دارای رتبه علمی – پژوهشی
از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

افزایش فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز وکاتالاز سرم رت های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

اسلام خرازی نژاد
کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران

علیرضا نخعی
دانشیار بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران

محسن طاهری
استادیار ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران

نویسنده مسئول: علیرضا نخعی

پست الکترونیک: alireza_nakhaee@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۵۳۴۱۸۰۷۷

آدرس: مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان،گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

دریافت:۹۱/۹/۲۵
ویرایش پایانی:۹۱/۱۰/۲۳
پذیرش:۹۱/۱۰/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: *یکی از عوارض دیابت، آسیب بافتی ناشی از عدم تعادل اکسیدان ها و آنتی اکسیدان ها (استرس اکسیداتیو) می باشد. این مطالعه به منظور بررسی فعالیت دو آنزیم کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز سرم رت های دیابتی شده با داروی استرپتوزوتوسین انجام شد.*

روش بررسی: *این تحقیق برروی رت های نر بالغ در دوگروه شاهد و دیابتی انجام گرفت. حیوانات گروه آزمایش با تزریق داخل صفاقی استرپتوروتوسین دیابتی شدند. هفت هفته پس از دیابتی شدن، میزان گلوکز و فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز سرم هر دو گروه اندازه گیری شد.*

یافته ها *:گلوکز خون حیوانات دریافت کننده استرپتوزوتوسین به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P<۰/۰۰۱$). فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در رت های دیابتی به طور معناداری بیشتر از گروه شاهد بود ($P<۰/۰۱$). بین غلظت گلوکز با فعالیت آنزیم ها ارتباط مثبت و معنی داری وجود داشت ($P<۰/۰۱$).*

نتیجه گیری: *بالا بودن فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان در رت های دیابتی ممکن است به علت افزایش جبرانی در پاسخ به استرس اکسیداتیو ناشی از تولید رادیکال های آزاد در بیماری دیابت است. هرچه غلظت گلوکز بیشتر باشد به نظر می رسد پاسخ های جبرانی بیشتر است.*

واژه های کلیدی: *دیابت، استرپتوزوتوسین، آنتی اکسیدان، سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز*

آدرس مقاله:
خرازی نژاد ا، نخعی ع، طاهری م" افزایش فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز وکاتالاز سرم رت های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مجله علوم آزمایشگاهی، زمستان۱۳۹۲ دوره هفتم(شماره۴): ۱-۸

