

## Diabetes mellitus'ta serbest radikallerin rolü

Ruhi TÜRKMEN✉, Mehmet ÖZDEMİR

Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

### ÖZET

Diabetes mellitus (DM); yaşam boyu süren, sürekli izlem ve sağaltım gerektiren, akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltan, morbiditesi, mortalitesi ve topluma ekonomik yükü yüksek, kronik metabolik bir hastalıktır. Serbest radikaller, DM'nin ve komplikasyonlarının patogenezinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle DM'nin patogenezinin aydınlatılması önem taşımaktadır. Bu derlemede serbest radikallerin DM'deki rolü incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, diyabetik komplikasyonlar, serbest radikaller

...

### The role of free radicals in Diabetes mellitus

### SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease which lasts for whole life, requiring continuous follow-up and therapy. With its acute and chronic complications, it decreases patient's lifespan and quality, causes a high morbidity and mortality rate and is a huge economic burden. Free radicals play a crucial role in the pathogenesis of DM and its complications. Therefore clarifying its pathogenesis has a great value. In this review, the role of free radicals in DM is discussed.

**Key Words:** Diabetes mellitus, diabetic complications, free radicals

✉ Ruhi TÜRKMEN Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar TÜRKİYE  
Tel: 0(272) 228 13 12-193 • Fax: 0(272) 228 13 49 • E-mail: ruhiturkmen@aku.edu.tr

## GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM); insülinin salgılanması ya da insülinin etkisindeki tam veya kısmi yetersizlikle ilişkili olarak ortaya çıkan kronik hiperglisemi; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ile bu bozuklukları takiben ileri dönemde ortaya çıkan çeşitli komplikasyonlarla (anjyopati, kardiyomiyopati, nöropati, nefropati ve retinopati gibi) karakterize bir hastalıktır.<sup>1</sup>

DM tüm dünyada 290 milyondan fazla insanı etkilemektedir ve bu sayının 2030 yılında 366 milyona yükseleceği öngörülmektedir. Türkiye'de ise 6 milyondan fazla DM hastası bulunduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde DM'in boyutları gittikçe büyümekte ve tüm dünyada DM hızla artış göstermektedir. Bunun en önemli nedenleri hareketsiz yaşam, otomobil, televizyon ve bilgisayar başında geçirilen saatler, egzersizin azalması, stres ve beslenme tarzındaki olumsuzluklardır.<sup>2,3</sup>

DM insanların yanı sıra hayvanları da etkileyen endokrin bir hastalıktır. Kedi ve köpeklerde daha sık olmakla birlikte sığır, at, koyun ve domuzlarda da nadiren görülür.<sup>4</sup> DM daha çok 5-12 yaş arasındaki köpeklerde görülmekle birlikte<sup>5</sup> yavru köpeklerde de nadiren görülmektedir.<sup>6</sup> Kedilerde ise 6 yaş ve üzeri yaşlarda özellikle de 9-13 yaşları arasında DM'nin görülme sıklığı fazladır.<sup>7</sup>

Nedenlerine göre birçok DM tipi olmakla birlikte DM başlıca Tip 1 ve Tip 2 DM olmak üzere iki kategoride incelenmektedir. Tip 1 DM, insülin üreten pankreastaki beta hücrelerinin çeşitli sebeplere bağlı olarak otoimmün veya otoimmün dışı

