Research Paper

The Relationship Among Mitochondria, Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products in Diabetes

Mehdi Goudarzi[1], Hamidreza Khalili[2], Mohammadreza Rashidi Nooshabadi[2], Alireza Malayeri[3*]

1. Assistant professor, Medicinal Plant Research Center, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical sciences, Ahvaz, Iran
2. Assistant professor, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical sciences, Ahvaz, Iran
3. Associate professor, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical sciences, Ahvaz, Iran

Received: 2020/04/18 **Accepted:** 2020/06/26

Abstract

Introduction: Diabetes is a metabolic disease that can cause neuropathy, retinopathy, and nephropathy. Considering the vital role of mitochondria in aerobic metabolism, its function is significantly related to the pathophysiology of diabetes. In addition, mitochondria produce reactive oxygen species (ROS) from organic fuel molecules during the process of oxidative phosphorylation; according to evidence, ROS and the oxidative stress caused by them are very important for the pathophysiology of diabetes and its complications. In addition to causing oxidative stress, advanced glycation end products (AGEs) impair mitochondrial function and are responsible for major complications of diabetes, such as nephropathy and retinopathy.

Materials and Methods: This review was written based on findings from a search of the Web of Science, PubMed and Google Scholar databases from 1974 to 2019.

Results: Mitochondria, due to their essential role in energy production and cell survival, lead to impaired cell function leading to oxidative stress and apoptosis. On the other hand, free radicals and AGEs due to their specific functional properties result in impairing mitochondrial function and play an important role in the pathophysiology of diabetes.

Conclusion Conclude that the reduction of free radicals, inhibition of AGEs, and protection of the proper function of mitochondria can be considered as the strategy to treat and improve the diabetes complications.

***Corresponding Author:** Alireza Malayeri
Address: Associate professor, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical sciences, Ahvaz, Iran
Tel: 06133368546
E-mail:
Alireza.malaeiri@yahoo.com

Keywords: Advanced glycation end products, Diabetes, Mitochondria, Oxidative stress

How to cite this article: Goudarzi M., Khalili H., Rashidi Nooshabadi M., Malayeri A. The Relationship Among Mitochondria, Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products in Diabetes, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2021; 28(4):621-633.

Copyright © 2021 Sabzevar University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution- Non Commercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.
Published by Sabzevar University of Medical Sciences.

Introduction

Diabetes is a metabolic disease that can cause neuropathy, retinopathy and nephropathy. Diabetes, which is characterized by high blood sugar (hyperglycemia), is one of the most common endocrine and metabolic diseases in which the production or function of insulin or both is impaired.

This disease is one of the leading causes of death in developed countries. The prevalence of diabetes worldwide is estimated to increase from approximately 285 million adults in 2010 to 439 million by 2030.

Mitochondria are the center of cellular metabolism and an important site for the production of ATP, which provides over 90% of cell energy. In addition to providing cellular energy, mitochondria are involved in a range of other processes, including signaling, calcium concentration regulation, cell death, heat production, apoptosis control, and as cell cycle control and cell growth.

One of the byproducts of ATP production through mitochondrial oxidative phosphorylation is the production of reactive oxygen species. Complexes I and III are among the most important sources of active oxygen species due to the release of electrons into the electron transfer chain. Due to the vital role of mitochondria in aerobic metabolism, the function of this organelle is significantly related to the pathophysiology of diabetes.

In addition, mitochondria produce reactive oxygen species as a result of fuel oxidation, evidence that these radicals and their oxidative stress are important in the pathophysiology of diabetes and its complications. Oxidative stress occurs as a result of the imbalance between the mechanisms of production and elimination of free radicals. Free radicals can cause oxidative damage to membranes, proteins and genes by reacting with cellular macromolecules.

Free radicals can cause oxidative damage to membranes, proteins and genes by reacting with cellular macromolecules. Free radicals, often derived from oxygen and having a single electron, are low molecular weight molecules found inside the cell.