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

دیابت شیرین بیماری متابولیسمی است که در آن به دلیل کمبود ترشح، یا فعالیت غیر طبیعی انسولین، میزان گلوکز خون بالا می باشد. این بیماری شایع ترین اختلال متابولیسم کربوهیدرات هاست. نارسایی کلیوی، قطع عضو، کوری، بیماری قلبی عروقی و مغزی، تخریب عصبی یا نوروپاتی، آتروسکلروزیس، عفونت های مزمن، نقص سیستم ایمنی از عوارض این بیماری است. هیپرگلیسمی ناشی از دیابت منجر به گلیکاسیون غیر آنزیمی پروتئین ها، افزایش استرس اکسیداتیو و فعال شدن مسیر احیایی قند ها وتبدیل آنها به پلی الکل ها می شود (۱،۲). به طور معمول طی متابولیسم هوازی طبیعی سلول ها میزان کمی از ترکیبات اکسیدان یا رادیکال های آزاد تولید می شوند. تولید رادیکال های آزاد در افراد دچار دیابت ملیتوس افزایش پیدا می کند (۳). این رادیکال های آزاد منجر به ایجاد یک سلسله واکنش های آبشاری و پیوسته شامل پراکسیداسیون لیپیدها، اکسیداسیون پروتئین ها و بازهای آلی ساختمان اسیدهای نوکلئیک و در نتیجه تغییر انسجام و نفوذ پذیری غشاء پلاسمایی (۱،۴،۵) تخریب سلولی و آسیب بافتی و جهش می شود (۶). تخریب عروق کوچک در چشم، اعصاب محیطی و گلومرول های کلیوی به ترتیب منجر به ایجاد رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی می شود که از عوارض دیابت هستند (۷). در بدن رادیکال های آزاد توسط آنتی اکسیدان های غیر آنزیمی و آنزیم های آنتی اکسیدان خنثی می شوند. از آنتی اکسیدان های غیر آنزیمی می توان به آسکوربیک اسید، آلفا توکوفرول، بتا کاروتن، گلوتاتیون احیاء شده، یوبی کینول و ویتامین A اشاره کرد. از آنزیم های آنتی اکسیدان می توان سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون ردوکتاز را نام برد(۸-۱۰). سوپراکسید دیسموتازها آنزیم های آنتی اکسیدانی هستند که با دیسموتاسیون آنیون سوپراکسید به پراکسید هیدروژن و ملکول اکسیژن نقش بسیار مهم و عمده ای در حذف رادیکال های آزاد بر عهده دارد. این آنزیم مسئول حذف حدود ۹۰ درصد رادیکال های آزاد تولیده شده در بدن می باشد(۱۰). سه نوع ایزوآنزیم سوپراکسید دیسموتاز شامل سوپراکسید دیسموتاز خارج سلولی، سوپراکسید دیسموتاز درون سیتوپلاسمی و سوپراکسید دیسموتاز میتوکندریایی وجود دارد. سوپراکسید دیسموتاز مس/ روی (Cu/Zn SOD) یک آنزیم درون سیتوپلاسمی است ولی سوپراکسیددیسموتاز منگنز (Mn-SOD) یک هموتترامر موجود در میتوکندری است که هر زیر واحد آن حاوی یک اتم منگنز می باشد (۱۱). کاتالاز نقش مهمی در حذف پراکسید هیدروژن دارد. این آنزیم درون پراکسی زوم ها و سیتو پلاسم وجود داشته و از ۴ زیر واحد تشکیل شده و هر مونومر آن حاوی یک گروه هم می باشد. این آنزیم به صورت بسیار فعال و موثر پراکسید هیدروژن را به آب و ملکول اکسیژن تبدیل می کند(۱۲). با توجه به اهمیت این آنزیم ها در خنثی کردن اثر اکسیدان ها و جلوگیری از عوارض دیابت در این مطالعه فعالیت دو آنزیم آنتی اکسیدان سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در سرم رت های دیابتی شده مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط فعالیت این آنزیم ها با میزان قند سرم ارزیابی شد.

روش بررسی

این بررسی از نوع مطالعه مداخله ای- تجربی است. در این مطالعه از ۲۴ موش صحرایی نر با نام علمی Ratus Norvegicus از نژاد Wistar به وزن ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در طول تحقیق به طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشته و در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند.

موش ها در دوگروه دیابتی (۱۴ سر) و گروه شاهد (۱۰ سر) تقسیم شدند. جهت القاء دیابت در موش های گروه دیابتی، استرپتوزوتوسین (STZ) (سیگما) با غلظت ۵۵ میلی گرم در میلی لیتر در بافر سیترات ۰/۱ مولار pH= ۴/۵ به طور تازه تهیه گردید. به هر موش یک دوز ۵۵ میلی گرم STZ به ازای هر کیلوگرم وزن

