

Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü

Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU

Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Zonguldak

ÖZET

Diyabete bağlı komplikasyonlarının oluşmasında oksidatif stres önemli role sahiptir. Diyabetli hastalarda mevcut hiperglisemi serbest radikal oluşumunu artırır; endojen antioksidanlar toksik reaktif oksijen türlerini dengelemek için yeterli olmaz ve buna bağlı olarak oksidatif strese artış meydana gelir. Antioksidan savunma mekanizmaları hem enzimatik hem de enzimatik olmayan yollar içerir. Başlıca antioksidanlar A, C ve E vitaminleri, glutatyon ve enzimatik olarak da süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazdır. Burada diyabette oksidatif stresin yanısıra antioksidan savunma mekanizmalarının öneminden ve *in vivo* olarak olası terapötik etkilerinden sözedilecektir.

Anahtar Sözcükler: Oksidatif stres, Antioksidanlar, Diabetes mellitus, Reaktif oksijen türleri, Serbest radikaller

The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Oxidative stress has a crucial role in the development of diabetic complications. Hyperglycemia in diabetic patients enhances free radical formation. This causes an insufficient amount of endogenous antioxidants to balance toxic reactive species which then results high amount of oxidative stress. Antioxidant defense mechanisms may have both enzymatic and non enzymatic pathways. Non-enzymatic antioxidants are Vitamin A, C, E and glutathione and the enzymatic antioxidants are superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase. This review will discuss the oxidative stress as well as the importance of antioxidants in diabetes mellitus.

Key Words: Oxidative stress, Antioxidants, Diabetes mellitus, Reactive oxygen species, Free radicals

GİRİŞ

Diyabet dünyada en fazla hasar ve ölüme neden olan hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre 2014 te 20-79 yaş arasındaki yetişkinlerin % 8,2'si (387 milyon kişi) diyabet hastasıdır ve bu sayının 2035 te 592 milyonu geçmesi beklenmektedir (1). Açlık kan şekerinin yükselmesi (>126 mg/dl, HbA1c>% 6,5 mg) diyabet varlığını gösterir. İnsülin üretimi ya da fonksiyonlarında hasar oluşması sonucunda karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması fonksiyonlarının yetersiz kalması ile uzun süreli sağlık sorunlarının ortaya çıkması sonucunda diabetes mellitus oluşur (2). Diyabet hastalarında hipergliseminin kontrol edilememesi sonucunda gözlerde diyabetik retinopati, böbreklerde diyabetik nefropati, sinirlerde diyabetik

nöropati, kalpte miyokardiyal enfarktüs ve damarlarda ateroskleroz oluşabilmektedir (3).

Reaktif Oksijen Türleri

Yaşamın sürdürülmesi için moleküler oksijen gereklidir. Vücut tarafından tüketilen oksijenin % 1-3 ü ROT (Reaktif Oksijen Türleri) ne dönüşür. ROT oluşumu toksik olabilir (4). İnsanlar pek çok karsinogene maruz kalsa da en belirgin olanları oksijen ve nitrojen kaynaklı ROT ve RNT (Reaktif Nitrojen Türleri) olarak bilinen reaktif türlerdir. İnsan vücudunda ROT ve RNT oluşumu çeşitli makromoleküllerde özellikle de plazma membranında oksidatif hasar oluşturur. Bunun sonucunda da kanser, koroner vasküler hastalık, diyabet gibi oksidatif stres aracılı fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar (5).

ROT fizyolojik şartlar altında oluşur. Fagositozda, nötrofil fonksiyonlarında, makrofajlar ve immun sistemin diğer hücrelerinde sinyal molekülleri ve savunma mekanizması olarak görev yaparlar (6). ROT, doğal bağışıklık cevabı sırasında olgun myeloid hücreler tarafından oluşan heterojen moleküllerdir ve normal hücrelerarası sinyalleşmede etkilidirler. Fagositler aktive olduklarında bakterileri öldürecek kadar yüksek oranda ROT üretirler (7). Diğer taraftan, fazladan ROT üretimi oksidatif strese, hücre fonksiyon kaybına ve sonuç olarak da apoptoz veya nekroza neden olur (6). ROT bir kez oluştuğundan sonra, maruz kalan hücre ve dokuların oksidatif hasara daha duyarlı olan kısımlarıyla (hücre membranlarındaki lipidler, DNA daki nükleotidler, proteinlerdeki sülfidril grupları ve ribonükleoproteinlerdeki çapraz bağlama kısımlarıyla) reaksiyona girerek hücre yapısı ve fonksiyonlarında değişime yol açarlar.

