

## Deneyisel Olarak Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda HbA1c, Mda, Gsh-Px Ve Sod Miktarlarının Tayini\*

Sevim ÇİFTÇİ YEGİN<sup>1</sup> Nihat MERT<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Giresun Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Giresun, Türkiye

<sup>2</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Van, Türkiye

Geliş tarihi: 14.12.2012

Kabul Tarihi: 21.01.2013

### ÖZET

İnsülin sekresyonu veya etkisinde yetmezliği ile karakterize olan ve günümüzde çok yaygın olan Diabetes Mellitus üzerinde yapılan bu çalışmada 7-8 haftalık Wistar cinsi sıçanlar kullanıldı. Rastgele seçilen 10 sıçan kontrol, 20 sıçan diyabetli grup olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Diyabetli gruba 45 mg/kg düzeyinde streptozotocin intraperitoneal uygulandı. Tüm hayvanlarda HbA1c, MDA, GSH-Px ve SOD düzeylerine bakıldı. HbA1c diyabetli grupta  $P < 0.001$  düzeyinde artış gösterirken, MDA düzeyinde saptanan yükselme istatistiksel önem göstermemiştir ( $P > 0.05$ ). GSH-Px düzeyi diyabetli grupta azalmış ( $P < 0.05$ ), SOD miktarı ise diyabetli grupta artmıştır. Sonuç olarak, HbA1c'nin Diabetes Mellitus tanısında kullanılabilecek önemli bir parametre olduğuna ve Diabetes Mellitus'ta antioksidan enzim değişimlerinin hastalığın prognozu açısından önemli olabileceği, klinisyenlerin Diabetes Mellitus'ta bu parametrelere dikkat etmelerinin yerinde olacağı sonucuna varılmıştır.

### Anahtar Kelimeler

Diabetes Mellitus, Hemoglobin A1c, Glutatyon peroksidaz, Malon dialdehit, Rat, Süperoksit dismutaz

## Investigation on the HbA1c, MDA, GSH-Px and SOD Levels in Experimentally Diabetic Rats

### SUMMARY

Diabetes Mellitus is the results of deficiency of insulin secretion and effect was studied on Wistar rats in this research. Rats were randomly divided into 2 groups, 10 rats were healthy control and 20 rats were sick group. To develop experimental diabetes 45 mg/kg streptozotocine was administrated intraperitoneally to 20 rats in sick group. HbA1c, MDA, GSH-Px and SOD analysis were performed to blood samples of all rats. The levels HbA1c were increased significantly  $P < 0.001$  in sick group. Increased MDA levels in sick group didn't show statistically significance ( $P > 0.05$ ). GSH-Px activity was significantly decreased in sick group, SOD activity was increased but statistical significance was not detected ( $P \leq 0.05$ ). As conclusion, HbA1c was important parameters for the diagnosis at Diabetes mellitus, antioxidant enzyme activity changes could be important for the prognosis of Diabetes mellitus and clinicians must be careful and take in consideration of these changes during the treatment of their diabetic patient.

### Key Words

Diabetes Mellitus, Glutathione Peroxidase, Hemoglobin A1c, Malonaldehyde, Rat, Superoxide Dismutase

### GİRİŞ

Yaşam boyu süren, sürekli izlem ve tedavi gerektiren, akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltan diabetes mellitus; morbiditesi, mortalitesi ve topluma ekonomik yükü yüksek kronik metabolik bir hastalıktır. Diabetes mellitus, insülinin kısmen ya da tamamen eksik veya etkisiz olması ve glukozun vücutta yetersiz kullanımına bağlı hipergliseminin olduğu bir grup metabolik bozukluktur. Hedef dokularda insülin eksikliği veya etkisindeki anormallikler karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açmaktadır (Onat ve ark., 2006).

Glikozillenmiş hemoglobin olarak bilinen HbA1c, hemoglobinin glikozla oluşturduğu ve glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak miktarı değişen bir bileşiktir. HbA1c diyabetli hastalarda retrospektif olarak uzun vadeli glikoz kontrolü için gereklidir. Bu nedenle yaygın kullanımı vardır (Carl ve ark., 2003). Diabetli

hastalarda uzun vadeli glikoz düzeyinin gösterilmesinde temel index HbA1c düzeyidir (Braunwald ve ark., 2003).