www.SID.ir

حیوان در حجم حدود ۳۰۰ میکرولیتر به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. همین حجم از بافر سیترات به گروه شاهد تزریق شد (۱۳). حدود ۷۲ ساعت پس از تزریق، ۳ میلی لیتر خون از ورید دمی حیوانات گرفته شد. گلوکز سرم خون به روش گلوکزاکسیداز- پراکسیداز با استفاده از کیت تجاری (شرکت پارس آزمون، ایران) اندازه گیری شد. حیواناتی که غلظت گلوکز خون آنها بالاتر از ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. هفت هفته بعد از دیابتی شدن (۱۴)، از ورید گردنی حیوانات دو گروه دیابتی و شاهد خونگیری به عمل آمد و سرم تهیه شده تا زمان آنالیز نمونه ها در ۷۰°C- نگهداری شد. فعالیت سرمی سوپراکسید دیسموتاز طبق روش Kakar اندازه گیری شد (۱۵). اساس این روش مهار تشکیل رنگ آبی ترازولیوم فورمازان توسط سوپراکسید دیسموتاز در مخلوط واکنش حاوی فنازین متوسولفات-نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید احیاء- نیتروبلوتترازولیوم NADH (Phenazine Methosulphate-NBT) است. واکنش با اضافه کردن ۰/۲ میلی لیتر از محلول NADH با غلظت ۷۵۰ µM در دمای ۳۰°C شروع شد. پس از ۹۰ ثانیه واکنش با اضافه کردن ۰/۱ میلی لیتر اسیداستیک گلاسیال متوقف شد و ۴ میلی لیتر بوتانول به مخلوط واکنش اضافه و خوب ورتکس شد. مخلوط به مدت ۵ دقیق در ۴۰۰۰ دور سانتریفیوژ شد و جذب نوری فاز رویی در ۵۶۰ نانومتر در مقابل بوتانول اندازه گیری شد. فعالیت در واحد U/ml بیان شد. فعالیت کاتالاز در سرم طبق روش Aebi اندازه گیری شد(۱۶). این روش بر اساس تجزیه پراکسیدهیدروژن توسط کاتالاز طراحی شده است. با اضافه کردن ۰/۵ میلی لیتر از H2O2 با غلظت ۵۰mM به مخلوط، واکنش شروع شد. کاهش جذب ناشی از تجزیه پراکسیدهیدروژن در ۲۴۰ نانومتر که متناسب است با فعالیت کاتالاز در فواصل ۱، ۲ و ۳ دقیقه اندازه گیری و با توجه به میانگین جذب در دقیقه فعالیت کاتالاز بر حسب mU/L اندازه گیری شد. میانگین غلظت گلوکز و فعالیت آنزیم ها در گروه دیابتی و شاهد با استفاده از t-test مقایسه شد و ارتباط بین غلظت گلوکز و فعالیت آنزیم ها در گروه دیابتی با آزمون همبستگی پیرسون آنالیز شد. P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

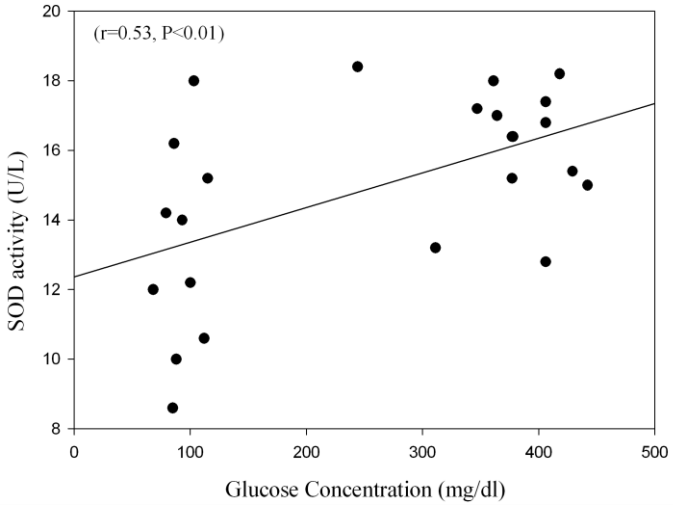
در این مطالعه غلظت گلوکز در گروه دیابتی به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود (P<۰/۰۰۱). همچنین نتایج نشان داد که فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در گروه دیابتی در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی داری یافته است (P<۰/۰۱) (جدول ۱). ارتباط مثبت و معنی داری بین غلظت گلوکز سرم با فعالیت آنزیم های سوپراکسیددیسموتاز (r=۰/۵۳ و P<۰/۰۱) (شکل۱) و کاتالاز (r=۰/۹۰ و P<۰/۰۰۱) (شکل۲) وجود داشت. همچنین بین فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز نیز ارتباط مستقیم و معنی دار مشاهده شد. (r=۰/۶۵ و P<۰/۰۰۱) (شکل ۳).