ROS can react with DNA, RNA, proteins, and lipids, and these reactions play an important role in the development of diseases such as diabetes, cancer, neurological disorders, and cardiovascular disease. Under hyperglycemic conditions, protein glycation and glucose autoxidation increase, resulting in the formation of toxic metabolites such as glyoxal and methyl glyoxal.

Advanced glycation end products, in addition to causing oxidative stress, also disrupt mitochondrial function and can be said to be responsible for the major complications of diabetes such as nephropathy and retinopathy.

Methodology

In this review study, after searching the databases of Web of Science, PubMed and Google Scholar, the findings of more than 70 articles related to the years 1974 to 2021 obtained with the keywords diabetes, mitochondria, oxidative stress, end products of advanced glycation reviewed and summarized.

Result

In this section, first the relationship between stress and mitochondria, diabetes and mitochondria and sources of oxidative stress in diabetes and finally the final products of advanced glycation and its relationship with mitochondria were presented.

1. Mitochondria are one of the main sources of active oxygen species. In the mitochondrial oxidative phosphorylation process, about 1-1.5% of the oxygen consumed to produce ATP is converted to ROS. In contrast, mitochondrial endogenous antioxidant enzymes such as superoxidase dismutase, which converts superoxide to H_2O_2, and catalase and glutathione peroxidase, which convert H_2O_2 to oxygen and oxygen. Protect against the risk of ROS. Any disturbance in the function of these protective enzymes leads to the accumulation of H_2O_2 and eventually the formation of hydroxyl radicals.

2. In 1992, the role of mitochondria in blood glucose stabilization was first revealed, and in 1996, mitochondrial diabetes was identified. In clinical trials, mitochondrial diabetes generally presents itself as a significant form of diabetes. The cause of this type of diabetes was identified using molecular methods, A3243G tRNAleu mutation and 5 kb deletion in mitochondrial

DNA. It is worth noting that depending on the amount of mutation in the mtDNA, a person develops MELAS, Leiqh and diabetes. Mitochondrial diabetes is usually first seen in middle age, which is transmitted through maternal DNA and is often associated with hearing loss, especially for loud noises. Almost all carriers of this gene develop diabetes or IGT before the age of 70. Therefore, the penetration of this mutation is almost 100%. In addition, all mtDNA mutations that affect ATP synthesis are expected to lead to diabetes. Interestingly, this syndrome is mild at first and gets worse over time. One possible cause of this disorder is mitochondrial dysfunction caused by ROS caused by high blood pressure, oxidative damage, and worsening blood sugar. Unlike the specific mutations that cause mitochondrial diabetes, the role of mitochondria in the pathophysiology of type 1 and type II diabetes is highly thought-provoking. In this regard, impaired mitochondrial biogenesis has been suggested as a reason for reducing the number of mitochondria and also reducing the capacity of oxidative phosphorylation in diabetes. It has also been observed that insulin deficiency seen in type 1 diabetes is associated with changes in mitochondrial morphology.

3. Various studies have shown that diabetes, in addition to disrupting the antioxidant defense system, also increases the production of free radicals. Several mechanisms intersect in the development of diabetes mellitus, and many of these mechanisms, as well as some unexpected mechanisms, play a role in causing complications. ROS and RNS can be a significant risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus, especially through insulin resistance and obesity, and may play a role in the development of diabetes complications by causing chronic oxidative stress. Sources of free radical production in diabetes include enzymatic pathways, non-enzyme pathways, and mitochondrial pathways. Non-enzymatic sources are derived from the biochemistry of glucose itself. Hyperglycemia causes oxidative stress through spontaneous oxidation of glucose, formation of advanced glycation end products (AGEs), activation of the polyol pathway, increase in free fatty acids, and increase in leptin. Enzymatic sources of oxidative stress in diabetes include NOS, NAD (P) H oxidase, cyclooxygenase and xanthine oxidase.