Normal ve sağlıklı hücrelerde ROT düzeyleri enzimatik ve nonenzimatik antioksidanların koruyucu etkileri tarafından sıkı kontrol altındadır. Ancak, diyabette, ROT nin artan hücresel düzeyleri diyabetin başlıca komplikasyonu olan hiperglisemi oluşumuyla indüklenir (8). Diyabet veya insülin resistansı durumunda yüksek oksidatif glukoz metabolizması süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) nin mitokondride üretimini artırır ve daha sonra hidroksil radikali (OH^{\cdot}) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) e dönüşmesine neden olur (9). Glukozun yanısıra serbest yağ asitlerinin mitokondri üzerindeki etkisi ROT oluşumunu artırır (10). Ayrıca diyabette mitokondri iç membranını bozan proteinlerin salınım ve aktivitesindeki artış, süperoksit oluşumunun artmasına neden olur (11). Serbest radikallerden süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali (OH^{\cdot}), nitrik oksit radikali (NO^{\cdot}) en fazla çalışılan türler olup, diyabetik kardiyovasküler komplikasyonlarda önemli role sahiptirler (8).

Diyabette ROT oluşumunda başlıca kaynak NADPH oksidazdır. NADPH oksidaz çeşitli renal hücre tiplerinin, vasküler düz kas hücrelerinin, endotel hücrelerin, fibroblastların plazma membranlarında yer alır. NADPH oksidaz bağımlı ROT nin fazla üretimi hiperglisemi aracılı oksidatif stresi artırır. Bunun da ratlarda diyabetik nefropatiye neden olduğu görülmüştür (7).

Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Antioksidan savunma mekanizmaları enzimatik veya nonenzimatik olabilir. Sıklıkla görülen non-enzimatik antioksidanlar A, C ve E vitaminleri, glutatyon, alfa lipoik asit, karışık karotenoidler, koenzim Q10, çeşitli biyoflavonoidler, antioksidan mineraller (bakır, çinko, mangan ve selenyum) ve folik asit, ürik asit, albümin, B1, B2, B6 ve B12 vitaminleri gibi kofaktörlerdir. Enzimatik antioksidanlar ise süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-PX) ve glutatyon

redüktaz (GSH-RD) tan oluşur. Normal fizyolojik şartlarda antioksidanlar sinyal iletimini, bağışıklık cevabını ve proliferasyonun düzenlenmesini etkilerler. ROT nin yol açtığı kanser, diyabetik komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalıkların tedavi ve önlenmesinde antioksidanlar olası bir tedavi şekli olabilir (12).

Oksidatif Stres Aracılı Hücre Hasarı ve Diyabetle İlişkisi

ROT nin verdiği hasar biyomoleküllerin majör gruplarını hedef alır:

A. Proteinler

ROT çeşitli aminoasit rezidüleriyle invitro olarak reaksiyona girebilir ve böylelikle modifiye olmuş daha az aktif enzimleri denatüre, fonksiyonel olmayan proteinlere dönüştürür. Peptid zincirinin parçalanması ve çapraz bağlı reaksiyon ürünlerinin agregasyonu elektrik yüklerinin değişmesine ve proteolize olan hassasiyetlerinin artmasına neden olur. Bir peptid içerisindeki aminoasitler gelen saldırıya duyarlılıklarına göre, aktif oksijenin çeşitli şekilleri de potansiyel reaktivitelerine göre farklılık gösterirler. Primer, sekonder ve tersiyer protein yapıları belli aminoasitlerin relatif duyarlılıklarını değiştirirler (13). Deneysel çalışmalar sonucunda diyabetli rat serumlarında total protein konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bunun nedenleri şunlar olabilir: 1) azalan aminoasit alımı 2) çeşitli esansiyel aminoasitlerin konsantrasyonlarının büyük oranda düşmesi 3) glikojenik aminoasitlerin CO_2 ve H_2O ya dönüşüm hızının artması 4) mRNA nın mevcudiyetinin ve miktarının azalmasına bağlı olarak proteinlerin sentez hızında yavaşlama (14).

B. Lipidler

Son zamanlarda diyabette oksidatif stresin rolü üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır. Diyabetle birlikte gelişen glikasyonun yanı sıra lipid oksidasyonu sırasında da ROT nin ortaya çıktığı bilinmektedir (15, 16). Çeşitli uzun zincirli doymamış yağ asiti öncül moleküllerinden birtakım reaksiyonlar aracılığıyla oluşan lipid hidroperoksitleri, oksijen ve metal katyonlar içerirler. Peşpeşe reaksiyonlar sonucunda yüksek oranda reaktif lipid radikalleri oluşur (17). Diyabette kişiye ait lipid profilleri bozulur, lipid peroksidasyonuna olan hassasiyet artar ve bu da ateroskleroz insidansında artışa neden olur (18-21). Lipid peroksidasyonu serbest radikal aracılı oksidatif stresin bir belirtisi olup, ROT ile yapılan araştırmaların büyük bölümünü oluşturmaktadır. Ayrıca pek çok hastalıkta da önemli bir patolojik indikatördür. Sonuç olarak, lipid hidroperoksitlerinin oluşum mekanizmaları ve oluşan aktif metabolitleri diyabetle ilgili çalışmalarda önem kazanmaktadır.

