

*Jugoslav Med Biohem 25: 51–52, 2006*

*Naučna konferencija  
Scientific Conference*

**THE INFLUENCE OF HYPERGLYCEMIA  
ON ANTIOXIDATIVE PARAMETER VALUES  
IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS  
WITH CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS**

*Emina Čolak<sup>1</sup>, Nada Majkić-Singh<sup>1</sup>,  
Sanja Stanković<sup>1</sup>, Predrag B. Đorđević<sup>2</sup>,  
Vesna Srećković-Dimitrijević<sup>2</sup>,  
Katarina Lalić<sup>2</sup>, Nebojša Lalić<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Institute for Medical Biochemistry,  
Clinical Centre of Serbia*

<sup>2</sup>*Institute of Endocrinology,  
Diabetes and Metabolic Disorders,  
Clinical Centre of Serbia, Belgrade,  
Serbia and Montenegro*

*Summary:* Oxidative stress present in diabetes is the consequence of both increased production of free radicals and reduced antioxidative defense of an organism. Prolonged hyperglycemia is considered the major factor of pathogenesis of atherosclerosis in diabetes, including a large number of vascular tissue damage which accelerates the atherosclerotic processes. The process of nonenzymatic glycosylation of proteins and enzymes, especially intra- and extracellular superoxide dismutase, reduces its catalytic activity. The objective of this study was to test the parameters of antioxidative defense: superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), glutathione reductase (GR) and total antioxidant status (TAS) in type 2 diabetics with and without cardiovascular complications with a view to finding the influence of hyperglycemia, sex, age, duration of diabetes, present cardiovascular complications and type of therapy on the values of antioxidative parameters. The study included 69 type 2 diabetics with cardiovascular complications (coronary artery disease, hypertension and acute myocardial infarction), 48 diabetics without complications, 27 patients with the impaired glucose tolerance (IGT), 17 patients with impaired fasting glucose (IFG) and 42 healthy subjects. Antioxidative parameters were determined by commercial tests »Randox Laboratories Ltd, UK«, based on spectrophotometric methods. Statistical data processing indicated that values of all tested parameters were significantly lower in type 2 diabetics with cardiovascular complications ( $p < 0.001$ ), in relation to the controls and diabetics without complications. Significantly lower SOD values were obtained

**UTICAJ HIPERGLIKEMIJE NA VREDNOSTI  
ANTIOKSIDATIVNIH PARAMETARA  
KOD DIJABETIČARA TIPA 2 SA  
KARDIOVASKULARNIM KOMPLIKACIJAMA**

*Emina Čolak<sup>1</sup>, Nada Majkić-Singh<sup>1</sup>,  
Sanja Stanković<sup>1</sup>, Predrag B. Đorđević<sup>2</sup>,  
Vesna Srećković-Dimitrijević<sup>2</sup>,  
Katarina Lalić<sup>2</sup>, Nebojša Lalić<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Institut za medicinsku biohemiju KCS,*

<sup>2</sup>*Institut za endokrinologiju,  
dijabetes i bolesti metabolizma,  
Kliničkog centra Srbije, Beograd,  
Srbija i Crna Gora*

*Kratak sadržaj:* Oksidativni stres prisutan u dijabetesu je posledica kako povećane produkcije slobodnih radikala tako i smanjene antioksidativne zaštite organizma. Prolongirana izloženost hiperglikemiji se smatra glavnim faktorom u patogenezi ateroskleroze u dijabetesu, indukujući veliki broj oštećenja vaskularnog tkiva koji ubrzavaju aterosklerotske procese. Proces neenzimske glikozilacije proteina i enzima, naročito intra i ekstracelularne superoksid dismutaze, smanjuje njihovu katalitičku aktivnost. Cilj ovog rada je bio da se ispituju parametri antioksidativne zaštite: superoksid dismutaza (SOD), glutation peroksidaza (GSH-Px), glutation reduktaza (GR) i totalni antioksidantni status (TAS) kod dijabetičara tipa 2 sa i bez kardiovaskularnih komplikacija sa ciljem da se utvrdi uticaj hiperglikemije, pola, starosne strukture, dužine trajanja dijabetesa, postojećih kardiovaskularnih komplikacija i vrste terapije na vrednosti antioksidativnih parametara. Ispitano je 69 dijabetičara tipa 2 sa kardiovaskularnim komplikacijama (koronarna bolest, hipertenzija i preležani akutni infarkt miokarda), 48 dijabetičara bez komplikacija, 27 pacijenata sa poremećenom tolerancijom glukoze (IGT), 17 pacijenata sa potencijalnom abnormalnošću u regulaciji glukoze (IFG) i 42 zdrava ispitanika. Određivanje antioksidativnih parametara vršeno je komercijalnim testovima firme »Randox Laboratories Ltd, UK« koji su zasnovani na spektrofotometrijskim metodama. Statističkom obradom podataka dobijeno je da su vrednosti svih ispitivanih parametara značajno niže kod dijabetičara tipa 2 sa kardiovaskularnim komplikacijama ( $p < 0,001$ ), kako u odnosu na kontrolnu grupu tako i u odnosu na dijabetičare bez komp-