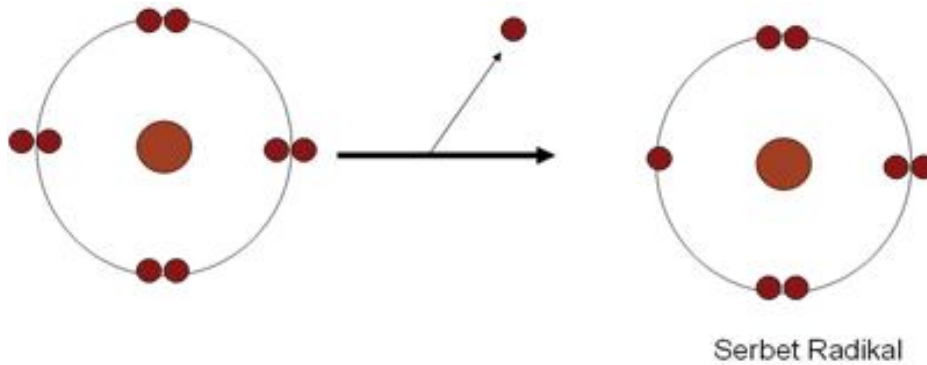
mekanizmalarla yıkımlanması sonucu meydana gelirken Tip 2 DM göreceli insülin yetersizliğine yol açan beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu sendromudur. Bu duruma genellikle insülin direnci de eşlik eder.<sup>8</sup> Köpeklerde Tip 1 DM yaygın iken kedilerde daha çok Tip 2 DM görünür.<sup>9</sup>

DM'nin oluşumundaki temel neden insülin yetersizliği veya insülinin etkili olamamasıdır. Hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştıran diğer etmenler ise kalıtım, şişmanlık, gebelik ve sık doğum, uzun süre ilaç kullanımı (diüretik, kortikosteroid vs.), enfeksiyonlar, psikolojik ya da fiziksel travmalar ve bazı pankreas hastalıklarıdır (pankreatit, pankreas tümörü).<sup>10</sup>

Serbest radikaller nedeniyle oluşan oksidatif stres, DM'de gözlenen komplikasyonların patogeneğinde önemli role sahiptir.<sup>11</sup>

### Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller; negatif yüklü elektron sayısının çekirdekdeki pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı moleküllerdir. Temel kimyasal özellikleri dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içermeleridir (Şekil 1). Eksik elektronlu olan bu moleküller, bulabilecekleri herhangi bir molekül ile iletişime girer ve bu molekülden ya bir elektron alır veya ona bir elektron verirler. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine girip onların yapısını bozan bu moleküllere "serbest radikaller", "oksidan moleküller" veya en doğru adlandırma ile "reaktif oksijen partikülleri" ya da "serbest oksijen radikalleri" (SOR) denilmektedir.<sup>12</sup>



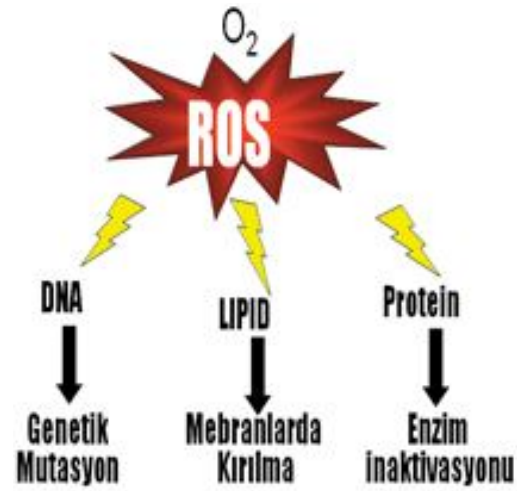
Şekil 1. Serbest radikal

Çok kısa ömürlü olmalarına karşın, radikal olmayan maddeler ile reaksiyona girip onları da radikal yapmaları ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatıp, birçok radikal oluşturmalarından dolayı oldukça tehlikelidirler. Serbest radikaller, ortaklanmamış elektronunun belirtilmesi amacıyla üst kısımlarına yazılan bir nokta (X•) ile gösterilirler.<sup>13</sup> Tablo 1'de sık karşılaşılan radikaller, simgeler ve özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Sık karşılaşılan radikaller, simgeler ve kimlikleri<sup>14</sup>

Radikal	Simge	Tanımlama
Hidrojen	H•	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	O <sub>2</sub> •-	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil radikali	OH•	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti
Hidrojen peroksit	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Singlet oksijen	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Perhidroksi radikal	HO <sub>2</sub> •	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır
Peroksil radikal	ROO•	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipidlere lokalize olur
Triklorometil	CCl <sub>3</sub>	CCl <sub>4</sub> metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikal
Thyl radikali	RS•	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	RO•	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrojen oksit	NO	L-arjinin amino asitinden in vivo üretilir
Nitrojen dioksit	NO <sub>2</sub>	NO'nin oksijen ile reaksiyonundan üretilir