Çok sayıda çifte bağlarından dolayı çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), serbest radikaller tarafından her an saldırıya açıktırlar (22). Hidroksil radikalleri serbest radikal

zincir reaksiyonunu başlatır. PUFA lipoproteinlerin karbon atomlarının birinden hidrojen atomunu uzaklaştırır. Bu da serbest radikal ataklarıyla membran proteinlerinde hasara yol açan lipid peroksidasyonuna neden olur (23). Bunun oluşma nedenlerinden biri okside LDL nin diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarına katkıda bulunduğu hipotezidir. LDL plazmada başlıca kolesterol taşıyıcısı olduğundan dolaşımında miktarının artması ateroskleroz riskinin artması ile ilişkilidir; hipertansiyonu olan erkeklerde okside LDL düzeyinin arttığı bulunmuştur (24).

Yapılan pek çok çalışmada diyabet hastalarında LDL oksidasyonunun arttığı bulunmuştur (25, 26). Okside lipidler hücre membranında birikerek, plazma zarının kaçak yapmasına neden olurlar ve membrana bağlı reseptörlerin fonksiyonlarını etkilerler (27). Buna ilaveten doymamış aldehytler ve diğer metabolitler gibi lipid peroksidasyonunun yan ürünleri de sitotoksik ve mutajenik özelliklere sahiptirler.

Okside LDL aterosklerozun patogeneğinde spesifik role sahiptir. Damar duvarında yer alan okside LDL nin etkisi sitokin ve büyüme faktörü üretimini stimüle ederek, endotel hücre vazodilatör fonksiyonlarını durdurmak ve bunun sonucunda endotel bozukluğa ve dolayısıyla ateroskleroza neden olmaktadır (28). Lipid peroksidasyonu aracılı membran hasarları tiyol grubu membran proteinlerinin reaktivitelerinin azalmasında da etkilidir (29). Sonuç olarak, membranların PUFA ile zenginleştirilmesi oksidatif membran hasarını telafi ederek azalan membran akışı ve fonksiyonlarını normalize eder. Antioksidan amaçla verilen besinsel takviyeler PUFA kaybını telafi ederek, transmembran enzimlerinin, membran gömülü reseptörlerin ve membran transport sistemlerinin aktiviteğini artırır (10).

Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü

Serbest radikal oluşumuyla atılımı arasındaki denge önemlidir. Fazladan radikal oluşumu organizmaya zarar verir. Hücrede serbest radikal oluşumunda belli bir artış veya atılımında belli bir azalma varsa oksidatif stres oluşur (30, 31). Pek çok deneysel ve klinik çalışma sonucunda her iki tip diyabette de reaktif oksijen türleri (ROT) nde artış saptanmıştır (8, 32, 33).

Oksidatif stres, ROT ve/veya RNT nin artması sonucu oluşur (34). Diyabette oksidatif stresin olası kaynakları glukozun otooksidasyonu, redoks dengelerindeki kaymalar, redükte glutasyon ve E vitamini gibi düşük moleküler ağırlıklı antioksidanların doku konsantrasyonlarının azalması ve SOD ve CAT gibi antioksidan savunma enzimlerinin yetersiz aktivite göstermesinden kaynaklanır (35, 36). Serbest radikaller ve oksidatif stres retinopati (37), nefropati (38), nöropati ve artan koroner arter hastalıkları (39) gibi diyabet komplikasyonlarının oluşumu ve patogeneğinde

rol oynamaktadırlar. Ancak, oksidatif stresin diyabetik komplikasyonlara yol açma mekanizması tam olarak bilinmemektedir (40). Pek çok çalışmada hücre içi ve hücre dışı glukoz konsantrasyonlarının artmasının oksidatif strese yol açtığı anlaşılmıştır (41, 42). Oksidatif stresin kaynağı mitokondriden sızan ROT nin uyarılmasıdır. Bu olay pankreatik beta hücrelerinin apoptozu ile Tip 1 diyabetin (T1DM) ve insülin rezistansı ile Tip 2 diyabetin (T2DM) başlaması ile ilişkilidir. Diyabet başlangıcının altında yatan mekanizma çok komplekstir. Çünkü oksidatif stres hiperglisemiye neden olabildiği gibi, hiperglisemi de oksidatif strese neden olabilir (42).