4. Under hyperglycemic conditions, protein glycation and glucose autoxidation increase, resulting in the formation of toxic metabolites such as glyoxal and methyl glyoxal. These active dicarbonyls increase oxidative stress and can cause a number of cellular damage, including covalent changes in amine and thiol groups of proteins and the formation of AGEs. Diabetes, like several other diseases, is associated with the accumulation of carbonylated proteins in tissues. Carbonilization is a non-enzymatic and irreversible change of proteins by carbonyls. In diabetes, dicarbonyls formed by the oxidation of reducing sugars react with proteins and eventually lead to the formation of AGEs. AGEs are responsible for most of the complications of diabetes such as neuropathy, nephropathy, retinopathy, cataract, etc., through their effects on intracellular and extracellular proteins, as well as effects on arterial walls, renal mesangium and other basement membranes. In addition to being cellular pathogens themselves, AGEs can exert their toxic effects of increasing ROS and oxidative stress by producing ROS that causes lipid peroxidation, protein breakdown, and nucleic acid oxidation. Also reduces the function of endogenous antioxidant enzymes. This factor accelerates diabetes and its complications.

5. Glycation occurs in the extracellular or intracellular environment in the cytosol and in organs such as mitochondria. In this regard, it has been observed in several studies that phospholipids of inner and outer membranes of mitochondria, membrane and matrix proteins and mitochondrial DNA are affected by mitochondrial glycation. A, β dicarbonyls can also enter the cell and mitochondria through diffusion and form AGEs outside the cell, inside the cytosol and inside the mitochondria. The exact correlation between glycation and mitochondrial dysfunction and mitochondrial glycation-related disease is not yet fully understood, but it has been observed that glycation of mitochondrial membrane lipids can affect electron transport chain activity and cause mitochondrial dysfunction. Glycation of mitochondrial proteins and changes in mitochondrial protein expression also impair mitochondrial function and cause oxidative damage, which can be seen in hyperglycemia in old age. It has also been observed that AGEs disrupt the dynamics of the mitochondrial network and cause mitophagy. Goudarzi et al.

showed that glyoxal had a toxic effect on mitochondria isolated from rat liver, and glyoxal increased mitochondrial ROS, decreased mitochondrial membrane potential difference, increased oxidative stress biomarker (malondialdehyde), and Inhibition of complex 2 mitochondria.

6. In diabetes, glycation damage due to high glucose levels and inhibition of glycolytic enzyme increases phosphate triose levels, which non-enzymatically increases the formation of methylglyoxal. AGEs also reduce insulin synthesis and secretion. AGEs decrease phosphorylation (P) of the transcription factor FoxO1 and increase its acetylation (AC). Thus, FoxO1 is transported into the nucleus and is protected against proteasome degradation. In addition, AGEs induce the transfer of PDX-1 transcription factor from the nucleus into the cytoplasm and reduce PDX-1 protein expression. Finally, it affects insulin gene transcription and insulin synthesis. AGEs inhibit insulin secretion by activating iNOS, thereby inhibiting cytochrome c oxidase activity and ATP depletion. In addition, AGEs inhibit insulin secretion by altering the Krebs cycle and limiting ATP production. ATP depletion inhibits the closure of voltage-dependent potassium channels, thereby reducing membrane depolarization and intracellular calcium concentrations, thereby inhibiting insulin secretion (Figure 1). AGEs also induce insulin tolerance and directly affect insulin, reducing glucose uptake and reducing insulin clearance. AGEs also increase insulin tolerance by increasing RAGE expression and decreasing AGER1 and SIRT1 expression. AGEs decrease insulin signaling and increase inflammation by stimulating PKCα and increasing TNF-α. Figure 2 shows the role of AGEs in insulin resistance.

