oluşmasında önemlidirler. LDL'nin in vitro glukozu maruz kaldığında

yoğun şekilde peroksidasyona uğradığı gösterilmiştir (1,3,10,11).

Amadori ürününün kendisi de okside olarak, eritronik asit açığa çıkışına ve karboksimetillenmiş lizin kalıntılarının (CML) oluşumuna sebep olur. CML düzeyi, diyabetiklerin deri kollajeninde diyabetik olmayanlardan iki kat daha yüksektir ve retinopati ne nefropati varlığı ile pozitif rolasyon gösterir. CML, çok düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen (total lizin gruplarının %1'inden daha az) geçiş metallerinin katalizlediği reaksiyonların in vivo meydana geldiği hipotezinin güçlü bir göstergesidir. Bu yüzden CML birikimi, hem okside olabilen bir substratın birimini (diyabette ve yaşlanmada Amadori ürününün birikmesi gibi) hem de oksidasyonu katalizleyebilir formdaki geçiş metali düzeyindeki artışı gösterir. N<sup>6</sup>-karboksimetil lizin, N<sup>6</sup>-karboksimetilhidroksilizin ve pentozidin, indirgeyici şekerler ve proteinler arasındaki bir dizi glikasyon ve oksidasyon reaksiyonları ile meydana gelirler. Pentozidin; pentoz, arginin ve lizinden kollagen üzerinde oluşan yüksek derecede floresans, çapraz bağlı bir beşiktir. Ribozdan başka, geçiş metalinin katalizlediği bir dizi oksidasyon ve dekarboksilasyon reaksiyonları sonucu glukoz, fruktoz ve hatta askorbattan da oluşabilir. Bu bileşiklere glikoksidasyon ürünleri denir. Bunlar doku kollajeninde yaşlanmayla birlikte birikirler ve diyabette bu birikme daha da artar. Glikoksidasyon ürünleri diyabetik kollajende bile çok düşük konsantrasyonlarda olmakla birlikte model proteinlerin oksidasyonu ve glikasyonu üzerine yapılan in vitro çalışmalar bu ürünlerin daha yoğun glikatif ve oksidatif protein hasarının biyomarkırı olduklarını göstermiştir. Diyabetik hastalarda deri kollagen pentozidini retinopati ve nefropati varlığı ile pozitif korelasyon gösterir ve lensdeki nontriptofan floresansın yaklaşık %40'ını oluşturur. Sonuç olarak, diyabetteki oksidatif stres ve protein hasarının kaynağı, şekerlerin oto-oksidasyon reaksiyonları ve plazmadaki doymamış lipidlerle membran proteinlerinin oto-oksidasyonu sonucu meydana gelen serbest radikallerdir (1,3,4,11,17,18).

## DİABET VE HIZLANMIŞ YAŞLANMA

Diyabette oksijen radikallerinin etkisiyle kollagen yapısında meydana gelen değişiklikler sonucu kollajenden zengin dokularda morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Bazal membranlarda kalınlaşma, damar geçirgenliğinde değişiklikler, eklem hareketliliğinde azalma ve yara iyileşmesinde bozulma görülür. Diyabette arterler ve eklemler erken sertleşirler. Akciğerlerin hem vital kapasitesi hem de elastikliği erken azalır. Kollajenden kaynaklanan floresans yaşla arttığı gibi, diyabette daha da artar. Komplikasyonu olan hastalarda bu artış hızlanır. Bu değişikliklerin yüksek kan glukozunun in vivo kollajenle reaksiyonu sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Çünkü in vitro kollagen glukozla inkübe edildiğinde rengi esmerleşir, floresans olur, yapısında çapraz bağlar meydana gelir ve gerilme özellikleri deği-

şir. Bu olaylarda geçiş metallerinin katalizlediği oksidatif reaksiyonlar önemli rol oynarlar (1,4).

## DİYABETTE GEÇİŞ METALLERİ

Diyabette doku hasarına yol açan oksidatif stresin oluşumunda redoks katalistlerinin ve/veya monosakkaridler gibi serbest radikal üretimine eğilimli olan maddelerin konsantrasyonlarının artışı etkilidir. Örnek olarak plazma bakır düzeyleri diyabetik kişilerde normallerden daha yüksektir. Subklinik idiyopatik hemokromatozisin diyabette görülme sıklığı yüksektir ve demir şelatörü desferroksamin ferritin düzeyi yüksek bazı diyabetiklerde glukoz, trigliserid ve kolesterolün plazma düzeylerini düşürür (1,18).