Diyabette oksidatif stresin etiolojisi pek çok değişik mekanizmadan kaynaklanır. Örneğin glukozun otooksidasyonu ile glikozillenmiş proteinler ve antioksidan enzimler oksijen radikallerini detoksifiye edemediklerinden oksijen radikal üretimi artar (16, 41). Bu mekanizmalara ilaveten diyabette oksijen radikallerinin üretiminden sorumlu iki mekanizma daha bulunmaktadır. Birincisi, glukoz metabolizması sonucu artan NADPH düzeyi aracılığıyla yüksek glukoz düzeylerinin sitokrom P₄₅₀ benzeri aktiviteyi stimüle etmesidir (43). Diğeri ise, T1DM un ayırıcı özelliği olan ketozisin diyabetik hastalarda oksijen radikal üretimini artırmasıdır (44).

Yapılan pek çok çalışmada diyabette görülen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda oksidatif stres araştırılmıştır. Hiperglisemi, hiperinsülinemi ve dislipidemi oksidatif stresi indükleyip, endotel disfonksiyon ve ateroskleroza yol açmaktadır (41). Pek çok çalışmada da oksidatif stresin beta ve endotel hücrelerin fonksiyon bozukluğuna yol açan patojenik bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Beta hücrelerindeki fonksiyon bozuklukları yüksek miktarda glukozu uzun süre maruziyet, artan serbest yağ asidi düzeyleri veya bu faktörlerin her ikisinin birlikte etkisiyle meydana gelebilmektedir (45). Beta hücreleri katalaz, glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimleri az miktarda içerdiklerinden ROT ne daha duyarlıdırlar (46). Bu nedenle, oksidatif stresin mitokondride hasar yapması ve insülin salınımını belirgin olarak azaltması şartıdır değildir (47). Başka çalışmalarda da değişik tipte vasküler hücrelerin hiperglisemik şartlarda ROT ürettiği deneysel yöntemlerle gösterilmiştir. Diyabette nefropati oluşumu sırasında oksidatif stresin rolü deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmaların ortaya koydukları sonuçlara göre; 1) albüminüri diyabetik ratların böbreklerinde lipid peroksit ve 8-hidroksideoksiguanozin düzeylerinin artması oksidatif doku hasarını gösterir, 2) artan glukoz glomerüler mezanjial hücrelerde ve diyabetik nefropatinin hedef hücrelerinde oksidatif stresi doğrudan artırır, 3) oksidatif stres diyabetik glomerüler hasarda yer alan genlerden TGFβ1 ve fibronektinden mRNA salınımını indükler, 4) oksidatif stresin inhibisyonu diyabetik nefropatiyle ilişkili tüm klinik tabloyu iyileştirir (48).

T1DM hastalarında renal ve kardiyovasküler patolojinin oluşumu ve gelişimiyle endotel hasar arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür (49). Endotel bozukluk ve aterosklerotik olaylar renal ve kardiyak patolojinin ani gelişimine neden olur çünkü zaten T1DM un başlangıç evresinde endotel bozukluk mevcuttur (50).

Deneysel Çalışmalar

Pek çok farklı çalışmada çeşitli antioksidanların koruyucu etkisi hayvanlar üzerinde denenmiştir. Deneysel diyabet modellerinde antioksidan kullanımı üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Antioksidanların oksidatif stres üzerine etkisinin araştırılmasında bazı belirteçler mevcuttur. Bunlar içinde CAT, SOD, GSH-PX ve GSH-RD in enzimatik aktivitelerinin araştırılmasının yanısıra tiyobarbitürik asit (TBA) düzeylerinin saptanması da diyabette arttığı bilenen serbest radikallerin dolaylı olarak ölçülmesini ve dolayısıyla mevcut oksidatif stresin saptanmasını sağlayan yöntemlerdir (8).