جدول ۱- مقایسه غلظت گلوکز، فعالیت کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز در رت های گروه دیابتی و شاهد (نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند).

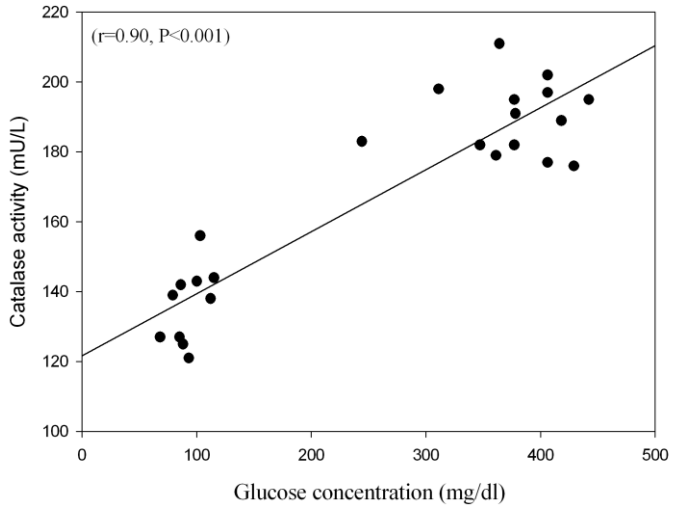
گروه / پارامتر بیوشیمیایی	گروه دیابتی	گروه شاهد	P
گلوکز (mg/dl)	۳۷۶/۱۴ ± ۵۱/۵۱	۹۲/۹۰ ± ۱۴/۷۳	<۰/۰۰۱
کاتالاز (mU/L)	۱۸۹/۷۸ ± ۱۰/۴۲	۱۳۶/۲۰ ± ۱۰/۹۰	<۰/۰۰۱
سوپراکسیددیسموتاز (U/L)	**۱۶/۲۴ ± ۱/۷۳**	**۱۳/۱۰ ± ۲/۹۴**	**۰/۰۱**

همه متغیرها از توزیع نرمال برخوردار بودند، لذا جهت مقایسه آنها از آزمون t استفاده شد.

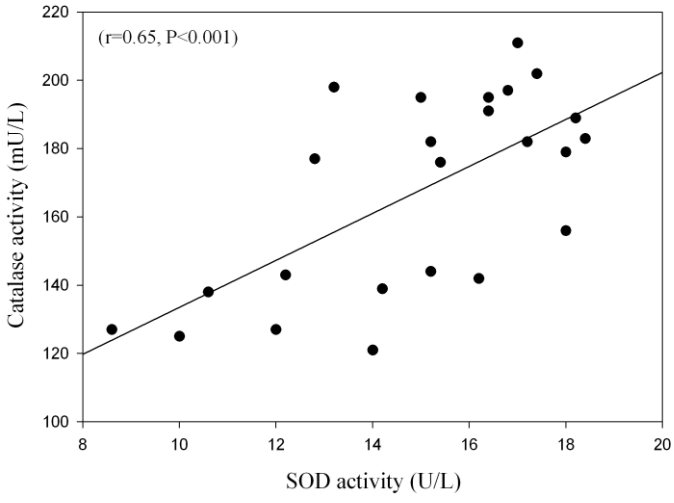
Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۱- ارتباط بین فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز و گلوکز سرم



