

Diyabet Hastalığı ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Ahmet Dusak¹

Halit Demir²

Özet

Giderek artan kanıtlar, oksidatif stresin diyabetin patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Oksidatif stres aynı zamanda diyabetik komplikasyonlara neden olan bir faktör gibi görünmektedir. Reaktif oksijen türleri, iyonlaştırıcı radyasyon ve kimyasal kanserojenler gibi çevresel faktörlerin yanı sıra mitokondriyal enerji metabolizması gibi endojen süreçler tarafından üretilir. Endojen veya eksojen olarak üretilen reaktif oksijen türleri, canlı hücrelerdeki lipitlere, proteinlere ve nükleik asitlere aynı anda saldırabilir. Bu yollarla aşırı glikoz metabolitleri, diyabetik komplikasyonların gelişmesine neden olabileceği gibi, bir dizi potansiyel mekanizma yoluyla pankreas β hücresi hasarına da neden olabilir. Bununla birlikte, tüm bu yollarda ortak olan reaktif oksijen türleri üretimi, aşırı ve uzun süreli kronik oksidatif strese yol açarak insülin gen ekspresyonunda ve insülin sekresyonunda kusurlara ve ayrıca apoptozun artmasına neden olur. Hücresele oksidatif stresin biyobelirteçlerini tanımlamak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir; bunlardan bazıları diyabette ve komplikasyonlarında antioksidan savunmanın ve oksidatif hasarın hassas bir şekilde değerlendirilmesi için önerilebilir.

1. Giriş

Diyabet, karbonhidrat, yağ, protein ve elektrolit metabolizmasında bozukluklara neden olan yaygın bir kronik metabolik hastalıktır. Kronik hiperglisemi ile seyreden, pankreastan yetersiz insülin salgılanması veya insülin etkisine bağlı olarak ortaya çıkan bir sendrom olarak da tanımlanabilir (Larner, 1985).

1 Van YYÜ Fen Fakültesi, ahmetdusak@hotmail.com, 0000-0003-1745-5565

2 Profesör Doktor, Van YYÜ Fen Fakültesi, halitdemir@yyu.edu.tr, 0000-0001-5598-2601

Diyabette kanda insülin salınımının azalması, kan şekeri kullanımının azalması, glikoz üretiminin artması gibi faktörler kan şekeri seviyesinin yüksek kalmasına neden olabilir. Diyabetik hastaların kan dolaşımındaki yüksek glikoz seviyeleri dikkate alındığında patolojisi başta kalp ve kan damarları olmak üzere tüm organ ve sistemleri ilgilendirmektedir. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara göre diyabet, böbrek yetmezliğinin, yetişkinlerde körlüğün ve travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının önde gelen nedenidir (Özata ve Yöntem, 2006).

Her ne kadar diyabetin ana semptomu yüksek kan şekeri olsa da buna neden olan mekanizmalar farklıdır. Diyabet genel olarak tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir (Satman ve ark., 2002). Tip 1 diyabet, yetersiz insülin sekresyonu ile karakterize edilir ve viral hasar, pankreas B hücrelerinin toksisitesi veya otoimmün yıkım nedeniyle oluşur. Bu tip, juvenil diyabet olarak da bilinen diyabet vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur ve ikinci on yılda bu tipin gelişme olasılığı artar (Wilson ve ark., 1998). Tip 2 diyabet, kan şekeri düzeylerine göre yetersiz insülin sekresyonu ve periferik hedef dokularda insülin direnci ile karakterize edilir ve buna sıklıkla β hücre fonksiyonu kaybı eşlik eder. Hedef hücrelerdeki mevcut insülin reseptörlerinin sayısının azalması, insüline yanıt vermemeye neden olabilir (Scarlett ve ark., 1982; Wing ve ark., 1994).

Diyabet hastalarında doku ve organlarda yapısal değişiklikler, biyokimyasal ve fonksiyonel birçok değişiklik meydana gelir. Akut komplikasyonlar hayati tehlike oluşturabilir. Uzun süreli vaskülopati organ fonksiyon kaybının nedeni olabilir. Kan şekerinin erken kontrolü damar komplikasyonlarının ilerlemesini önleyebilir; Arter hastalığı ve diyabetik nefropati önlenabilir (Kannel, 1988).