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli bir düzeyin üzerine çıkar veya antioksidanlar yetersiz olup denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (Şekil 2). Bu zararlı etkilerin bütünü **oksidatif stres** olarak adlandırılır.<sup>15</sup>



**Şekil 2.** Reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkileri

### Serbest Radikallerin Kaynakları

Hücrede normal metabolik yollarda enzimatik reaksiyonlarda ara ürünler olarak devamlı şekilde serbest radikaller oluşabildiği gibi bazı yabancı zehirli maddeler tarafından da serbest radikal üretimi artırılabilir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hücredeki serbest oksijen radikali (SOR) kaynakları<sup>16</sup>

<b>Endojen Kaynaklar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normal Biyolojik İşlemler <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mitokondriyal elektron transport zinciri</li> <li>- Katabolik ve anabolik işlemler</li> </ul> </li> <li>Aktive fagositler (Nötrofiller, monosit ve makrofajlar, eozinofiller, endotelial hücreler)</li> <li>İskemi-reperfüzyon hasarı</li> <li>Araşidonik asit kaskadının aktivasyonu</li> <li>Sitokrom P-450, KO ve NADPH oksidaz enzimleri</li> <li>Nötrofillerde oluşan oksijen metabolitleri</li> <li>Peroksizomlar ve lizozomlardaki metabolik olaylar</li> <li>Stres</li> <li>Yaşlanma Süreci</li> <li>Organizmadaki serbest demir ve bakır gibi minerallerin fazlalığı</li> </ul>
<b>Eksojen Kaynaklar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İlaç oksidasyonları</li> <li>İyonize radyasyon</li> <li>Güneş ışığı</li> <li>X- ışınları</li> <li>UV- ışınları</li> <li>Isı şoku</li> <li>Glutasyonu okside eden maddeler</li> <li>Ortam havası</li> <li>Sigara dumanı</li> <li>Ozon</li> <li>Kükürtdioksit</li> <li>Egzos gazları</li> </ul>

### DM ve Serbest Radikal İlişkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalar; oksidatif stresin DM, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörolojik bozukluklar, romatoid artrit, hipertansiyon, ateroskleroz, iske mi/reperfüzyon ve yaşlanma dahil birçok hastalığın patogene zinde rol aldığını göstermektedir.<sup>17-20</sup> Oksidatif stresin, artmış serbest radikaller ve bozulmuş antioksidan savunmalardan dolayı DM'nin gelişimi ve ilerleyişinde ve DM'nin komplikasyonlarında anahtar bir rol oynadığı kabul edilir.<sup>21</sup>

DM ve DM komplikasyonlarının reaktif oksijen türleri (ROT) ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, farklı mekanizmalar sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini artırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır.<sup>22</sup> Reaktif nitrojen türlerinin de (RNT) DM'deki nitrosatif stresten sorumlu olduğu belirtilmiştir. RNT'lerden biri olan nitrik oksit radikali (NO•), süperoksit ile reaksiyona girerek DM gibi birçok hastalık durumları ile ilişkili olan peroksinitritin (ONOO•) oluşumuna yol açabilir.<sup>23</sup>

Hiperglisemi ile oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğu görüşü in vivo çalışmalar ile de desteklenmiştir.<sup>24</sup> Deneysel hayvan çalışmalarında DM oluşturmak için kullanılan alloksan ve streptozotosin (STZ), oksidan maddeler meydana getirerek langerhans adacıklarını seçici bir şekilde tahrip ederler. Hücre tarafından yeterli miktarda tutulan alloksan, askorbat ve tiyollerle reaksiyona girerek onların antioksidan etkilerini engeller ve oksidanların üretimi ile  $\beta$  hücre hasarına neden olur. STZ'nin etki mekanizması ise daha az anlaşılmıştır. Ancak STZ'nin uygun olmayan NO cevapları meydana getirdiği, NO cevabının neden olduğu adacık hücre yıkımının artmasının DM'yi başlattığı düşünülmektedir.<sup>25</sup>

### Diyabetik Komplikasyonlar ve Patogenezi

Diyabetik komplikasyonlar akut ve kronik dönemlerde zamana bağlı olarak değişmekte ve ölümlerle sonuçlanabilecek olgulara neden olabilmektedir. Tablo 3'de DM'nin yol açtığı komplikasyonlar özetlenmiştir.