Conclusions

Given the above, mitochondria play a vital role in the pathophysiology of diabetes because of their number or functional characteristics, or both. Mitochondria also play an important role in the etiology of genetic variants of "mitochondrial diabetes" due to their susceptibility to mutations in mtDNA. On the other hand, free radicals and AGEs, each of which, due to their specific mechanisms, are involved in type 1, type 2 diabetes and mitochondrial diabetes, and in addition, cause mitochondrial dysfunction. Due to the important role of mitochondria in energy production and cell survival, impaired mitochondrial function leads to oxidative stress and apoptosis. In general, these factors can be said to endanger cell life and, to a greater extent, tissue structure and function, so they can reduce oxygen free radicals, inhibit AGEs and the AGEs-RAGE axis, and protect function. Properly focused on mitochondria as a strategy for treating diabetes.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

بررسی روابط بین میتوکندری، استرس اکسیداتیو و محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته در بیماری دیابت

مهدی گودرزی[۱]، حمیدرضا خلیلی[۲]، محمدرضا رشیدی نوش آبادی[۲]، علیرضا ملایری[۳*]

۱. استادیار، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۲. استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۳. دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۰۴

* نویسندهٔ مسئول: علیرضا ملایری
نشانی: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشکده داروسازی، گروه فارماکولوژی
تلفن: ۰۶۱۳۳۳۶۸۵۴۶
رایانامه: Alireza.malaeiri@yahoo.com
شناسه ORCID: 0000-0001-5756-8201
شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0002-7816-4449

کلیدواژه‌ها:
محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، دیابت، میتوکندری، استرس اکسیداتیو

چکیده

زمینه و هدف: دیابت یک بیماری متابولیک است که می‌تواند نوروپاتی، رتینوپاتی و نفروپاتی ایجاد کند. با توجه به نقش حیاتی میتوکندری در متابولیسم هوازی، عملکرد این ارگانل به‌صورت قابل‌توجهی به پاتوفیزیولوژی دیابت مربوط می‌باشد. علاوه بر این، میتوکندری گونه‌های فعال اکسیژن را به‌عنوان یک نتیجه از اکسیداسیون سوخت تولید می‌کند که شواهد نشان می‌دهند این رادیکال‌ها و استرس اکسیداتیو ناشی از آن‌ها در پاتوفیزیولوژی دیابت و عوارض آن بسیار مهم هستند. محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته علاوه بر ایجاد استرس اکسیداتیو، عملکرد میتوکندری را نیز مختل می‌سازند و می‌توان گفت که مسئول عمده عوارض دیابت مانند نفروپاتی، رتینوپاتی می‌باشند.

مواد و روش‌ها: این مقاله مروری براساس یافته‌های حاصل از جستجو در پایگاه داده‌های Web of Science، Pubmed و Google Scholar بین سال‌های ۱۹۷۴ تا ۲۰۱۹ تهیه شد.

یافته‌ها: میتوکندری به دلیل نقش اساسی که در تولید انرژی و بقای سلول دارد، مختل شدن عملکرد صحیح آن سلول را به سمت استرس اکسیداتیو و آپوپتوزیس می‌کشاند. از طرفی رادیکال‌های آزاد و محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته علاوه بر این که باعث اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود، به‌واسطه خصوصیات عملکردی مشخص خود، در دیابت و پاتوفیزیولوژی دیابت نقش مؤثری دارند.

نتیجه‌گیری: کاهش رادیکال‌های آزاد، مهار محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته و محافظت از عملکرد درست میتوکندری را می‌توان به‌عنوان یک استراتژی برای درمان و بهبود عوارض بیماری دیابت مورد توجه بیشتری قرار داد.