2. Diyabet ve Oksidatif Stres

Oksijen insan yaşamı için çok önemli ve gerekli olmasına rağmen bazı eksojen ve endojen reaktif oksijen türleri canlı organizmalara zarar verebilmektedir (Diplock, 1998). Çoğu serbest radikal olan reaktif oksijen türleri, oksijenin kimyasal olarak aktif formlarıdır. Oksijenin dış yönetimine bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronun eklenmesiyle serbest radikal haline gelir. Bu bileşikler son yörüngelerinde paylaşılmamış elektronlar içerdiğinden diğer moleküllerle kolayca reaksiyona girebilir ve onları yok edebilecek bileşikler oluşturarak organizmalara çok etkili zararlar verebilirler (Halliwell ve Gutteridge, 1990). Proteinler, lipitler, DNA ve nükleotid koenzimleri gibi birçok biyolojik materyale zarar verirler. Veriler, bu hasarın yaşlanmayı teşvik ettiğini ve kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanserler, katarakt, zayıf

bağışıklık sistemi ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığa katkıda bulunduğunu göstermektedir (Meydani, 2001).

Canlı hücrelerde oksijen metabolizması, çevresel kirleticiler, radyasyon ve pestisitler gibi pek çok faktör kaçınılmaz olarak serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır. Bu radikallerin birimleri; singlet oksijen, süperoksit anyonu, hidroksil grubu, peroksil radikali ve alkoksil grubudur. Vücuttaki farklı doğal savunma sistemleri, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasarla çıkmak için serbest radikal kontrolleri yapıyor.

Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif olayları önleyen ve serbest radikalleri stabilize etme özelliği olan maddelere antioksidanlar denir (Elliot, 1999). Etki mekanizmalarına göre antioksidanlar iki kategoriye ayrılır: birincil antioksidanlar ve ikincil antioksidanlar. Birincil antioksidanlar; serbest radikallerle reaksiyona girerek onların daha zararlı formlara dönüşmesini ve yeni serbest radikallerin oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme kapasitesine sahiptir. Bu enzimler sıklıkla DNA, protein ve lipidler gibi hücresel bileşenlere verilen serbest radikal hasarını sınırlandırarak serbest radikallerin bir hücresel bölgeden diğerine geçişini engeller (Diplock, 1998). İkincil antioksidanlar ise; E vitamini, C vitamini, bilirubin, ürik asit ve polifenoller gibi serbest oksijen radikallerini yakalayan ve serbest radikal zincir reaksiyonunu bozan bileşiklerdir.

Oksidatif stresin diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu belirtilmektedir (Giugliano ve ark., 1996). Serbest radikallerin oluşum ve yok edilme hızı dengededir; bu dengeye oksidatif stabilite denir. Oksidatif stabilite bozulursa organizmalar serbest radikallerin etkilerine karşı duyarlı hale gelir. Bunun nedeni serbest radikal eliminasyonunun azalması veya serbest radikal oluşumunun artması olabilir. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum, antioksidan savunma mekanizmaları ile serbest radikal oluşumu arasında önemli bir dengesizlik gösterir ve doku hasarına yol açar.

Diyabette oksidatif strese katkıda bulunan mekanizmalar arasında enzimatik olmayan glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, enerji metabolizmasındaki değişikliklere bağlı metabolik stres, yüksek inflamatuvar medyatör seviyeleri ve antioksidan savunma sistemindeki değişikliklerin neden olduğu doku hasarı yer alır (King ve Banskota, 1994).

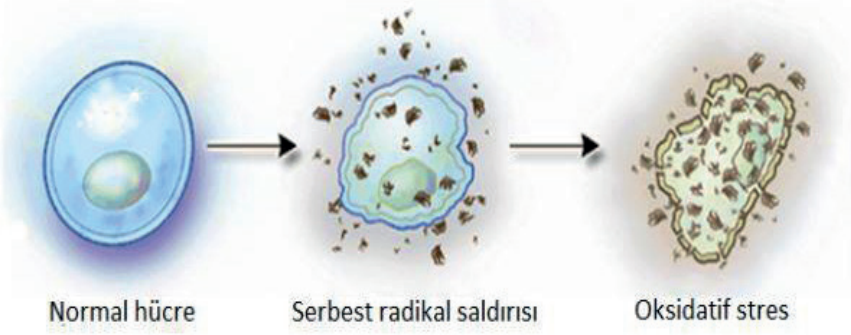
Hücresel ortamda hiperglisemi serbest radikallerin üretimini tetikler. Vücuttaki çeşitli yapılar arasında pankreas beta hücreleri oksidatif strese karşı özellikle hassastır ve onlara verilen zararın hipergliseminin zararlı bir sonucu

olduğuna inanılmaktadır. Diğer dokularla karşılaştırıldığında, pankreas adacık hücrelerinde glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonu belirgin şekilde daha düşüktür. Çalışmalar, STZ kaynaklı diyabeti olan sıçanlarda, genellikle oksidatif hasarın göstergesi olarak kullanılan malondialdehit (MDA) ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin, karaciğer, böbrek ve mitokondride artışın arttığını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca diyabetik sıçanların böbreklerinde MDA düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.