**Tablo 3.** DM'nin başlıca komplikasyonları<sup>26</sup>

<b>Akut Komplikasyonlar</b>	Hiperglisemi ve ketoasidoz <ul style="list-style-type: none"> <li>• dehidratasyon</li> <li>• non-ketotik hiperozmolar koma</li> </ul> Hipoglisemi koması Laktik asidoz ve koması
<b>Subakut Komplikasyonlar</b>	Eklem aktivitesinde kısıtlama Osteopeni Katarakt Büyüme Geriliği Dislipidemi
<b>Kronik Komplikasyonlar</b>	Mikrovasküler komplikasyonlar <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinopati</li> <li>• Nöropati</li> <li>• Nefropati</li> </ul> Makrovasküler Komplikasyonlar <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koroner arter hastalıkları</li> <li>• Serebrovasküler hastalıklar</li> <li>• Periferik vasküler hastalıklar</li> </ul> Kardiyomiyopati Eretil Disfonksiyonlar

DM'li hastalarda mortalitenin en önemli sebeplerinden biri yaşam kalitesini düşüren kronik komplikasyonlardır. Hiperglisemi ise bu komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu en önemli risk faktörü olarak gösterilmektedir.<sup>27</sup> DM'de ileri dönem komplikasyonlarının farklılığına rağmen patogene zini açıklamak için ortak hücre sel mekanizmalar kullanılmaktadır. Hipergliseminin diyabetik komplikasyonlar üzerine etkisi birkaç ana mekanizmayla irdelenmektedir.<sup>28</sup>

- Glikozun otooksidasyonu ve süperoksit üretimi
- Poliol yolunun aktivasyonu
- Protein Kinaz C (PKC) aktivasyonu
- Heksozamin yolunun aktivasyonu
- İleri glikasyon son ürün (AGE) oluşumunun artması

## Glikozun Otoksidasyonu ve Süperoksit Üretimi

Bir geçiş elementinin varlığında glikoz, reaktif ke-toaldehitlere ve süperoksit anyonuna çevrilir. Reaksiyonlar zinciri, süperoksit radikalinin hidrojen peroksit üzerinden son derece reaktif olan hid-roksil radikali oluşturması ile sonuçlanır. Hücre içi glikoz 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 glikoz konsantrasyonu varlığında bu yolla süperoksit radikal üretimi artar. Mitokondri solunum zinciri başlıca hücre içi ROT üretim kaynağıdır. Normal solunum zinciri olayları sırasında sürekli olarak süperoksit radikali oluştuğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, DM'deki patolojilerin birçoğunun artmış mitokondriyal ROT üretimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>29</sup>