GSH-Px, bir fosfolipaz tarafından membran fosfolipitlerinden ayrılan yağ asidi hidroperoksitleri ve hidrojen peroksidin her ikisi üzerine etkilidir (Cheeseman ve Slater, 1993). GSH-Px, fosfolipaz enziminin etki etmesi ile membran fosfolipitlerinden ayrılan yağ asidi hidroperoksitleri ve hidrojen peroksidin zararlı etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Bu enzimle birlikte eritrositlerin membran yapıları korunarak hemolize karşı dayanıklılığı artar. Hücre membran lipitlerinin yapısında bulunan doymamış yağ asitleri oksitlenmeden korunarak membran dayanıklılığı sağlanır (Aslan ve ark., 1995). GSH-Px, tamamlayıcı bir komponenti olan selenyumla birlikte E vitamininden sonra ikinci bir savunma hattı olarak peroksidleri membrana zarar vermeden yok eder (Mayes, 1993).

SOD, aerobik organizmaları süperoksitin zararlı etkilerine karşı korumakla görevli antioksidan etkiye sahip bir enzimdir Bu enzim kollojen dokuyu süperoksit radikalının

zararlı etkilerinden korunur. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder (Aslan ve ark., 1995). SOD, singlet oksijeni bastırma yeteneğine de sahip olduğu kaydedilmiştir (Aliakber ve ark., 1993). SOD, fizyolojik pH'da süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene mutasyonunu, spontan dismutasyondan on bin kez daha hızlı oranda katalizler (Bekerecioğlu ve ark., 1998).

Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, karbonhidrat ve DNA gibi tüm önemli bileşenlerini etkilemektedir (Jacob ve Burr, 1996). Serbest radikaller vücutta oldukça önemli miktarlarda üretilen, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan, reaktif özellik gösteren bileşiklerdir (Gutteridge, 1995). Bu reaksiyon doymamış yağ asitlerinden bir hidrojen atomunun koparılması ile başlayıp, geride kalan karbon atomunun üzerindeki paylaşılmamış elektronda devam etmektedir. Meydana gelen bu elektron konjuge dienleri meydana getirmekte, bu bileşik ise oksijenle birleşerek peroksil radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. Bu şekilde peroksidasyon başlamakta, en son olarak siklik peroksitler ve endoperoksitler meydana gelmektedir. Lipid peroksidasyonu son ürünlerinden birisi de malondialdehit (MDA)'dir. Serbest radikaller tüm bu etkiler sonucunda oto katalitik etkiyle lipidlerin okside olmasına ve membran hasarına yol açmaktadır (Stringer ve ark., 1989).

Yapılan bu çalışma ile diyabetik ve diyabetik olmayan ratlarda HbA1c, MDA, GSH-Px ve SOD miktarını belirleyerek bu parametrelerin diyabetteki önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada 30 adet 7-8 haftalık erkek Wistar cinsi rat kullanıldı. Ratların başlangıçtaki vücut ağırlıkları 180-210 g olarak belirlendi. Denekler rasgele olarak 2 gruba ayrıldı. I. grup kontrol (n=10), II. grup diyabetik grup (n=20) olarak seçildi. Ratlar dört haftalık deneme süresince 12 saat karanlık/aydınlama uygulanmış, sıcaklığı  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  olarak ayarlanmış odalarda, önlerinde sürekli olarak yem ve taze su bulunan kafeslerde barındırıldı. Diyabet oluşumu intraperitoneal yolla sodyum sitrat tamponunda çözülmüş streptozotozin (45 mg/kg) enjeksiyonuyla sağlandı (Karabay ve ark., 2006). Kontrol gruplarına da aynı zamanda pH'sı 4.5 olan tampon karışımı enjekte edildi. Uygulamadan bir hafta sonra kuyruk venlerinden alınan kan örneklerinde açlık kan glukoz değerlerine bakıldı. Açlık kan glukoz düzeyi 210 mg/dl'den yüksek

olan hasta grubundaki deneklerin diyabetik olduklarına karar verildi.