Katarakt ve diyabetin diğer komplikasyonlarında geçiş metallerinin katalizlediği oksidasyon reaksiyonlarının önemli rol oynadığını gösteren bulgular vardır. Bu bulguların çoğu, NADPH-bağımlı bir enzim olan aldoz redüktaz inhibitörlerinin kullanılmasıyla elde edilmiştir. Bu ilaçlar çok çeşitli olup (flavonoidler ve hidantoin türevleri dahil), kataraktın ve deneysel diyabetin diğer komplikasyonlarının önemli inhibitörleridirler. Bunların uzun süreli diyabetik doku hasarına karşı koruyucu etkilerinin, dokularda sorbitol birikimi engellemek suretiyle olduğuna inanılmasına rağmen, son verilere göre etkilerinde, doku kararmasının inhibisyonu da rol oynar (1).

Aldoz redüktaz inhibitörleri, deneysel olarak galaktozla oluşturulan kataraktı bloke ederler. Bir aldoz redüktaz inhibitörü olan sorbinil, galaktozemide görülen lens proteinlerindeki floresans artışını ve pentozidin birikini engeller. Bu inhibitörlerden bir kısmı aynı zamanda serbest bakır iyonlarını bağlayarak bakırla katalizlenen askorbat oksidasyonunu engellerler. Deneysel diyabette görülen plazma askorbik asit düzeyindeki düşüklüğü düzeltirler. Geçiş metallerinin katalizlediği düşük molekül ağırlıklı maddelerin (glukoz, askorbat ve PUFA gibi) oksidasyonu in vivo hidrojen peroksit ve/veya lipid peroksidlerinin sürekli üretimi yoluyla oksidatif strese katkıda bulunur. Dolayısıyla, diyabette geçiş metallerinin seviyesi kişinin diyabetik komplikasyonlara olan yakınlığında önemli bir faktör olabilir (1).

## DİYABETTE İSKEMİK KALP HASTALIĞI VE ATEROSKLEROZ

Miyokardiyal iskemik hasarın patogenezinde ve aterogenezinde serbest radikallerin rolü önemlidir. Diyabette oksidatif stres artmıştır. Buna bağlı olarak diyabetlilerde serbest radikallerin etkisiyle meydana gelen aterosklerotik bozukluklar normal kişilere göre daha fazla görülür. Bu da diyabetik hastalarda mortalitenin yüksek olmasından büyük oranda sorumludur. Plazma lipoproteinlerinin kalitatif değişiklikleri ateromatöz lezyonların gelişimiyle ilgili mekanizmalardan biridir. Serbest radikaller tarafından başlatılan bir peroksidasyon olayı sonucu oluşan okside LDL önemli bir aterojenik faktördür ve ateromatöz plaklardan izole edilmiştir. Hücrede olu-

edilmiştir. Hücrede oluşan serbest radikallerin hücre membranlarındaki poliansatüre yağ asitlerine ve lipoproteinlere bağlanması çok sayıda oksijenlenmiş bileşiklerin oluşumuyla sonuçlanır. Özellikle malondialdehid (MDA) gibi aldehidler meydana gelir. MDA metabolize edilip in vivo ortadan kaldırılırken aynı zamanda Apo B 100'deki lizin kalıntılarını da değiştirebilir. Sonuç olarak LDL B/E spesifik membran reseptörü tarafından tanınmaz, makrofajdaki çöpçü reseptör tarafından tanınır. Bu da ateromatöz plak oluşturan kolesterolden zengin köpük hücrelerinin oluşumuna yol açar (5,13,19).