Tabei ve ark. diyabetik ratlardan bir gruba A, C ve E vitaminleri diğer gruba da ω -3 yağ asidi verdiklerinde 4 hafta sonunda kontrol diyabetiklerde kalpteki SOD enziminin yanısıra kalp ve karaciğerdeki CAT enzimlerinin anlamlı olarak azaldığını ($p<0.001$) buna karşılık A, C ve E vitamini verilenlerde kalp CAT enziminin anlamlı olarak arttığını ($p=0.05$) ve ω -3 yağ asidi verilen diyabetik ratlarda ise enzim düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir (51). Bir başka çalışmada alloksan ile Tip 1 diyabet yapılmış ratlarda C vitaminiyle birlikte probiyotik verilmesinin hem glukoz düzeyini hem de oksidatif stresi düşürdüğü buna karşılık antioksidan düzeyini artırdığı görülmüştür (52). Diyabetik ratlara 200mg/kg dozda E vitamini takviyesi yapıldığında plazma glukoz düzeyinin azalmadığı ancak MDA düzeyinin azaldığı ve antioksidan enzimlerle (CAT, GSH-PX, GSH-RD) antioksidan (E vitamini, C vitamini, ürik asit, eritrosit glutasyon düzeylerinin) normal seviyede olduğu tespit edilmiştir (53). Bir başka çalışmada diyabetik ratlara C vitamini verildiğinde eritrosit deformasyonunun düzeldiği görülmüştür (54). Melatoninle birlikte C ve E vitamini verilen diyabetik ratlarda plazma glukoz ve MDA düzeyleri azalmış, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle antioksidan düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür (55). Fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada da streptozotosinle diyabet oluşturulduktan sonra C, E ve D vitamini verildiğinde oksidatif stres ve enflamasyona karşı koruyucu etki görülmüştür (56). Kısa süreli deneysel bir çalışmada da yüksek dozda C vitamininin diyabetteki endotel bozuklukları iyileştirebileceği gösterilmiştir (57). Chang ve arkadaşları C vitamini, E vitamini, SOD, N-asetil sistein veya glutasyonun etil esteri kullanılarak rat veya fare embriyolarında diyabetik embriyopatının önlenildiğini

göstermişlerdir (58). Bir başka çalışmada Otero ve ark diyabetik farelere E vitamini takviyesinin etkilerini araştırmışlar, E vitamininin diyabet ile artan koroner aterosklerozu azalttığı ve bunu da plazma glukoz ya da kolesterolündeki azalmaya sekonder olarak değil de oksidatif streste azalmaya bağlı olarak yaptıkları anlaşılmıştır. Çünkü E vitamini takviyesi alan diyabetik farelerde plazma glukoz veya kolesterol konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (59). Buna ilaveten, diğer deneysel çalışmalarda da Tip 1 diyabetik kardiyomyopatiye görülen kalp yetmezliğine karşı E vitamininin profilaktik etkisi araştırılmıştır. Streptozotosinle diyabet yapılmış ratlara 8 hafta boyunca kg başına 2000 IU E vitamini verildiğinde T1DM ile indüklenen kardiyak bozukluklarda belirgin bir koruma sağladığı anlaşılmıştır (60). E vitamini takviyesi T1DM un erken safhalarında kardiyomyopati ve ardından kalp yetmezliği oluşumuna karşı koruyucudur.

Özkan ve arkadaşları da üçlü antioksidan (E vitamini, C vitamini, alfa lipoik asit) takviyesinin diyabetik ratların beyinlerinde total lipid, kolesterol düzeyleriyle yağ asidi bileşimi üzerine etkisini incelemişlerdir. C vitamini (50 mg/kg) sularına katılmış, E vitamini ve alfa lipoik asit ise karın içine enjeksiyon yoluyla (50 mg/kg) verilmiştir. Bunun sonucunda üçlü antioksidan kullanımının diyabetik ve non-diyabetik ratların beyinlerinde araşidonik asit düzeyini koruduğu anlaşılmıştır. Buna ilaveten tüm antioksidanlar ve insülin tedavisi D-6 desaturaz sistemi üzerinde ve doymamış yağ asidi düzeyleri üzerinde yararlı etkilere sahiptirler. Antioksidanların doymamış yağ asitleri üzerinde de koruyucu etkileri vardır; oksidatif stresi azaltarak, LDL oksidasyonuna gitmesini, hücre membranında lipid peroksidasyonunu ve endonöral kan akımının azalmasını engellerler. Bu şekilde periferik sinir ve vasküler bozuklukları azaltırlar (61).

Klinik Çalışmalar

E vitaminiyle ilgili yapılan ilk çalışmalarda Kanadalı doktor Evan Shute bütün koroner kalp hastalarına E vitaminini önermiş ve E vitamini kullanımı sonucunda bu hastalarda göğüs ağrısı semptomlarının belirgin bir şekilde azaldığını saptamıştır (62). Paolisso ve ark 4 ay boyunca Tip 2 diyabetli hastalara E vitamini takviyesi yapmışlar (900 mg/gün) ve bunun azalan insülin rezistansını düşürerek glukoz alımını iyileştirdiğini göstermişlerdir (63). Ayrıca Tip 2 diyabetli hastalarda E vitamini takviyesinin oksidatif stresi azalttığı sonucuna da varmışlardır. Bu sonuçlar da daha önce Ceriello ve ark tarafından yapılan bir başka çalışmayı doğrulamaktadır. Diyabet hastalarına 2 ay süreyle günde 600 veya 1200 mg E vitamini verildiğinde glikozillenmiş hemoglobin ve diğer proteinlerin belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür (64). Bursell ve arkadaşları da 36 adet Tip 1 diyabet hastası üzerinde yaptıkları çalışmada günde 1800