Eter anestezisi altında, ratların kalbinden EDTA'lı tüplere, kan örnekleri alındı. HbA1c ve MDA miktarı tayinleri tüm kanda aynı gün yapıldı. GSH-Px ve SOD aktivitesinin ölçümü elde edilen eritrosit paketinde yapıldı.

### Hemoglobin A1c tayini

% HbA1c düzeyleri Roche (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany) firmasının ticari kiti kullanılarak HITACHI-911 otoanalizörü ile tayin edildi. Kullanılan yöntem immunotürbidimetrik olup (Tina-quant), spesifik olarak sonuçlar elde edilmektedir. Bu yöntem ile % HbA1c düzeyi 4.8-6.0 normal kabul edilmekte ve 6.0'dan yukarısı patolojik olarak değerlendirilmektedir (Fairbanks ve Klee, 1994).

### Lipit peroksidasyonu (MDA) tayini

Yağ asitlerinin, serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehid, tiobarbitirik asit ile renkli forma girmesi ile ölçülür (Gutteridge, 1995).

### GSH-Px enzim tayini

GSH-Px, formülde görülen kumen hidroperoksit ile GSH'ı okside eden reaksiyonu katalizler. Ortamda GR ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH) var ise yükseltgenmiş glutatyon (GSSG), NADPH'ın NADP'ye oksidasyonu ile GSH'a indirgenir (Flohe ve Gunzler, 1984).

### SOD enzim tayini

SOD'un rolü, oksidatif enerji basamağında üretilen toksik süperoksit radikalının ( $\text{O}_2^-$ ) hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve moleküler oksijene ( $\text{O}_2$ ) dismutasyonunu hızlandırmaktır. Bu metotla aşağıdaki formülde görüldüğü gibi ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak süperoksit radikali, 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride (I.N.T.) ile kırmızı boya formuna dönüşür. SOD aktivitesi, bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçüldü (Flohe ve Otting, 1984).

## BULGULAR

Streptozotozin ile oluşturulmuş deneysel diyabetik ratlarda yapılan kan analizlerinde HbA1c, MDA, GSH-Px ve SOD düzeyleri saptandı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Sağlıklı ve diyabetik ratlarda HbA1c, MDA, GSH-Px, SOD düzeyleri

**Table 1.** Levels of HbA1c, MDA, GSH-Px, SOD in diabetic and healthy

Parametre	n	Kontrol	n	Hasta	P
		$\bar{X} \pm \text{SEM}$		$\bar{X} \pm \text{SEM}$	
HbA1c (%)	10	1.40 $\pm$ 0.04	20	1.90 $\pm$ 0.07	< 0.001
MDA(nmol/ml)	10	0.90 $\pm$ 0.19	20	1.11 $\pm$ 0.11	
GSH-Px (U/ml)	10	1835.50 $\pm$ 204.93	20	1379.86 $\pm$ 129.71	< 0.06
SOD (U/ml)	10	1760.15 $\pm$ 205.80	20	1964.18 $\pm$ 60.50	

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Yapılan birçok çalışma, insan hemoglobinin glikolize A1c fraksiyonunun yapısı ve özelliklerine ışık tutmuştur. HbA1c diyabetlilerde, kronik hiperglisemi sonucu artar ve glikozun kan seviyesi ve üriner atılımı ile yakın ilişkidedir. Diyabetliler kontrole alındığında HbA1c tayinleri genellikle

bilinen diyabetlilerde kan şekerinin uzun süreli regülasyonunun derecesini ölçmek açısından değerli bulunmuştur (Bunn, 1981).