۱. مقدمه

بیماری دیابت که از ویژگی معمول آن قند خون بالا (هیپرگلایسمی) می‌باشد یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیک است که در این بیماران، تولید یا عملکرد انسولین یا هر دوی آنها دچار اشکال شده است. میلیون‌ها نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند (۱). این بیماری یکی از مهم‌ترین علل اصلی مرگ‌ومیر در کشورهای توسعه‌یافته می‌باشد. تخمین زده شده است که شیوع دیابت در سراسر جهان از حدود ۲۸۵ میلیون نفر بالغ در سال ۲۰۱۰ به ۴۳۹ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ برسد (۲). نقش اصلی انسولین در بافت‌های بدن، پایین آوردن قند خون و فعال کردن سامانه ذخیره‌سازی مواد غذایی مختلف می‌باشد و زمانی که در هریک از این مکانیسم‌ها مشکلی پیش بیاید، قند خون بالا می‌رود که اگر این حالت کنترل نشود باعث آسیب به چشم، کلیه و اعصاب و بیماری‌هایی همچون دیابت می‌شود (۳). دیابت به نوع ۱، نوع ۲ و انواع متفرقه تقسیم می‌شود که در ابتلا به این بیماری هر دو عامل ژنتیک

Copyright © 2021 Sabzevar University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution- Non Commercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.
Published by Sabzevar University of Medical Sciences.

و محیط دخیل می‌باشد (۴-۵). کلمه میتوکندری از واژه یونانی (MITOS *μίτος*) مشتق شده است. واژه میتوکندری، ترکیبی از دو کلمه MITO به معنای رشته و Chandrion به معنی دانه می‌باشد، این اندامک، اغلب رشته‌ای یا به‌صورت دانه‌های کوچک در سیتوپلاسم همه سلول‌های یوکاریوتی وجود دارد (۶). میتوکندری مرکز متابولیسم سلولی و جایگاه مهم تولید ATP می‌باشد که بالای ۹۰ درصد انرژی سلول را تأمین می‌کند (۷-۸) میتوکندری علاوه بر تأمین انرژی سلولی، در طیف وسیعی از فرایندهای دیگری از جمله سیگنالینگ، تنظیم غلظت کلسیم، مرگ سلولی، تولید گرما، کنترل آپوپتوز و به‌عنوان کنترل چرخه سلولی و رشد سلولی دخالت دارد (۹). یکی از فراورده‌های جانبی تولید ATP از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری، تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌باشد (۱۰). کمپلکس I و III به دلیل آزادسازی الکترون‌ها به داخل زنجیره انتقال الکترونی، از جمله مهم‌ترین منبع تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌باشد (۱۱).

در نتیجه به‌هم‌خوردن تعادل بین مکانیسم‌های تولیدکننده و حذف‌کننده رادیکال‌های آزاد، استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد. رادیکال‌های آزاد از طریق واکنش با ماکرومولکول‌های سلولی می‌تواند موجب آسیب اکسیداتیو در غشاها، پروتئین‌ها و ژن‌ها شود (۱۲). رادیکال‌های آزاد که اغلب از اکسیژن مشتق می‌شوند و یک الکترون منفرد دارند، ملکول‌هایی با وزن ملکولی کم هستند که در داخل سلول دیده می‌شوند (۱۳). رادیکال‌های آزاد به سه دسته گونه‌های فعال اکسیژن [1](ROS)، گونه‌های فعال نیتروژن [2](RNS) و گونه‌های فعال هالوژن طبقه‌بندی می‌شوند. میتوکندری که به‌طور دائم اکسیژن را متابولیزه می‌کند و گونه‌های فعال اکسیژن را به‌عنوان فراورده فرعی تولید می‌کند. این گونه‌های فعال اکسیژن شامل یون‌های پراکسید، سوپراکسید ($O_2^{\bullet -}$)، هیدروژن پراکسید (H_2O_2) ، رادیکال هیدروکسیل (HO) می‌باشند (۱۴). ROS می‌تواند با DNA، RNA، پروتئین و لیپیدها واکنش دهد و این واکنش‌ها نقش مهمی را در ایجاد بیماری‌هایی نظیر دیابت، سرطان، اختلال‌های عصبی و بیماری‌های قلبی- عروقی، ایفا می‌کنند (۸، ۱۵-۱۶).