Hidrojen peroksidin oldukça aktif bir oksijen türü ürünü olan hidroksil radikale dönüşmesinin, diyabette insülin reseptör sinyal yolunda ve sinyal iletiminde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (Houslay, 1991).

Çeşitli hücre kültürü çalışmalarında endotel hücreleri ve düz kas hücreleri yüksek konsantrasyonda glukoz içeren ortamlarda inkübe edildiğinde serbest radikal oluşumu gözlemlenmiştir (Robertson ve ark., 2004). Deneysel diyabet modelleri oluşturmak için kullanılan streptozosinin, aynı anda pankreasa zarar veren ve nitrik oksit (NO) yanıtını bozarak diyabete yol açan oksidatif stres ürettiğine dair kanıtlar vardır (Houslay, 1991).

Sadece yüksek kan şekeri değil, aynı zamanda yüksek kan trigliserit düzeylerinin de diyabet komplikasyonları açısından önemli bir risk olduğu düşünülmektedir (Battist ve ark., 2003). Bu ilişkide lipit peroksidasyonunun önemli olduğu konusunda fikir birliği vardır. Diyabetli hastalarda çeşitli dokularda lipit peroksidasyonunun arttığına dair kanıtlar vardır. Prostaglandinlerin lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin etkisi altında lipoksijenaz yoluyla enzimatik olarak meydana gelebilir veya endotel hücrelerinin ve fagositlerin zarlarındaki lipitler, serbest radikallerin (peroksit) etkisi altında enzimatik olmayan bir şekilde lipit peroksidasyonuna maruz kalabilir. Ayrıca, iyi gelişmiş kan damarlarına sahip diyabetik vakalarda hiperglisemi, LDL oksidasyonunun artmasına neden olur. komplikasyon. Ayrıca protein oksidasyonu gösterilmiş olup, ateroskleroz, katarakt, damar hastalıkları ve nefropati gibi diyabetik komplikasyonların gelişiminin özellikle miyelin, elastin ve kollajendeki oksidatif olayların sonucu olduğu düşünülmektedir (Dean ve ark., 1997).



3. Diyabet ve Antioksidan Mekanizmalar

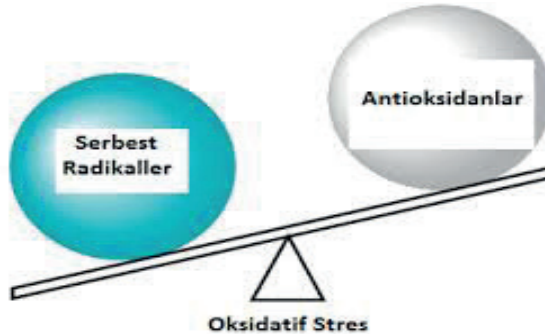
Oksitleyici maddeleri etkisiz hale getiren maddeler Bunlara antioksidanlar denir. normal sağlıklı insanlarda Serbest radikal/antioksidan dengesi. Diyabette bu denge serbest radikallerin lehinedir. (Memisoğulları ve ark., 2003;memişoğulları ve ark., 2004). Bu da diyabet komplikasyonlarına yol açar. Bu durumda antioksidan mekanizmalar daha aktif hale gelir veya bu denge antioksidanlar lehine bozulur. Bu durumu artırabilirsek diyabetin komplikasyonlarıyla mücadele edebiliriz. Antioksidanlar 4 farklı mekanizma Oksitleyici maddeleri ile nötralize ederler(Cherubini ve ark., 2005;Young ve ark., 2001;Sözmen, 2002;Taysi ve ark.,2002;Taysi ve ark., 2002).

1. Scavenging (temizleme) etkisi: Oksidanların zayıf moleküllere dönüşümü enzimler tarafından gerçekleştirilir.

2. Quencher (baskılama) etkisi: Oksidanların hidrojen aktarılarak nötrleştirilmesi, vitaminler ve flavonoidler tarafından üretilmektedir.

3. Onarma etkisi

4. Zincir koparma etkisi: Bu etki, oksidanlara bağlanarak onların fonksiyonlarını engelleyen, hemoglobinin, seruloplazmin ve E vitaminleri tarafından üretilen ağır metaller şeklinde ortaya çıkar.