Glikozun organizmaya alınması sonucu artan plazma glikoz düzeylerine insülin cevabında azalma olmaktadır. HbA1c değerleri kandaki ortalama glukoz düzeylerinin bir

göstergesidir (Kaneto ve ark., 1999). Cengiz ve Cengiz (2000), yapmış oldukları çalışmalarında, diyabette proteinlerin nonenzimatik glikasyonu ve serbest radikal üretiminin arttığını, diyabetik hastalarda doku hasarının proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonundan dolayı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca antioksidan vitaminler insülin salgılanmasının regülasyonunda önemli bir role sahip olduğunu, doğal bir antioksidan olan GSH ve antioksidan vitaminler diyabetin komplikasyonlarından olan serbest radikal oluşumunu engelleyebildiğini vurgulamışlardır.

Halifeoğlu ve ark. (2005), kan glikoz düzeylerinin yüksek seyretmesine bağlı olarak lipid peroksidasyonun oluşması raporlarına dayanarak yaptıkları çalışmada, 30 tip 2 diyabetik hastadan sağlanan örneklerde serum açlık kan glikoz, MDA, HDL-LDL kolesterol düzeyleri, antioksidan vitaminler, eritrositte HbA1c, SOD, katalaz ve GSH-Px enzim aktivelerini tespit etmişlerdir. Tedavi sonrası dönemde kan glikoz düzeyindeki düşüğe paralel olarak HbA1c ve MDA' da anlamlı bir azalma görülürken, SOD' da anlamlı bir artış ve GSH-Px' de önemli bir değişiklik saptanmadığı tespit edilmiştir.

Tip 1 diyabetik olgularda erken (0-2 ay) ve geç dönemde (18 ay) antioksidan statü parametrelerini prospektif şekilde araştırmak amacı ile yapılan bu çalışmada (Güzel ve ark., 2001), bulguların geç dönem diyabetiklerde Cu-Zn SOD, GSH ve C vitamini değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğunu, GSH-Px ve vitamin E düzeylerinin ise yüksek olduğunu göstermektedir. Kontrol grubuna göre, erken dönem (0-2 ay) diyabetiklerde GSH ( $p<0.001$ ), Cu-Zn SOD ( $p<0.05$ ), C vitamini ( $p<0.001$ ) değerleri anlamlı derecede yüksek, GSH-Px ( $p<0.001$ ) aktivitesi ise anlamlı derecede düşük; geç dönem (18 ay) diyabetiklerde ise GSH-Px ( $p<0.05$ ) aktivitesi anlamlı derecede yüksek, Cu-Zn SOD aktivitesi ise düşük ( $p<0.001$ ) saptandı.

Kesavulu ve ark., (2000), insanlarda tip 2 Diabetes Mellitus da lipid peroksidasyonu ve antioksidant enzim düzeylerini incelemek için yapılan bir çalışmada, bütün diyabetlilerde HbA1c düzeyi kontrol grubuna göre  $P\leq 0,001$  düzeyinde önemli bulunmuş, GSH-Px aktivitesi diyabetlilerde azalmış ( $P\leq 0,01$ ), SOD aktivitesinde önemli değişim görülmemiştir. GSH-Px ve SOD düzeylerinde saptanan bu değişimlerin tip 2 diyabetli hastalarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişmesine yardım edebileceğini öne sürmüşlerdir. İncelenen parametrelerdeki değişimin sunulan bu çalışmadaki (Tablo 1) sonuçlar ile uyum içinde olduğu görülmektedir.

Soliman yaptığı çalışmada hipergliseminin oksidatif stresi artırdığına işaret ederek, şekillenen antioksidan tükenmesinin diyabetik komplikasyonların oluşumunda risk faktörü olarak değerlendirilmesine dikkat çekmiştir. İncelenen 80 diyabetli kişi MDA aktivitesinde artış, glutatyon düzeyinde azalma saptanmıştır. Bu profilin diyabetik komplikasyonların başlangıç ve gelişmesinde önemli olduğu, ayrıca hastalarda plazma oksidant ve antioksidant sistem arasında bir imbalans, dengesizlik bulunduğu kanaatine varmıştır. Yine bu araştırma ile çalışma sonuçlarının paralellik gösterdiği diyabetlilerde lipid peroksidasyonun artıp, antioksidant sistemde azalma olduğu desteklenmektedir (Soliman, 2008).