۲. مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، پس از جستجو در پایگاه‌های داده Web of Science، PubMed و Google Scholar، یافته‌های بیش از ۷۰ مقاله مربوط به سال‌های ۱۹۷۴ تا ۲۰۲۱ که با کلیدواژه‌های دیابت، میتوکندری، استرس اکسیداتیو، محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته به‌دست آمدند، بررسی و جمع‌بندی شد.

۳. یافته‌ها

در این بخش، در ابتدا رابطه استرس و میتوکندری، دیابت و میتوکندری و منابع تولید استرس اکسیداتیو در دیابت و در نهایت محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته و رابطه آن با میتوکندری ارائه شد.

۱.۳. استرس اکسیداتیو و میتوکندری

میتوکندری، یکی از منابع اصلی انواع اکسیژن‌های فعال به‌شمار می‌آید. در فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری حدود ۱/۵-۱ درصد از اکسیژن مصرف‌شده برای تولید ATP تبدیل به ROS می‌شود ولی در مقابل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی درونی میتوکندری مانند آنزیم سوپر اکسیداز دسموتاز که سوپراکسید ($O_2^{\bullet -}$) را به H_2O_2 تبدیل می‌کند و آنزیم‌های کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز که H_2O_2 را تبدیل به اکسیژن و آب می‌کند، میتوکندری را از خطر ROS در امان می‌دارند. هرگونه اختلال در عملکرد این آنزیم‌های حفاظتی موجب تجمع H_2O_2 و در نهایت تشکیل رادیکال‌های هیدروکسیل می‌شود (۱۷-۱۸). مولکول‌های DNA میتوکندری (mtDNA) به دلیل اینکه به غشای داخلی میتوکندری به‌صورت گذرا متصل می‌شوند، به‌شدت از طریق اکسیداسیون دچار آسیب می‌شود (۱۹). از طرفی mtDNA حدوداً ۱۰ تا ۲۰ برابر بیشتر از DNA هسته‌ای به دلیل سازوکارهای ضعیف میتوکندریایی مانند فقدان هیستون‌ها و سیستم ترمیمی محدود آسیب می‌بینند (۲۰). با توجه به اینکه رادیکال‌های آزاد باعث حذف و جهش‌های نقطه‌ای با شکستن ریشه‌های DNA می‌شود و از آنجایی که پروتئین‌های رمز شده DNA هسته‌ای با پروتیین‌های رمز شده mtDNA در درون میتوکندری ترکیب می‌شوند، احتمال می‌رود که اگر جهشی در mtDNA رخ دهد باعث اختلال در عملکرد آنزیم‌هایی زنجیره تنفسی شود که در نهایت می‌توان کاهش تولید ATP و افزایش رادیکال‌های آزاد را انتظار داشت که این عمل باعث صدمات بیشتری به میتوکندری می‌شود (۲۰-۲۱). از طرفی مشاهده شده است که با استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی مانند ویتامین E (آلفاتوکوفرول) می‌توان باعث حفظ و بهبود عملکرد میتوکندری شد (۲۲).

۲.۳. دیابت و میتوکندری

تنها حدود یک درصد از کل DNA سلول را mtDNA شامل می‌شود و به‌صورت قابل‌ملاحظه‌ای بسیار جهش‌پذیر می‌باشد. در اوایل دهه ۱۹۹۰ اولین جهش‌های بیماری‌زای mtDNA شناسایی شد و در بررسی‌های متعددی مشخص شد که به‌واسطه این جهش‌ها نقص عملکردی در زنجیره تنفسی و تولید آنزیم‌های غیرطبیعی به‌وجود می‌آید که می‌توان نتیجه گرفت که بیماری‌های مختلفی با جهش