IU E vitamini alanların renal fonksiyonlarında iyileşme kaydetmişlerdir. Bunun sonucunda E vitamini takviyesinin diyabetik retinopati ve nefropati oluşumu riskini azaltabileceği düşünülmektedir (65). Diyabet hastalarına C vitamini takviyesinin ise eritrositlerde sorbitol birikimini azalttığı öne sürülmüştür. Bu çalışmalar Cunningham ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir çalışmayla doğrulanmıştır. Tip 1 diyabetli hastalarda 58 gün boyunca farklı dozlarda (100 mg ve 600 mg) C vitamini etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda diyabetlilerde 30 gün içerisinde C vitamini takviyesi sorbitol düzeylerini normalize etmiştir. C vitamini ayrıca diyabette görülen komplikasyonların oluşumuna neden olan kapiler kırılabilirliği de azaltır. Pek çok çalışmada da uzun süreli C vitamini kullanımının Tip 2 diyabetli hastalarda glukoz ve lipid metabolizması üzerinde yararlı etkileri olduğu anlaşılmıştır (66, 67).

Coleman ve ark. diyabet hastalarında üçlü antioksidan tedavisinin (E vitamini, lipoik asit ve C vitamini) in vitro şartlarda methemoglobin oluşumu sırasında deneysel oksidatif stresi artırdığını ve in vivo olarak da hemoglobin glikasyonunu azalttığını ileri sürmüşlerdir (68). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında E ve C vitaminlerinin tek başına ya da başka antioksidanlarla birlikte alınmasının diyabette insülin rezistansını iyileştirmediği görülmüştür (69). Bir başka çalışmada hipertansif ve/veya diyabetik obez hastalara günde 2 kez 500 mg C vitamini verildiğinde hs-CRP, IL-6 ve tokluk kan şekerinin azaldığı saptanmış ve C vitamininin güçlü anti-inflamatuar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (70).

Pek çok çalışma dışarıdan antioksidan takviyesinin koroner vasküler hastalıkları ve diyabetik komplikasyonları azalttığını ileri sürse de yapılan klinik çalışmalarda antioksidan takviyesinin aterosklerotik olaylara katkıda bulunmadığı görülmüştür. Kardiyovasküler olayların önlenmesinde de antioksidan (C Vitamini, E vitamini, β karoten) takviyesi kardiyovasküler olayların önlenmesinde anlamlı bir fayda sağlamamıştır (71). Ayrıca C vitamini, E vitamini ve/veya β karoten takviyesinin mortalite riskini artırdığı da klinik çalışmalar sonucunda bulunmuştur (72).

SONUÇ

Sonuç olarak, diyabetik komplikasyonların başlangıcında oksidatif stresin indüklenmesinin anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak diyabette oluşan komplikasyonları oksidatif stresin hangi mekanizmayla hızlandırdığı tam olarak bilinmemektedir. Antioksidanların koruyucu etkileri deneysel, klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla sunulmuş ve antioksidanların diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Ancak bazı klinik çalışmalarda antioksidan takviyesinin (C vitamini, E vitamini ve β karoten) kardiyovasküler olayların önlenmesinde önemli bir yarar sağlamadığı hatta mortaliteye neden olabileceği de ileri sürülmektedir.

KAYNAKLAR

1. da Rocha Fernandes J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Seuring T, Zhang P, Cavan D, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 117: 48-54.
2. Gezginci-Oktayoglu S, Basaraner H, Yanardag R, Bolkent S. The effects of combined treatment of antioxidants on the liver injury in STZ diabetic rats. *Dig Dis Sci.* 2009; 54(3): 538-546.
3. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med.* 2004; 21(7): 657-665.
4. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem.* 2007; 18(9): 567-579.
5. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997; 82(2): 291-295.
6. Halliwell B, Cross CE, Gutteridge JMC. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr.* 1996; 16: 33-50.
7. Hole PS, Darley RL, Tonks A. Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemia? *Blood.* 2011; 117(22): 5816-5826.
8. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol.* 2005; 4:5.
9. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000; 404 (6779): 787-790.
10. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002; 23(5): 599-622.
11. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006; 212(2): 167-178.
12. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003; 17(1): 24-38.
13. Butterfield DA, Koppal T, Howard B, Subramaniam R, Hall N, Hensley K, Yatin S, Allen K, Aksenov M, Aksenova M, Carney J. Structural and functional changes in proteins induced by free radical-mediated oxidative stress and protective action of the antioxidants N-tert-butyl-alpha-phenylnitron and vitamin E. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 854: 448-462.
14. Peavy DE, Taylor JM, Jefferson LS. Time course of changes in albumin synthesis and mRNA in diabetic and insulin treated diabetic rats. *Am J Physiol.* 1985; 248(6 Pt 1): E656-663.
15. Rosen P, Du XL, Tschope D. Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by alpha-tocopherol? *Mol Cell Biochem.* 1998; 188(1-2): 103-111.
16. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull.* 1993; 49(3): 642-652.