شکل ۲-ارتباط بین فعالیت آنزیم کاتالاز و گلوکز سرم



شکل ۳- ارتباط بین فعالیت آنزیم کاتالاز و سوپراکسیددیسموتاز سرم

www.SID.ir

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز سرم در رت های دیابتی بیشتر از گروه شاهد است. آنزیم سوپراکسید دیسموتاز باعث تبدیل آنیون سوپراکسید به پراکسید هیدروژن می شود و کاتالاز با تبدیل کردن پراکسید هیدروژن به آب اثرات سمی آن را خنثی می کند (۱۰-۱۲). در طول دیابت تولید محصولات پیشرفته انتهایی گلیکوزیله (AGEs) افزایش می یابد. این محصولات ممکن است مستقیماً (اکسیداسیون شیمیایی AGEs) یا به طور غیر مستقیم با اتصال به گیرنده سطح سلول تولید رادیکال های آزاد را افزایش دهند (۱۷). به طوری که تعادل اکسیدان ها-آنتی اکسیدان ها به طرف ترکیبات اکسیدان تغییر می کند و استرس اکسیداتیو رخ می دهد (۱۸). استرس اکسیداتیو یکی از عواملی است که در بروز عوارض دیابت دخالت دارد (۱۹، ۲۰). بدن می تواند با مکانیسم های مختلفی از این تغییرات جلوگیری کند. از جمله این مکانیسم ها افزایش بیان آنزیم های آنتی اکسیدان و در نتیجه فعالیت آنزیم ها در بافت ها است (۲۱). مطالعات نشان داده است که افزایش میزان آنیون سوپراکسید و پراکسید هیدروژن در سلول ها به ترتیب باعث القاء بیان آنزیم سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز می شود (۲۲،۲۳). در مطالعه حاضر افزایش فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز وکاتالاز سرم موش های دیابتی در مقایسه با گروه شاهد ممکن است پاسخی به افزایش تولید سوپراکسید و پراکسید هیدروژن باشد. افزایش فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز در سرم بیماران دیابتی نوع ۲ در چندین مطالعه گزارش شده است (۲۴و۲۵). بعضی از مطالعات نیز نشان داده اند که فعالیت سرمی این آنزیم در دیابت کاهش می یابد (۲۶). اگرچه در ارتباط با فعالیت سرمی آنزیم های آنتی اکسیدان در دیابت تجربی اطلاعات زیادی وجود ندارد ولی فعالیت این آنزیم ها در بافت های مختلف حیوانات دیابتی شده با استرپتوزوتوسین توسط محققین زیادی بررسی شده است. مطالعات نشان داده اند کـه فـعالیت آنـزیم های سوپراکـسید دیسموتاز و کاتالاز در رت های دیابتی افزایش پیدا کرده است (۲۷). همچنین در مطالعه ای که توسط Kakkar و همکاران انجام شد، میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت های کبد، قلب و خون زیاد شده است اما میزان فعالیت این آنزیم در بافت کلیه کاهش پیدا کرده است (۲۸). در مطالعهٔ Park و همکاران نیز مشخص گردید که دیابت باعث افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در کبد و سرم خون می شود (۲۹). Dias و همکاران نیز افزایش فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز را در بافت کبد و پانکراس و خون رت های دیابتی گزارش نمودند (۳۰). همچنین در مطالعات دیگری، افزایش فعالیت آنزیم کاتالاز در اریتروسیت های رت های دیابتی مشاهده شد (۳۱). در بررسی Yue نیز افزایش فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز در بافت چشم رت های دیابتی شده مشاهده شده است (۳۲). دلیل افزایش فعالیت آنزیم کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز در دیابت ممکن است به علت افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش قند خون و افزایش تولید رادیکال های آزاد از قبیل سوپراکسید باشد. در مطالعهٔ حاضر بین غلظت گلوکز خون با فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز ارتباط مثبت و معناداری وجود داشت. ارتباط بین غلظت گلوکز و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز در چند مطالعه انسانی نیز بررسی شده است. دریک مطالعه که برروی بیماران دیابتی انجام شده است فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز سرم در بیماران دیابتی بیشتر از گروه شاهد بوده و با وجود ارتباط بین میزان فعالیت آنزیم و وقوع میکروآنژیوپاتی، بین غلظت گلوکز و میزان فعالیت آنزیم هیچ رابطه ای مشاهده نشده است (۳۳). Akalin و همکاران نشان دادند که در بیماران دیابتی بین فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز بافت لثه و غلظت گلوکز سرم ارتباط مثبت و معنی داری وجود دارد. به عبارت دیگر هرچه شدت هیپرگلیسمی بیشتر باشد فعالیت آنزیم افزایش بیشتری نشان می دهد (۳۴). یافته های این مطالعه با نتایج این محققین مطابقت دارد. گزارش شده است که افزایش گلوکز خون ممکن است به طور غیر