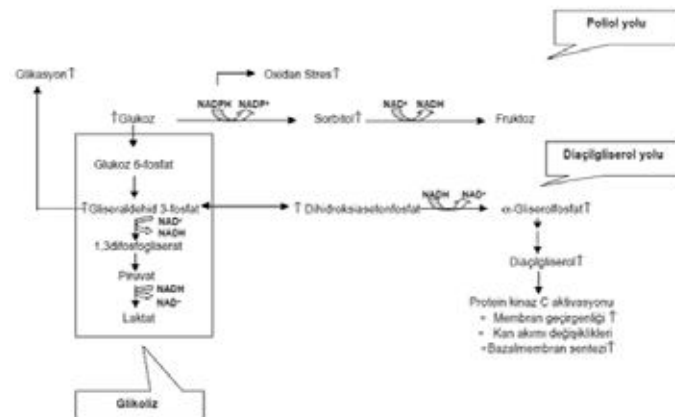
## Poliol Yolunun Aktivasyonu

Yüksek glikoz konsantrasyonu, polioliol yolu ile sorbitol üretimine neden olur. Bu yoldaki aldoz redüktaz enzim aktivitesi için NADPH kullanıldığından hücre içi NADPH tüketilir. Okside glutasyonun 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.<sup>30</sup> Redükte glutasyonun ve vazodilatasyonda görev yapan NO sentezinin azalması DM'nin vasküler komplikasyonlarının ortaya çıkışında rol oynar.<sup>31</sup> Vazodilatör mediatörlerin kaybı endonöronal kan akımının azalmasına dolayısıyla endonöronal hipoksi veya iskemiye yol açmaktadır. Bu olayın sonucunda nöronal hücre, schwann hücrelerde hasar meydana gelmektedir.<sup>32</sup>

Glikozun 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.<sup>33</sup> Sorbitolun kendisi bir doku toksini gibi hareket eder. Bu nedenle retinopati, nöropati, katarakt, nefropati ve kalp hastalığı patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>34</sup>

Anormal polioliol yolu hipotezine göre glikoz girişi için insüline ihtiyaç duymayan ve aldoz redüktaz enzimi içeren lens, periferik sinirler, böbrek glomerulleri gibi dokularda hiperglisemi sonucu hücre içi glikoz ve dolayısıyla sorbitol konsantrasyonu artar. Aşırı su tutucu özellikte olan sorbitolün bu dokularda birikmesi hücre ödemi ve hasarına neden olur. Hiperglisemide polioliol yolunun aktivasyonu NADH/NAD<sup>+</sup> oranı artmakta ve bu da enzimatik olmayan glikasyonu ve diaçilgliserol (DAG) sentezini artırmaktadır. DAG'ın artışı da protein kinaz C aktivasyonuna (PKC) yol açarak DM'deki damar patolojilerine neden olmaktadır (Şekil 3).<sup>35</sup>



Şekil 3. Polioliol ve diaçilgliserol yollarının birbirleriyle ilişkisi<sup>36</sup>

### Protein Kinaz C (PKC) Aktivasyonu

Yapılan çalışmalar ile hiperglisemi aracılığıyla PKC aktivasyonunda ve diaçil gliserol (DAG) seviyesinde aorta, retina, kalp, renal glomerül gibi çeşitli dokularda artma gözlemlendiği ve bunun vasküler komplikasyonlara eşlik ettiği anlaşılmıştır. DAG, protein kinaz C'nin aktivatörü olduğundan konsantrasyonunun artması enzimin aktivasyonuna yol açar. Hiperglisemi durumunda PKC'nin bazı izoformları aktive olmaktadır. DM'de, hipergliseminin bu mekanizmanın aşırı aktivasyonuna neden olması sonucunda mezengial matriks artışı, bazal membran kalınlaşması, kollajen sentezi artışı ve vasküler geçirgenlikte artış gerçekleşir. Bir çok diyabetik komplikasyon PKC aktivasyonundaki artışla ilgilidir. PKC aktivasyonunun, özellikle nöropati ve retinopatinin gelişmesinde önemli rolü bulunmaktadır.<sup>37</sup>

### Heksozamin Yolunun Aktivasyonu

Hücre içinde aşırı glikoz artışı, heksozaminin normal yolunda sapmalara yol açarak DM'nin birkaç komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olabilir.<sup>38</sup> Bu yolda fruktoz-6-fosfat, glikoliz ile metabolize olmaz ve glikozamin 6-fosfata dönüşür. Bu dönüşüm glutamin: fruktoz-6-fosfat amidotransferaz (GFAT) tarafından katalize edilir. Sp1 protein, damar düz kas hücrelerinde hiperglisemi ile aktive olmuş plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'i düzenlemekle görevlidir. Glikozamin 6-fosfattan oluşan N-asetil glikozamin, Sp1 proteinin kovalent modifikasyonuna yol açarak TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ve PAI-1'in transkripsiyonunu artırır.<sup>28</sup> Bu yol aynı zamanda hiperglisemi ve yağ ile indüklenmiş insülin direncinde de önemli rol oynar.<sup>39,40</sup>