Palanduz ve ark. (2001)' nin tip 2 diyabetlilerde yaptığı çalışmalarda 30 diyabetli ve 20 sağlıklı kişinin antioksidant düzeyleri incelenmiş, diyabetlilerde plazma SOD aktivitesinde artma, GSH-Px enzim aktivitesinde ise azalma saptamışlardır. Araştırmacılar, Soliman (2008), tarafından ileri sürülen fikre destek olarak oksidan antioksidant sistemin dengesiz olduğu, antioksidan

düzeylerinin saptanmasının diyabetik komplikasyonları önlemek için yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Görüldüğü gibi tip 2 diyabette MDA, SOD ve GSH-Px prognoz ve komplikasyon için önemli olmakta bu saptanan sonuçlar sunulan çalışmadaki (Tablo 1) bulguları desteklemektedir.

Abou-Seif ve Youssef (2004), diyabetli kişilerde biyokimyasal değişimleri değerlendirmişler, MDA, SOD ve GSH gibi birçok parametreleri ölçmüşlerdir. SOD aktivitesinde azalma, MDA düzeyinde ve GSH miktarında ise çok azalma saptamış, oksidatif stresin Diabetes Mellitus da önemli olduğuna dikkat çekmişlerdir. Araştırmacıların sonuçları ile sunulan çalışmadaki SOD aktivite değerleri farklı bulunmuş ama MDA ve GSH düzey değişimleri uyum göstermiştir.

Martin-Gallán ve ark. (2005), diyabetli çocuklarda lipid peroksidasyonu ve antioksidant durumu incelemişler, bunların birçok hastalıkta olduğu gibi diyabette de patogenezi progresyon ve hücre disfonksiyonu ile bağlantılı olabileceğini belirtmişlerdir. Diyabetlilerde plazma ve eritrosit MDA düzeyinde önemli artışı olduğuna, sistemik peroksidatif hasarın yetersiz savunma mekanizmaları ile ilişkili olduğuna dikkat çekmişlerdir.

Diyabetik olanlarda antioksidant koruma defekleri ve reaktif oksijen türlerinin üretilmesi komplikasyonlarının etiolojisinde önemli yer tutar. SOD ve GSH-Px aktivite azalmaları, GSH düzeyinde azalma ve GSSG düzeyindeki artışlar diyabetlilerde ve diyabetli hayvan dokularında gözlenmiştir (Abou-Seif ve Youssef, 2001). Lipid peroksidasyon ürünlerindeki artışta oksijenden türemiş serbest radikal stresinin bir sonucudur ve hastalığın patogeneziinde rol oynar (Velasquez ve ark., 1991).

Matteucci ve Giampietro (2000), Tip 1 diyabette oksidatif stresin önemini vurgulayan çalışmalarında yüksek HbA1 düzeyine işaret ederek plazma MDA düzeyinde artışa işaret etmişlerdir. Plazma MDA seviyesinin kan glukozu, kreatinin, fibrinojen ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç olarak HbA1c'nin Diabetes Mellitusun tanısında önemle kullanılabilir bir parametre olarak değerlendirilebileceği, lipid peroksidasyon ürünlerinin antioksidan enzimlerin diyabetin komplikasyon ve prognozunda önemli olduğundan hareket ederek klinik hekimlerin bu parametreleri dikkate almalarının yerinde olacağı, diyabette bozulmuş oksidant, antioksidant dengesinin düzeltilmesinin çinko ve bakır gibi (SOD için) düzeylerinin takibinde yarar olduğu vurgulanabilir.

## KAYNAKLAR

- Abou-Seif MA, Youssef AA (2004). Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clin Chim Acta*, 346 (2), 161-70.
- Abou-Seif MAM, Youssef H (2001). Oxidative stress and male IGF-1, gonadotropin and related hormones in diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*, 39(7), 618-623.
- Aliakber S, Brown PR and Bidwell DE (1993). Human erythrocyte superoxide dismutase in adults, neonates and chromosomally abnormal fetuses. *Clin Biochem*, 26, 109-113.
- Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayiroğlu F (1995). Serbest radikal türlerin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. *Sağ Bil Derg*, 2, 137-142.
- Bekerecioğlu M, Uğraş S, Dilek ON (1998). Serbest Radikaller. *Sendrom*, 10 (3), 85-94.
- Braunwald ER, Fauci A, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (2003). Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th Ed., McGraw-Hill, p: 2019-2025, New York.
- Bunn HF (1981). Nonenzymatic glycosylation of protein, relevance of diabetes. *Am J Med*, 70, 325-330.
- Carl A, Burtis R, Edward R, Ashwood MD (2003). Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd Ed., WB Saunders, p:790-796, Philadelphia.