Reaktif oksijen türlerinin etkisiyle endotel permeabilitesinde ve endotele bağlı vazorelaksasyonda bozulma olur. Ayrıca reaktif oksijen türleri büyüme faktörlerini stimüle ederler, trombositler ve monositlerin endotele bağlanmasında gerekli olan adezyon moleküllerini artırırlar. Trombositleri aktive ederek trombosit kaynaklı büyüme faktörü, tromboksan A2 ve 5-hidroksi triptofan salınımını artırırlar. Bunlar da endotel hasarı varsa vazospazmı artırırlar. Reaktif oksijen türleri endotel hücrelerine karşı sitotoksik olan interlökin 1 ve tümör nekrozis faktör gibi sitokinlerin salındığı monositleri aktive eder.

## DİABETTE ERİTROSİT HASSASİYETİ

Diyabetik hastaların karşılaştıkları önemli problemlerden biri trombotik bozuklukların sık meydana gelmesidir. Diyabetik hastaların eritrositlerinin fizikokimyasal özelliklerindeki anormallikler bu bozukluklara yol açan faktörlerden biridir. Membran özelliklerini etkileyen poliansatüre yağlar biyolojik membranlarda bol miktarda bulunurlar ve bunların peroksidasyonu membran bütünlüğüne karşı ciddi bir tehlike oluşturur. Peroksidlerin oluşumuyla membranların fizikokimyasal özellikleri etkilenir ve membran fonksiyonunda değişiklikler olur. Diyabetik hastalarda eritrosit membranı lipid peroksidasyonunun artması sonucu eritrosit ömrü, hücre deformabilitesi azalır, membran rijiditesi, pıhtılaşma eğilimi ve endotel hücrelerine yapışma eğilimi artar, membran fosfolipid asimetrisi değişir (11,20-22).

## DİABETTE BOZULMUŞ LÖKOSİT FONKSİYONU VE ENFEKSİYON

Diyabetlilerde enfeksiyonların sık ve şiddetli olduğu genel olarak kabul edilmektedir (23-25). Lökositlerin mikrobisidal fonksiyonlarında bozukluk olduğu da pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (24-28). Fagositoz sırasında üretilen reaktif oksijen türlerinden önemli bir miktarının, ekstrasellüler ortama salındığı ve bunun sonucunda lökosit membranının birtakım değişikliklere uğradığı bildirilmiştir. Artan oksidatif stresten dolayı kemotaksiste, fagositozda ve oksidatif mikrobisidal mekanizmaların aktivasyonunda düzensizlikler olmakta ve böylece enfeksiyona karşı direnç bozulmaktadır (29). Tip

2 Diyabetes Mellitus'lu hastalar üzerinde yaptığımız bir çalışmada lökosit zarı lipid peroksidasyonunun kontrolle-re göre önemli oranda yüksek olduğunu, dolayısıyla lökositlerin reaktif oksijen türlerinden daha fazla etkilendiğini tespit ettik. Bu da diyabetteki lökosit fonksiyon bozukluğunun sebebini kısmen açıklamaktadır (30).

Nötrofillerin antimikrobiyal aktivitesinde bazı oksijen metabolitleri önemlidir. Fagositoz sırasında ya da solübl bir stimulusa cevap olarak meydana gelen solunum patlamasında (respiratory burst) süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali üretilir. Ayrıca solunum patlaması sırasında oksijen uptake'i artar, heksoz monofosfat şantı stimüle olur. Oluşan hidrojenperoksit, hidrojenperoksit miyeloperoksidaz-halid antimikrobiyal sistemine katılır. Respiratory burst'e ışım (kemiluminesans) eşlik eder. Bu nedenle kemiluminesans ve antimikrobiyal aktivite arasında bir korelasyon vardır. Bazı reaktif oksijen türlerinin bu olayda rol aldığı bilinmekle birlikte sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Diyabetli hastaların lökositlerinde süperoksit anyon üretiminde ve kemiluminesansda azalma vardır. Respiratory burst'deki bozukluk diyabetik lökositlerin intrasellüler öldürme yeteneklerinin azalmasına yol açar ve diyabetli hastalardaki enfeksiyonla birlikte artmış mortalite ve morbiditeyi kısmen açıklar (31). Fagositozda görülen metabolik aktivite patlaması için gerekli olan enerji glukoz metabolizmasından sağlanır. Diyabet hastaların lökositlerinde glukoz kullanımı ve enerji üretiminin bozuk olduğu ve bu yüzden fagositik fonksiyonun yetersiz olduğu kaydedilmiştir (24,32).