4. Deneysel Bazı Çalışmalar

Antioksidanların koruyucu etkileri birçok farklı çalışmada çeşitli hayvanlarda test edilmiştir. Diyabetin deneysel modellerinde antioksidanların kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır. Antioksidanların oksidatif stres üzerindeki etkilerini araştırmanın birkaç yolu vardır. Bunlar arasında CAT, SOD, GSH-PX ve GSH-RD'nin enzimatik aktivitelerinin kontrol edilmesi ve tiyobarbitürik asit (TBA) düzeylerinin ölçülmesi, diyabette arttığı bilinen serbest radikalleri dolaylı olarak ölçerek mevcut oksidatif stresin de ölçülmesini sağlayan yöntemlerdir (Johansen ve ark., 2005).

Tabei ve ark. Diyabetik sıçanların bir grubuna A, C ve E vitaminleri, diğer gruba ise omega-3 yağ asitleri verilmiş ve 4 hafta sonra kalpte SOD enziminde, kalpte ve karaciğerde CAT enziminde önemli bir azalma gözlemlendi. Diyabetik sıçanlardan oluşan kontrol grubunda A, C ve E vitaminleri verilen sıçanlarda kardiyak CAT enziminde anlamlı azalma görüldü. Omega-3 yağ asitleri verilen diyabetik sıçanlarda enzim seviyelerinde anlamlı bir artış tespit edilirken, enzim seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığı anlaşılmıştır. (Tabei ve ark., 2015).

Diğer bir çalışmada Alloksan uygulanan Tip 1 diyabetik sıçanlarda probiyotik ve C vitamini uygulamasının glikoz düzeylerini ve oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı, antioksidan düzeylerini ise arttırdığı gözlemlendi. (Aluwong ve ark., 2016). Diyabetik sıçanlara 200 mg/kg dozunda E vitamini takviyesi yapıldığında ölçülen plazma glikoz seviyelerinde azalma olmadı ancak MDA seviyelerinde, antioksidan enzimlerde (GSHRD, CAT, GSH-PX) ve antioksidanlarda (E ve C vitaminleri) azalma görüldü. ürik asit, kırmızı kan hücresi glutasyon düzeyleri) normal seviyelerde gözlemlendi (Gaer ve ark., 2005). Diğer bir çalışmada diyabetik sıçanlara C vitamini verildiğinde eritrosit deformasyonunun iyileştiğini gösterdi. (Comu ve ark., 2014). C ve E vitaminleri ile melatonin verilen diyabetik sıçanlarda plazma glukozu ve MDA düzeyleri azalmış, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile antioksidan düzeyleri normale döndüğü gözlemlendi (Allagui ve ark., 2014).

Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, streptozotosin ile diyabet indüksiyonundan sonra C, E ve D vitaminleri uygulandığında oksidatif stres ve inflamasyona karşı koruyucu etkiler tespit edildi (Gren, 2013). Başka bir deneysel çalışmada da yüksek C vitamini seviyelerinin diyabette endotel hastalığını iyileştirdiği gözlemlendi (Mohora ve ark., 2007). Chang ve arkadaşları C ve E vitaminleri, SOD, N-asetilsistein veya glutasyon etil ester uygulamasının sıçan veya fare embriyolarında diyabetik embriyopatiyi iyileştirdiğini gösterdiler (Chang ve ark., 2003). Otero ve arkadaşları

Diyabetik farelerde E vitamini takviyesinin sonuçlarının araştırılması, E vitamininin koroner aterosklerozu (diyabetle birlikte koroner ateroskleroz artar) önemli ölçüde azalttığını ve bunun plazma glikozuna veya kolesterolün düşmesine ikincil olmadığını, ancak oksidatif stresin azalmasına bağlı olduğunu gösterdi. Çünkü E vitamini takviyesi alan diyabetik farelerde plazma glikoz veya kolesterol konsantrasyonu düzeylerinde herhangi bir artış veya azalma tespit edilmedi (Otero ve ark., 2005). Buna ek olarak, diğer deneysel çalışmalarda da Tip 1 diyabetik kardiyomyopatiye E vitamininin kalp yetmezliğini önleyici etkisi araştırıldı. Diyabetik sıçanlara 8 hafta boyunca streptozotosin ile kilogram başına 2000 IU E vitamininin T1DM'nin neden olduğu kalp krizinin önemli ölçüde önlendiği belirlendi (Hamblin ve ark., 2007). T1DM nin erken safhalarında E vitamini takviyesi kardiyomyopati ve daha sonrasında kalp yetmezliği hastalığına karşı koruyucu olduğu belirlendi.