Archive of SID
www.SID.ir

مستقیم با افزایش دادن تولید آنیون سوپراکسید، بیان ژن آنزیم سوپراکسیددیسموتاز را زیاد می کند (۳۵). با افزایش آنزیم دیسموتاز تولید پراکسید هیدروژن و در نتیجه بیان آنزیم کاتالاز افزایش یابد (۲۳). لذا افزایش فعالیت آنزیم کاتالاز در دیابت می تواند به دلیل افزایش غلظت گلوکز خون یا افزایش پراکسید هیدروژن ناشی از فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز باشد.

نتیجه گیری

افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز که در مطالعه حاضر مشاهده شد، می تواند نوعی پاسخ دفاعی در مقابل استرس اکسیداتیو ایجاد شده در دیابت باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه دانشجوی کارشناس ارشد بیوشیمی به شماره ۹۰-۲۳۸۷ مصوب شورای پژوهش دانشگاه علوم پزشکی زاهدان برگرفته شده است. لذا از معاونت پژوهشی دانشگاه به خاطر تأمین هزینه های این طرح تشکر و قدردانی می شود. نویسندگان از همکاری کارکنان محترم بخش بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان نیز تشکر و قدردانی می کنند.

References:

1. Hunt JV, Smith CC, Wolff SP. *Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose.* Diabetes. 1990; 39(11): 1420-4.

2. Koya D, Hayashi K, Kitada M, Kashiwagi A, Kikkawa R, Haneda M. *Effects of antioxidants in diabetes-induced oxidative stress in the glomeruli of diabetic rats.* J Am Soc Nephrol. 2003; 14(8 Suppl 3): 250-3.

3. Kakkar R, Mantha SV, Radhi J, Prasad K, Kalra J. *Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes.* Clin Sci (Lond). 1998;94(6): 623-32.

4. Meerson FZ, Kagan VE, Kozlov YuP, Belkina LM, Arkhipenko YuV. *The role of lipid peroxidation in pathogenesis of ischemic damage and the antioxidant protection of the heart.* Basic Res Cardiol. 1982; 77(5): 465-85.

5. Rabinovitch A, Suarez WL, Thomas PD, Strynadka K, Simpson I. *Cytotoxic effects of cytokines on rat islets: evidence for involvement of free radicals and lipid peroxidation.* Diabetologia. 1992; 35(5): 409-13.

6. Wolff SP, Dean RT. *Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation in diabetes.* Biochem J. 1987; 245(1): 243-50.

7. Madsen-Bouterse SA, Kowluru RA. *Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives.* Rev Endocr Metab Disord. 2008; 9(4): 315-27.

8. Stahl W, Junghans A, de Boer B, Driomina ES, Briviba K, Sies H. *Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: synergistic effects of lycopene and lutein.* FEBS Lett. 1998; 427(2): 305-8.

9. Stait SE,Leake DS. *The effects of ascorbate and dehydroascorbate on the oxidation of low-density lipoprotein.* Biochem J. 1996: 320 (Pt 2): 373-81.

10. Hsieh Y, Guan Y, Tu C, Bratt PJ, Angerhofer A, Lepock JR, et al. *Probing the active site of human manganese superoxide dismutase: the role of glutamine 143.* Biochemistry. 1998; 37(14): 4731-4739.

11. Majima HJ, Oberley TD, Furukawa K, Mattson MP, Yen HC, Szweda LI, et al. *Prevention of mitochondrial injury by manganese superoxide dismutase reveals a primary mechanism for alkaline-induced cell death.* J Biol Chem. 1998; 273(14): 8217-8224.

12. Turrens JF, Crapo JD, Freeman BA. *Protection against oxygen toxicity by intravenous injection of liposome-entrapped catalase and superoxide dismutase.* J Clin Invest. 1984: 73(1): 87-95.