ned in IGT group ( $p=0.008$ ), while GSH-Px ( $p<0.0001$ ) and TAS ( $p<0.05$ ) values were significantly lower in IFG group in relation to the controls. Tests showed that there was a significant difference of SOD ( $p<0.01$ ), GR ( $p<0.001$ ) and TAS ( $p<0.01$ ) values between males and females in studied groups. SOD and GSH-Px values tended to increase ( $p<0.05$ ) with prolonged duration of diabetes in diabetic patients without complications, while in diabetics with cardiovascular complications SOD values tended to be lower, and GSH-Px and TAS ( $p<0.05$ ) values increased together with the duration of diabetes. Obtained TAS and GR values were significantly higher ( $p<0.05$ ) in diabetics who had experienced acute myocardial infarction, in relation to diabetics who had only coronary artery disease. Significant difference was also found in all tested parameters between diabetics with and without complications, between subgroups treated only by dietary regime or combination of oral antidiabetics and dietary regime ( $p<0.05$ ). ANOVA test revealed significant difference of SOD ( $F=2.35$ ,  $p=0.043$ ), GSH-Px ( $F=4.023$ ,  $p=0.001$ ) and TAS ( $F=2.318$ ,  $p=0.045$ ) values between tested age decades of subjects, suggesting that values of these antioxidative parameters became lower with older age of subjects. Glucose values were in negative correlation with GSH-Px activity in diabetics with coronary artery disease and hypertension ( $r=-0.382$ ,  $p<0.05$ ) and in patients with the earlier acute myocardial infarction ( $r=-0.860$ ,  $p<0.05$ ), as well as with SOD activity in diabetics with all three types of complications ( $r=-0.948$ ,  $p<0.05$ ), what indicated the direct effect of nonenzymatic glycosylation to lower catalytic activity of these enzymes. On the basis of the study performed, it may be concluded that there is a significant reduction of antioxidative defense capacity in type 2 diabetics with marked cardiovascular complications, resulting most probably from nonenzymatic glycosylation and lower concentration of some components of total antioxidant status (e.g., vitamins E and C, glutathione, etc.), while reduced antioxidative defense in IGT and IFG syndromes indicates the presence of oxidative stress at the level of prediabetic condition as well.

*Key words:* oxidative stress, antioxidative defense, diabetes mellitus, cardiovascular complications

likacija. Značajno niže vrednosti SOD-a su dobijene i u IGT grupi ( $p=0,008$ ), dok su u IFG grupi vrednosti GSH-Px ( $p<0,0001$ ) i TAS-a ( $p<0,05$ ) bile značajno niže u odnosu na kontrolnu grupu. Ispitivanja su pokazala da postoji značajna razlika u vrednostima SOD ( $p<0,01$ ), GR ( $p<0,001$ ) i TAS-a ( $p<0,01$ ) između muškaraca i žena po ispitivanim grupama. Vrednosti SOD-a i GSH-Px pokazuju tendenciju porasta ( $p<0,05$ ), s porastom dužine trajanja dijabetesa kod dijabetičara bez komplikacija, dok kod dijabetičara sa kardiovaskularnim komplikacijama vrednosti SOD-a se smanjuju, a GSH-Px i TAS-a ( $p<0,05$ ) rastu s porastom dužine trajanja dijabetesa. Dobijene vrednosti TAS-a i GR su bile značajno više ( $p<0,05$ ) kod dijabetičara sa preležanim akutnim infarktomiokarda u odnosu na dijabetičare koji su imali samo koronarnu bolest. Uočena je takođe značajna razlika u svim ispitivanim parametrima između dijabetičara sa i bez komplikacija, između podgrupa koje su lečene samo dijetetskim merama ili kombinacijom oralnih antidijabetika i dijetetskog režima ( $p<0,05$ ). ANOVA test je pokazao da postoji značajna razlika u vrednostima SOD-a ( $F=2,35$ ,  $p=0,043$ ), GSH-Px ( $F=4,023$ ,  $p=0,001$ ) i TAS-a ( $F=2,318$ ,  $p=0,045$ ) po ispitivanim starosnim dekadama ispitanika, i da se vrednosti ovih antioksidativnih parametara smanjuju sa porastom godina života ispitanika. Vrednosti glukoze su negativno korelirale sa aktivnošću GSH-Px u grupi dijabetičara sa koronarnom bolešću i hipertenzijom ( $r=-0,382$ ,  $p<0,05$ ) i u grupi sa preležanim akutnim infarktomiokarda ( $r=-0,860$ ,  $p<0,05$ ), i sa aktivnošću SOD-a u grupi dijabetičara sa sve tri komplikacije ( $r=-0,948$ ,  $p<0,05$ ), što ukazuje na direktan efekat procesa neenzimske glikozilacije na smanjenu katalitičku aktivnost ovih enzima. Na osnovu sprovedenog istraživanja može se zaključiti da postoji značajno smanjenje kapaciteta antioksidativne zaštite kod dijabetičara tipa 2 sa izraženim kardiovaskularnim komplikacijama, što je najverovatnije posledica neenzimske glikozilacije ali i smanjenja koncentracije nekih komponenti totalnog antioksidativnog statusa (npr. vitamina E i C, glutationa itd), dok smanjenje antioksidativne zaštite u IGT i IFG sindromu ukazuje na prisustvo oksidativnog stresa i na nivou predijabetesnih stanja.

*Ključne reči:* oksidativni stres, antioksidativna zaštita, diabetes mellitus, kardiovaskularne komplikacije