## DİABETTE ANTİOKSİDATİF TEDAVİNİN ROLÜ

Normal şartlar altında organizmanın intrinsik savunma mekanizmaları serbest radikallerin zararlarını önlemede yeterlidir. Bu serbest radikaller endojen kaynaklı ya da eksojen kaynaklı olabilirler. Serbest radikallerin oluşumu belli bir düzeyin üzerinde arttığında savunma mekanizmaları yetersiz kalır. Diyabette iki mekanizma nedeniyle oksidatif stres artmıştır. Bunlardan biri artmış glukoz otoksidasyonu sırasında serbest radikallerin üretilmesi, diğeri de E vitamini, C vitamini, glutatyon gibi doğal koruyucu antioksidanların rejenerasyonlarının bozulmasıdır. Bu doğal radikal toplayıcılarının indirgenmiş şekillerinin rejenerasyonu için yeterli miktarlarda NADPH olmalıdır. Diyabette NADPH glukozun yüksek olduğu durumlarda insüline bağlı olmayan dokularda glukozun sorbitole dönüşümü sırasında tüketildiğinden yeterli miktarda değildir.

Doğal antioksidanlardan olan ubikinoller, E vitamini ve karotenoidler membranları ve lipoproteinleri koruyan en önemli lipofilik ajanlardır. Sıvı fazdaki en önemli antioksidanlar C vitamini ve glutatyonudur. Alfa-lipoik asit normalde alfa-ketodehidrogenezler gibi enzimlere bağlıdır, fakat aynı zamanda bir antioksidan olarak da görev

yapar.

E vitamini bir radikal ile etkileştiğinde kendisi bir radikale dönüşür. LDL'nin dış yüzeyinde lokalize E vitamininin azalmasını önlemek için bu radikal C vitamini gibi sıvı faz redükthanlarla reaksiyona girerek rejenere olur.

Diyabette glukozun hücre içine alınması bozulmuştur. Yüksek glukoz düzeyleri dehidroaskorbik asitin (C vitaminin okside şekli) alınımını da bozar. Dehidroaskorbik asit, glukoz tarafından kullanılan transport sistemi ile hücre içine alınır. Buna bağlı olarak diyabette askorbik asit plazmada düşük, bunun primer oksidasyon ürünü olan dehidroaskorbat yüksektir. Diyabetik lökositlerde ve bazı dokularda da askorbik asit düzeyleri düşüktür. Eğer lipoik asit verilirse hem lipoik asit hem de dihidrolipoik asit düzeyleri yükselir. Çünkü bu antioksidan diyabetteki glukoz yüksekliğinden etkilenmeyen yağ asiti transport sistemini kullanır. Böylece C vitamini ve E vitaminin etkinliği artırılabilir.

Alfa-lipoik asit, D-alfa-tokoferol, C vitamini, sodyum selenit gibi antioksidanların yukarıdaki bilgiler ışığında Tip 1 Diyabetes mellitus başlangıç döneminde, Tip 2 Diyabetes mellitus komplikasyonları oluşum ve ilerlemesini önlemede faydalı olabilecekleri düşünülebilir. Bu antioksidanların diyabetli hastalarda lipid peroksidasyonu, proteinüri ve albuminüriyi azalttığı, mikroanjyopati ilerleyişini durdurduğu tespit edilmiştir (1,10).