Özkan ve arkadaşları da Üçlü antioksidan özelliklerinin (E vitaminleri, C vitaminleri, alfa lipoik asit) diyabetik farelerin beyinlerindeki toplam lipitler, mevcut seviyeleri ve yağ asitlerinin bileşimi üzerindeki etkilerini incelediler. Sularına C vitamini (50 mg/kg) eklenmiş, E vitamini ve alfa lipoik asit (50 mg/kg) intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Sonuçta, üçlü antioksidan uygulamasının diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanların beyinlerindeki araşidonik asit seviyelerini koruduğunu gösterdi. Buna ek olarak Tüm antioksidan ve insülin tedavilerinin D-6 desaturaz sistemi ve doymamış yağ asidi seviyeleri üzerinde faydalı etkileri vardır. Antioksidanlar ayrıca doymamış yağ asitleri üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir; oksidatif stresi önemli ölçüde azaltarak, LDL oksidasyonunu, hücre zarı lipit peroksidasyonunu ve endonöral kan akışının azalmasını önlerler. Böylelikle periferik sinir ve vasküler hastalıkları azaltırlar (Özkan ve ark., 2005).

Sonuç

Sonuç olarak, oksidatif stresin indüklenmesinin diyabetik komplikasyonların başlangıcında anahtar rol oynadığı tahmin edilmektedir. Fakat diyabetik hastalarda oluşan komplikasyonların oksidatif stresin nasıl bir mekanizmayla hızlandığı tam olarak anlaşılammıştır. Bazı klinik çalışmalarda antioksidan takviyesinin (C vitamini, E vitamini ve β karoten) kalp, damar ve birçok hastalıklarının önlenmesinde önemli bir fayda olabileceği de düşünülmektedir. Antioksidanların koruyucu etkileri sayesinde diyabet ve komplikasyonlarının kullanımında yararlı olabilir.

Kaynaklar

- Allagui MS, Feriani A, Bouoni Z, Alimi H, Murat JC, El Feki A. Protective effects of vitamins (C and E) and melatonin coadministration on hematological and hepatic functions and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *J Physiol Biochem* 2014; 70(3): 713-723.
- 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.
- Battist WP, Palmisano J, Keane WF. Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Relationships between lipids, kidney disease and cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1174-81.
- 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.
- Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C: Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine*. 39: 841 – 852, 2005.
- 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.
- Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and Pathology of Radical-mediated Protein Oxidation. *Biochem J* 1997; 324: 1-18.
- Diplock A. Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series, Belgium, 1998; 59.
- Elliot JG. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Tech* 1999; 53: 46-8.
- 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.
- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
- 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.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease. *Methods Enzymol* 1990; 186: 1-85.
- Hamblin M, Smith HM, Hill MF. Dietary supplementation with vitamin E ameliorates cardiac failure in type I diabetic cardiomyopathy by suppress-

- sing myocardial generation of 8-isoprostaglandin F2 alpha and oxidized glutathione. *J Card Fail.* 2007; 13(10): 884–892.
- Houslay MD. ‘Crosstalks’: a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *Eur J Biochem* 1991; 195: 9-27.
- 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.
- Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiol;* 1988; 62: 1109-12.
- King GL, Banskota NK. Mechanism of diabetic microvascular complications. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin’s Diabetes Mellitus.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 634-48.
- Larner J. Insulin and oral hypoglycemic drugs, glucagon. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, editors. *Goodman and Gilman’s the pharmacological basis therapeutics.* New York: MacMillan Publ. Comp; 1985.p.1490-516.
- Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func.* 21: 291-296, 2003.
- Memişoğulları R, Bakan E: Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 18: 193– 197, 2004.
- Meydani M. Antioxidants and cognitive function. *Nutr Rev* 2001; 59: 75-82.
- 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.
- 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.
- Özata M. and Yöntem A. *Endokrinoloji metabolizma ve diabet.* 1st ed. Istanbul: Istanbul Medikal; 2006.
- Özkan Y, Yılmaz 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.
- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 119-24.

- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25: 1551-6.
- Scarlett JA, Gray RS, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG. İnsülin treatment reverses the insülin resistance of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1982; 5: 353-63.
- 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.
- Taysi S, Kocer I, Memisogullari R, Kiziltunc A: Serum oxidant/antioxidant status in patients with Behcet's disease. *Ann Clin Lab Sci*. 32(4):377-82, 2002.
- Taysi, S., Polat, F., Gul, M., Sari, RA., Bakan, E: Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 21 (5): 200-204, 2002.
- Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB. Saunders Company; 1998.
- Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1994; 17: 30-6.
- Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 54:176-186, (2001) Sözman EY: Yaşlanma Biyokimyası. In Onat T, Emerk K, Sözman EY (Eds) *İnsan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara pp: 665-674. 2002.