13. Kamata K, Kobayashi T. *Changes in superoxide dismutase mRNA expression by streptozotocin-induced diabetes.* Br J Pharmacol. 1996;119(3): 583-9.

14. Suryanarayana P, Satyanarayana A, Balakrishna N, Kumar PU, Reddy GB. *Effect of turmeric and curcumin on oxidative stress and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabeticrat.* Med Sci Monit. 2007; 13(12): BR286-92.

15. Kakkar P, Das B, Viswanathan PN. *A modified spectrophotometric assay of superoxide dismutase.* Ind J Biochem Biophys. 1984; 21(2): 130–2.

16.Aebi H. *Catalase in vitro.* Methods Enzymol. 1984; 105:121-126.

17. Yamagishi S. *Advanced glycation end products and receptor-oxidative stress system in diabetic vascular complications.* Ther Apher Dial. 2009; 13(6): 534-9.

18.Marchetti P. *Advanced glycation end products (AGEs) and their receptors (RAGEs) in diabetic vascular disease.* Medicographia. 2009; 31: 257-265.

19. Baynes JW, Thorpe SR. *Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm.* Diabetes. 1999; 48(1):1-9.

20. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. *Oxidative stress and diabetic vascular complications.* Diabetes Care. 1996; 19(3): 257-267.

21. Ceriello A, dello Russo P, Amstad P, Cerutti P. *High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture. Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress.* Diabetes. 1996; 45(4): 471-7.

Archive of SID
www.SID.ir

22. Marrotte EJ, Chen DD, Hakim JS, Chen AF. *Manganese superoxide dismutase expression in endothelial progenitor cells accelerates wound healing in diabetic mice.* J Clin Invest. 2010; 120(12): 4207-19.

23. Meilhac O, Zhou M, Santanam N, Parthasarathy S. *Lipid peroxides induce expression of catalase in cultured vascular cells.* J Lipid Res. 2000; 41(8): 1205–1213.

24. Ahmed FN, Naqvi FN, Shafiq F. *Lipid peroxidation and serum antioxidant enzymes in patients with type 2 diabetes mellitus.* Ann N Y Acad Sci. 2006; 1084: 481-9.

25. Turk HM, Sevinc A, Camci C, Cigli A, Buyukberber S, Savli H, Bayraktar N. *Plasma lipid peroxidation products and antioxidant enzyme activities in patients with type 2 diabetes mellitus.* Acta Diabetol 2002; 39(3):117-22.

26. Hisalkar PJ, Patne AB, Fawade MM, Karnik AC. *Evaluation of plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase in type 2 diabetic patients.* Biology and Medicine 2012; 4(2): 65-72.

27. Mates JM. *Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology.* Toxicology. 2000;153(1-3): 83-104.

28. Kakkar R, Kalra J, Mantha SV, Prasad K. *Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats.* Mol Cell Biochem. 1995; 151(2):113-9.

29. Cho SY, Park JY, Park EM, Choi MS, Lee MK, Jeon SM, et al. *Alternation of hepatic antioxidant enzyme activities and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats by supplementation of dandelion water extract.* Clin Chim Acta. 2002; 317(1-2): 109-17.

30. Dias AS, Porawski M, Alonso M, Marroni N, Collado PS, Gonzalez-Gallego J. *Quercetin decreases oxidative stress, NF-kappaB activation, and iNOS overexpression in liver of streptozotocin-induced diabetic rats.* J Nutr. 2005;135(10): 2299-304.

31. Torres MD, Canal JR, Perez C. *Oxidative stress in normal and diabetic rats.* Physiol Res. 1999; 48(3): 203-8.

34. Akalin FA, Isiksal E, Baltacioglu E, Renda N, Karabulut E. *Superoxide dismutase activity in gingiva in type-2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis.* Arch Oral Biol. 2008; 53(1): 44-52.

35. Ceriello A, dello Russo P, Amstad P, Cerutti P. *High glucose induces antioxidantenzymes in human endothelial cells in culture. Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress.* Diabetes. 1996; 45(4):471-7.

Archive of SID

www.SID.ir