- Cengiz M, Cengiz S (2000).** Tip II diyabetli hastalarda C vitamini uygulamasının eritrosit glutatyon ve HbA1c düzeyleri üzerine etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Derg I*, 31(4), 211-215.
- Cheeseman KH, Slater TF (1993).** An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 49(3), 481-493.
- Fairbanks VF, Klee GG (1994)** Biochemical Aspects of Hematology. Second edition, WB Saunders Company, p:1974-2072, Philadelphia.
- Flohe L, Gunzler WA (1984).** Assays of glutathione peroxidase, in: *Methods in Enzymology*, L Packer (ed), 105: p:114-115, New York.
- Flohe L, Otting F (1984).** Superoxide dismutase assays, in: *Methods in Enzymology*, Packer L (ed), 105: 93-104, New York.
- Gutteridge JM (1995).** Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*, 41:(12), 1819-1828.
- Güzel S, Seven A, Civelek S, Salman S, Satman İ, Burçak G (2001).** Tip I diyabetiklerin erken ve geç döneminde antioksidan statü. *Cerrahpaşa Tıp Derg*, 32 (4), 243-248.
- Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S (2005).** Tip II diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidant ve antioksidant I. *Fırat Tıp Dergisi*, Cilt 10, Sayı 3, 117-122.
- Jacob RA, Burr BJ (1996).** Oxidative damage and defence. *Am J Clin Nut*, 63, 985-990.
- Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y, Hanafusa T, Matsuzawa Y, Yamasaki Y, Hori M (1999).** Beneficial effects of antioksidant in diabetes, possible protection of pancreatic beta-cell against glucose toxicity. *Diabetes*, 48, 2398-2406.
- Karabay G, Zağyapan R, Take G (2006).** Streptozotosinle oluşturulan diabetin sıçan periferik sinirleri üzerine etkisinin elektron mikroskopik incelenmesi. *UÜ Tıp Fak Derg*, 32 (3), 77-81.
- Kesavulu MM, Giri R, Kameswara Rao B, Apparao C (2000).** Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes Metab*, 26(5), 387-392.
- Martin-Gallán P, Carrascosa A, Gussinye M, Dominguez C (2005).** Estimation of Lipoperoxidative Damage and Antioxidant Status in Diabetic Children: Relationship with Individual Antioxidant. *Free Radic Res*, 39(9), 933-942.
- Matteucci E, Giampietro O (2000).** Oxidative Stress in Families of Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 23(8), 1182-1186.
- Mayes PA (1993).** Lipids of physiologic significance, in: *Harper's Biochemistry*, Lange Medical Publication, p:142-153, 588-598, London.
- Onat T, Emerk K, Sözmen YE (2006).** İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, 2. Basım, Ankara.
- Palanduz S, Ademoğlu E, Gökkuşu C, Tamer S (2001).** Plasma antioxidants and type 2 diabetes mellitus. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 109(5-6), 309-318.
- Soliman GZ (2008).** Blood lipid peroxidation superoxide dismutase, malonaldehyde, glutathione levels in egyptian type 2 diabetic patients. *Singapore Med J*, 49(2), 129-36.
- Stringer MD, Gorog PG, Freeman A, Kaskar VV (1989).** Lipid peroxides and athero- sclerosis. *BMJ*, 298, 281-284.
- Velazquez E, Winocour PH, Kesteven P, Alberti KG, Laker MF (1991).** Relation of lipid peroxidase to macrovascular disease in type 2 diabetes. *Diabet Med*, 8, 752-758.