17. Nishigaki I, Hagishara M, Tsumakawa H, Maseki M, Yagi K. Lipid peroxide levels of serum lipoprotein fractions of diabetic patients. *Biochem Med.* 1981; 25(3): 373–378.
18. Steiner G. Atherosclerosis, the major complication of diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 1985;189:277-297.
19. Lyons TJ. Oxidized low density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes? *Diabet Med.* 1991; 8(5): 411–419.
20. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care.* 1996; 19: 257–267.
21. Ylä-Herttuala S. Oxidized LDL and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 874: 134–137.
22. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 1991; 11(1): 81–128.
23. Halliwell B. Oxidation of low-density lipoproteins: questions of initiation, propagation, and the effect of antioxidants. *J Clin Nutr.* 1995; 61 (3 Suppl): 670S–677S.
24. Frostegard J, Wu R, Lemne C, Thulin T, Witztum JL, Faire U. Circulating oxidized low-density lipoprotein is increased in hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105(5): 615–620.
25. Mowri HO, Frei B, Keaney JF Jr. Glucose enhancement of LDL oxidation is strictly metal ion dependent. *Free Radic Biol Med.* 2000; 29(9): 814-824.
26. Julius U, Pietzsch J. Glucose-induced enhancement of hemin-catalyzed LDL oxidation in vitro and in vivo. *Antioxid Redox Signal.* 2005; 7(11-12): 1507-1512.
27. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000; 87(10): 840–844.
28. Papageorgiou N, Tousoulis D. Oxidized-LDL immunization for the treatment of atherosclerosis: how far are we? *Int J Cardiol.* 2016; 222: 93-94.
29. Ohyashiki T, Sakata N, Matsui K. Changes in SH reactivity of the protein in porcine intestinal brush-border membranes associated with lipid peroxidation. *J Biochem.* 1994; 115(2): 224–229.
30. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002; 82(1): 47-95.
31. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1): 44–84.
32. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2012; 12(1): 5-18.
33. de M Bandeira S, da Fonseca LJ, da S Guedes G, Rabelo LA, Goulart MO, Vasconcelos SM. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(2): 3265-3284.
34. Mandal LK, Choudhuri S, Dutta D, Mitra B, Kundu S, Chowdhury IH, Sen A, Chatterjee M, Bhattacharya B. Oxidative stress-associated neuroretinal dysfunction and nitrosative stress in diabetic retinopathy. *Can J Diabetes.* 2013; 37(6): 401-407.
35. Seghieri G, Di Simplicio P, Anichini R, Alviggi L, De Bellis A, Bennardini F, Franconi F. Platelet antioxidant enzymes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Chim Acta.* 2001; 309(1): 19-23.
36. Haskins K, Bradley B, Powers K, Fadok V, Flores S, Ling X, Pugazhenth S, Reusch J, Kench J. Oxidative stress in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 1005: 43–54.
37. Khan A, Petropoulos IN, Ponirakis G, Malik RA. Visual complications in diabetes mellitus: beyond retinopathy. *Diabet Med.* 2017; 34(4): 478-484.
38. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud.* 2015 Spring-Summer;12(1-2):110-118.
39. Davoudi S, Sobrin L. Novel Genetic Actors of Diabetes-Associated Microvascular Complications: Retinopathy, Kidney Disease and Neuropathy. *Rev Diabet Stud.* 2015; 12(3-4): 243-259.
40. Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res.* 2007; 2007: 43603-43615.
41. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases: which role for oxidative stress? *Metabolism.* 1995; 44: 363–368.
42. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med.* 2000; 17(3): 17171–17180.
43. Jain SK. Hyperglycemia can cause membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in human red blood cells. *J Biol Chem.* 1989; 264 (35): 21340–21345.
44. Jain SK, Kannan K, Lim G. Ketosis (acetoacetate) can generate oxygen radicals and cause increased lipid peroxidation and growth inhibition in human endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 1998; 25(9): 1083–1088.
45. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and cell dysfunction? *Diabetes.* 2003; 52(1): 1–8.
46. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin producing cells. *Diabetes.* 1997; 46(11): 1733–1742.
47. Drews G, Krippeit-Drews P, Düfer M. Oxidative stress and beta-cell dysfunction. *Eur J Physiol.* 2010; 460(4): 703–718. *Pflugers Arch.* 2010; 460(4): 703-718.
48. Ha H, Kim KH. Pathogenesis of diabetic nephropathy: the role of oxidative stress and protein kinase C. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; 45(2-3): 147–151.