Bu sonuçla; hiperglisemi aracılığıyla heksozamin yolunun aktivasyonu, diyabetik komplikasyonların patogenezeine birlikte katkıda bulunan gen ekspresyonu ve protein fonksiyonlarında değişikliklerle sonuçlanabilir.<sup>28</sup>

### Proteinlerin Glikasyonu ve İlerlemiş Glikasyon Son Ürünleri (AGE) Oluşumu

Proteinler yüksek glikoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında, glikoz 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.<sup>41</sup>

Glikoz 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 AGE meydana gelir (Şekil 4).



Şekil 4. AGE oluşumu <sup>42</sup>

AGE'ler, endotelin-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu artırarak 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 kapp 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.<sup>43</sup>

Araştırmalar AGE'lerin, reseptör aracılı mekanizma ile serbest radikal üretimini uyarmasının yanı sıra, artmış serbest radikallerin de hücre içi AGE oluşumunu artırdığını göstermektedir.<sup>44</sup>

Yapılan çalışmalarda AGE ve serbest radikallerin, 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.<sup>45</sup>



## SONUÇ

Sonuç olarak tüm dünyada hızla artmakta olan DM'nin ve komplikasyonlarının patogenezi; glikozun otooksidasyonu ve süperoksit üretimi, poliol yolunun aktivasyonu, PKC aktivasyonu, heksozamin yolunun aktivasyonu, proteinlerin glikasyonu ve AGE oluşumu gibi birçok mekanizma ileri sürülse de bunlar içinde en çok kabul göreninin artmış serbest radikaller olduğu saptanmıştır. Likopen, beta karoten,  $\alpha$ -lipoik asit, resveratrol, vitamin C ve E gibi güçlü antioksidanların DM'nin komplikasyonlarının önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. **Abou-Seif MA, Youssef AA** (2004) Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clin Chim Acta*, 346(2):161-170.
2. **Yılmaz MT** (2010) Diyabette yeni vizyon, yeni hedefler ve çözüm yolları: Diyabet 2020 platformu. *Mised*, sayı 23-24.
3. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H** (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5):1047-53.
4. **Çelik S, Bal R** (2002) Kedi ve köpeklerde diabetes mellitus: Böbrek fonksiyon bozuklukları ve idrar taşı oluşumu ile ilişkisi. *Uludag Univ J Fac Vet Med*, 21:43-48.
5. **Marmor M, Willeberg P, Glickman LT, Priester WA, Cypess RH, Hurvitz AI** (1982) Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in dogs. *Am J Vet Res*, 43:465-470.
6. **Catchpole B, Ristic JM, Fleeman LM, Davison LJ** (2005) Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks?. *Diabetologia*, 48:1948-1956.
7. **Baral R, Rand J, Catt M, Farrow H** (2003) Prevalence of feline diabetes mellitus in a feline private practice. *J Vet Int Med*, 17:433-444.
8. **Robertson RP, Harmon JS** (2006) Diabetes, glucose toxicity, and oxidative stres: A case of double jeopardy fort he pancreatic islet  $\beta$  cell. *Free Radical Biology & Medicine*, 41:177-184.
9. **Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA, Appleton DJ, Lederer R** (2004) Canine and feline diabetes mellitus: Nature or Nurture? *J Nutr*, 134:2072S-2080S.
10. **Aydın M** (2008) Ratlarda diyabetik nöropatide rol oynayan oksidatif hasarın önlenmesinde likopenin etkinliği. *Yüksek Lisans Tezi, M.K.Ü. Sağ. Bil. Enst. Hatay*.
11. **Gumieniczek A, Hopkala H, Wójtowicz Z, Nieradko M** (2001) Differences in antioxidant status in skeletal muscle tissue in experimental diabetes. *Clin Chim Acta*, 314(1-2):39-45.
12. **Fang YZ, Yang S, Wu G** (2002) Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 18(10): 872-879.
13. **Akkuş İ** (1995) Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoz Yayınları, Kuzucular Ofset Konya*, S:32-41.
14. **Dündar Y, Aslan R** (2000) Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar. *T.C. A.K.Ü. Yayın no:29. Uyum Ajans Ankara, 1. Basım. S:5*.
15. **Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J** (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39(1):44-84.
16. **Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman D** (1987) Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 107(4):526-45.
17. **Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A** (2006) Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem*, 52:601-623.
18. **Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T** (2000) Role of oxidative stres in cardiovascular diseases. *J Hypertens*, 18:655-673.
19. **Jenner P** (2003) Oxidative stres in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 53 Suppl 3:S26-36.
20. **Sayre LM, Smith MA, Perry G** (2001) Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Curr Med Chem*, 8(7):721-738.
21. **Ceriello A** (2003) New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care*, 26(5):1589-1596.
22. **Baynes JW, Thorpe SR** (1999) Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 48(1):1-9.
23. **Zou MH, Shi CM, Cohen RA** (2002) Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxid synthase by peroxynitrite. *J Clin Invest*, 109(6):817-826.