#### KAYNAKLAR

- Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. *Br Med Bull* 1993;49(3):642-52.
- Shoff SM, Mares-Perlman JA, Cadckshanks KJ, Klein R, Klein BEK, Ritter LL. Glycosylated hemoglobin concentrations and vitamin E, vitamin C, and  $\beta$ -carotene intake in diabetic and nondiabetic older adults. *Am J Clin Nutr* 1993;58:412-6.
- Walter RM, Uriu-Hare JY, Olin KL, et al. Copper, zinc, manganese and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991;14(11):1050-6.
- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-12.
- Godin DV, Wohaieb SA, Garnett ME; Goumeniouk AD. Antioxidant enzyme alterations in experimental and clinical diabetes. *Mol and Cell Biochem* 1988;84:223-31.
- Marklund SL, Hagglöf B. Plasma EC-superoxide dismutase activity in insulin-dependent diabetic children. *Clin Chim Acta* 1984;142:299-305.
- Hagglöf B, Marklund SL, Holmgren G. CuZn superoxide dismutase, Mn superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in lymphocytes and erythrocytes in insulin-dependent diabetic children. *Acta Endocrinol* 1983;102:235-9.
- Pitkanen OM, Martin JM, Hallman M, Akerblom HK, Sariola H, Andersson SM. Free radical activity during development of insulin-dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Sci* 1992;50:335-9.
- Mendola J, Wright JR, Lacy PE. Oxygen free-radical scavengers and immune destruction of murine islets in allograft rejection and multiple low-dose streptozocin-induced insulinitis. *Diabetes* 1989;38:379-85.
- Packer L. The role of anti-oxidative treatment in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:121-3.
- Jain SK, McVie R, Duett J, Herbst JJ. Erythrocyte membran lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes* 1989;38:1539-43.
- Cother A, Rumley A, Rumley AG. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes* 1992;41:909-13.
- Gallau G, Ruelland A, Legras B, Maugendre D, Allanic H, Cloarec L. Plasma malondialdehyde in type 1 and type 2 diabetic patients. *Clin Chim Acta* 1993;214:227-34.
- Uzel N, Sivas A, Uysal M, Oz H. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1987;19:89-90.
- Strange RC, Jones P, Bicknell J, Scarpello J. Expression of CuZn superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes from diabetic and non-diabetic subjects. *Clin Chim Acta* 1992;207:261-3.
- Arai K, Lizuka S, Tada Y, Oikawa K, Taniguchi N. Increase in the glycosylated form of erythrocyte Cu-Zn-superoxide dismutase in diabetes and close association of the nonenzymatic glycosylation with the enzyme activity. *Biochim Biophys Acta* 1987;924:292-6.
- Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Donzella C, Dipalog., Lefebvre PJ. Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes. *Diabetes Care* 1991;14(1):68-72.
- Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. *Biochem J* 1988;256:205-12.
- Hiramatsu K, Arimori S. Increased superoxide production by mononuclear cells of patients with hypertriglyceridemia and diabetes. *Diabetes* 1988;37:832-7.
- Urano S, Hoshi-Hashizume M, Tochigi N, Matsua M, Shiraki M. Vitamin E and susceptibility of erythrocytes and reconstituted liposomes to oxidative stress in aged diabetics. *Lipids*. 1991;26(1):58-61.
- Selvam R, Anuradha CV. Lipid peroxidation and antiperoxidative enzyme changes in erythrocytes in diabetes mellitus Indian J Biochem Biophys 1988;25:268-72.
- Jain SK, Levine SN, Duett J, Hollier B. Elevated lipid peroxidation levels in red blood cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *Metabolism* 1990;39(9): 971-5.
- Thornton GF. Infections and diabetes. *Med Clin N Amer* 1971;55:931-8.
- Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974;23:9-15.
- Roserberg CS. Wound healing in the patient with diabetes mellitus. *Nursing Clin North Amer* 1990;25:247-61.
- Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD. Further characterization

- of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978;27:889-94.
27. Markert M, Cech P, Frei J. Oxygen metabolism of phagocytosing human polymorphonuclear leucocytes in diabetes mellitus. *Blut* 1984;49:447-55.
28. Hill HR, Sauls HS, Dettloff JL, Quie PG. Impaired leukotactic responsiveness in patients with juvenile diabetes mellitus. *Clin Immun Immunopathol* 1974;2:395-403.
29. Forslid J, Björkstén B, Hagersten K, Hed J. Erythrocyte-mediated scavenging of reactive oxygen metabolites generated by human polymorpho-nuclear leukocytes during phagocytosis. *Inflammation* 1989;13:543-51.
30. Kalak S. Tip II Diabetes Mellitus'lu hastalarda lökosit zarı lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Konya, 1995.
31. Shah SV, Wallin JD, Eilen SD. Chemiluminescence and superoxide anion production by leukocytes from diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:402-9.
32. Bagdade JD, Nielson KL, Bulger RJ. Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly controlled diabetic patients. *Am J Med Scien* 1972;263:451-6.