49. Shestakova MV, Jarek-Martynowa IR, Ivanishina NS, Kuharenko SS, Yadrinhinskaya MN, Aleksandrov AA, Dedov II. Role of endothelial dysfunction in the development of cardiorenal syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 68 Suppl1: S65–72.
50. Rossing P, Huggard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow-up study. *BMJ.* 1996; 313(7060): 779–784.
51. Tabei SM, Fakher S, Djalali M, Javanbakht MH, Zarei M, Derakhshanian H, Sadeghi MR, Mostafavi E, Kargar F. Effect of vitamins A, E, C and omega-3 fatty acids supplementation on the level of catalase and superoxide dismutase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bratisl Lek Listy.* 2015; 116(2): 115-8.
52. Aluwong T, Ayo JO, Kpukple A, Oladipo OO. Amelioration of hyperglycaemia, oxidative stress and dyslipidaemia in alloxan-induced diabetic Wistar rats treated with probiotic and vitamin C. *Nutrients* 2016; 8(5): 151.
53. Garg MC, Chaudhary DP, Bansal DD. Effect of vitamin E supplementation on diabetes induced oxidative stress in experimental diabetes in rats. *Indian J Exp Biol.* 2005; 43(2): 177-180.
54. Comu FM, Ozturk L, Alkan M, Pampal K, Arslan M, Isik B, Atac MS, Yilmaz D. Investigation of the effects of propofol and vitamin C administration on erythrocyte deformability in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy.* 2014; 115(7): 400-404.
55. Allagui MS, Feriani A, Bouoni Z, Alimi H, Murat JC, El Feki A. Protective effects of vitamins (C and E) and melatonin co-administration on hematological and hepatic functions and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *J Physiol Biochem* 2014; 70(3): 713-723.
56. Greń A. Effects of vitamin E, C and D supplementation on inflammation and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice. *Int J Vitam Nutr Res.* 2013; 83(3): 168-175.
57. Mohora M, Greabu M, Muscurel C, Duță C, Totan A. The sources and the targets of oxidative stress in the etiology of diabetic complications. *Romanian J Biophys.* 2007; 17(2): 63–84.
58. Chang TI, Horal M, Jain SK, Wang F, Patel R, Loeken MR. Oxidant regulation of gene expression and neural tube development: Insights gained from diabetic pregnancy on molecular causes of neural tube defects. *Diabetologia.* 2003; 46(4): 538–545.
59. Otero P, Bonet B, Herrera E, Rabano A. Development of atherosclerosis in the diabetic BALB/c mice. Prevention with Vitamin E administration. *Atherosclerosis.* 2005; 182(2): 259–265.
60. Hamblin M, Smith HM, Hill MF. Dietary supplementation with vitamin E ameliorates cardiac failure in type 1 diabetic cardiomyopathy by suppressing myocardial generation of 8-isoprostaglandin F2 alpha and oxidized glutathione. *J Card Fail.* 2007; 13(10): 884–892.
61. Özkan Y, Yilmaz O, Ozturk AI, Erşan Y. Effects of triple antioxidant combination (vitamin E, vitamin C and alpha-lipoic acid) with insulin on lipid and cholesterol levels and fatty acid composition of brain tissue in experimental diabetic and non-diabetic rats. *Cell Biol Int.* 2005; 29(9): 754–760.
62. Shute EV. Proposed study of vitamin E therapy. *CMAJ.* 1972; 106: 1057.
63. Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'Onofrio F. Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57(5): 650-656.
64. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Dello Russo P, Lefebvre PJ. Metabolic control may influence the increased superoxide generation in diabetic serum. *Diabet Med.* 1991; 8(6): 540–542.
65. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L, King GL. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22(8): 1245-1251.
66. Cunningham JJ, Mearkle PL, Brown RG. Vitamin C: an aldose reductase inhibitor that normalizes erythrocyte sorbitol in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr.* 1994; 13(4): 344-350.
67. Eriksson J, Kohvakka A. Magnesium and ascorbic acid supplementation in diabetes mellitus. *Ann Nutr Metab.* 1995; 39(4): 217–223.
68. Coleman MD, Fernandes S, Khanderia L. A preliminary evaluation of a novel method to monitor a triple antioxidant combination (vitamins E, C and α -lipoic acid) in diabetic volunteers using in vitro methaemoglobin formation. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2003; 14(1-2): 69-75.
69. Khodaeian M, Tabatabaei-Malazy O, Qorbani M, Farzadfar F, Amini P, Larijani B. Effect of vitamins C and E on insulin resistance in diabetes: a meta-analysis study. *Eur J Clin Invest.* 2015; 45(11): 1161-1174.
70. Ellulu MS, Rahmat A, Patimah I, Khaza'ai H, Abed Y. Effect of vitamin C on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 3405-3412.
71. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2003; 361(9374): 2017–2023.
72. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 297(8): 842–857.