24. **Ceriello A** (1997) Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. *Diabetic Medicine*, 14:S45-S49.
25. **Wolff SP** (1993) Diabetes mellitus and free radicals. *Br Med Bull*, 49(3):642-652.
26. **Karasu Ç, Arı N** (2005) Enerji metabolizmasının regülasyonu: Pankreasın Rolü, gastroenteropankreatik hormonlar, yağ dokusu hormonları, nöropeptidler, diabetes mellitus, antidiyabetik ilaçlar, diyabet/diyabete tedavisinde yeni ajanlar ve potansiyel hedefler. *J Int Med Sci*, 1(35):1-61.
27. **Evcimen ND, King GL** (2007). The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacological Research*, 55:498-510.
28. **Brownlee M** (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414:813-820
29. **Green K., Brand MD, Murphy MP** (2004) Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes*, 53 (Suppl 1):110-118.
30. **Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB** (2003) Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol*, 17(1):24-38.
31. **Das K, Chainy GBN** (2001) Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*, 1537(1):1-13.
32. **Cameron NE, Cotter MA** (1997) Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes*, 46 (Suppl 2):31-37.
33. **Greene DA, Sima AAF, Alberts JW, Pfeifer MA** (1990) Diabetic neuropathy. In: Rifkin H, Porte D, editors. *Diabetes Mellitus Theory and Practice*, 4th edition, Elsevier, New York, 710-755.
34. **Bukan N, Sancak B, Bilgihan A, Kosova F, Bugdayci G, Altan N** (2004) The effects of the sulfonyleurea glyburide on glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase activities in the heart tissue of streptozotocin-induced diabetic rat. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 26(7):519-522.
35. **Sacks DB** (1999) Carbohydrates. In: Burtis CA., Ashwood ER, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3<sup>rd</sup> edition, Saunders, Philadelphia, 766-776.
36. **Şekeroğlu MR, Şahin H, Dülger H, Algün E** (2000) The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*, 33:669-674.
37. **Koya D, King GL** (1998) Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*, 47:859-866.
38. **Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED** (1998) High glucose induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest*, 101:160-169.
39. **Marshall S, Bacote V, Traxinger, RR** (1991) Discovery of a metabolic pathway mediating glucose induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem*, 266:4706-4712.
40. **Hawkins M, Barzilai N, Liu R, Hu M, Chen W, Rossetti L** (1997) Role of the glucosamine pathway in fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest*, 99:2173-2182.
41. **Gillery P, Monboisse JC, Maquart FX, Borel JP** (1988) Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes*, 14(1):25-30.
42. **Zieman S, Kass, DA** (2004) Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congestive Heart Failure*, 10:144-151.
43. **Heidland A, Sebekova K, Schinzel R** (2001) Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *Am J Kidney Dis*, 38 (4 Suppl 1):S100-106.
44. **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. *J Clin Invest*, 97(6):1422-1428.
45. **Way KJ, Katai N, King GL** (2001) Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet Med*, 18 (12):945-959.