1 Reactive Oxygen Species
2 Reactive Nitrogen Species

درmtDNA مرتبط می‌باشند (۲۳-۲۴). در سال ۱۹۹۲، برای اولین‌بار نقش میتوکندری در تثبیت گلوکز خون آشکار و در سال ۱۹۹۶، دیابت میتوکندریایی شناسایی شد (۲۵-۲۶) در بررسی‌های بالینی، دیابت میتوکندریایی به‌طور کلی خود را به‌عنوان یک شکل قابل‌توجه از دیابت معرفی می‌کند (۲۷). علت این نوع دیابت را با کمک روش‌های مولکولی، جهش A3243G tRNAleu و حذف 5kb در DNA میتوکندریایی شناسایی کردند. شایان ذکر است که بسته به میزان جهش در mtDNA فرد دچار بیماری‌های MELAS و Leiqh و دیابت می‌شود (۲۸-۲۹).

دیابت میتوکندریایی معمولاً برای اولین‌بار در سنین میانسالی دیده می‌شود که از طریق DNA مادری منتقل می‌شود و غالباً با کم‌شنوایی به‌ویژه برای صدای زیاد همراه است (۲۷, ۳۰) تقریباً همه حاملان این ژن قبل از ۷۰ سالگی به دیابت یا IGT مبتلا شده‌اند. بنابراین، نفوذ این جهش تقریباً ۱۰۰ درصد است. علاوه بر این، انتظار می‌رود که تمام جهش‌های mtDNA که بر سنتز ATP تأثیر می‌گذارند منجر به دیابت شود (۲۷). جالب اینجاست که این سندرم در ابتدا خفیف است و با گذشت زمان بدتر می‌شود. یکی از دلایل احتمالی این اختلال عملکرد میتوکندری است که توسط ROS ناشی از فشار خون بالا، آسیب اکسیداتیو و بدتر شدن قند خون ایجاد می‌شود (۳۱).

برخلاف جهش‌های ویژه‌ای که باعث دیابت میتوکندری می‌شود، نقش میتوکندری در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۱ و نوع II بسیار قابل‌تأمل می‌باشد. اگرچه عبارت «اختلال عملکرد میتوکندری» غالباً استفاده می‌شود اما باید به خاطر داشت که فراتر از عملکرد، شواهدی در مورد نقص بیوژنز میتوکندری، تعداد، مورفولوژی و پویایی از جمله fission، fusion، وجود دارد. در همین راستا اختلال در بیوژنز میتوکندری به‌عنوان دلیل کاهش تعداد میتوکندری و همچنین کاهش ظرفیت فسفوریلاسیون اکسیداتیو در دیابت پیشنهاد شده است. همچنین مشاهده شده است که کمبود انسولین که در دیابت نوع ۱ مشاهده می‌شود با تغییراتی در مورفولوژی میتوکندری همراه است (۳۲). برای مثال در مطالعه‌ای که از آلوکسان برای آسیب رساندن به سلول‌های β و القای دیابت در موش‌ها استفاده شد، تورم میتوکندری و آسیب به غشای میتوکندری و کریستا و همچنین کاهش تعداد میتوکندری در کبد و قلب مشاهده شد (۳۳).

۳.۳. استرس اکسیداتیو و دیابت

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که دیابت علاوه بر اختلال در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد نیز می‌شود (۳۴). اختلال در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی یکی دیگر از مکانیسم‌هایی است که استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت را تشدید می‌کند (۳۵). برای مثال مشاهده شده است که میزان بیان و فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز در قلب مدل‌های آزمایشگاهی دیابتی کاهش می‌یابد (۳۵). ROS به نقایص ترشح و عمل انسولین و عوارض طولانی‌مدت دیابت کمک می‌کند. آسیب‌های التهابی که مشخصه دیابت نوع ۱ است، حداقل تا حدودی از طریق ROS واسطه می‌شوند. در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، شار زیاد مواد مغذی و در نتیجه تولید ROS به‌نظر می‌رسد واسطه از بین رفتن عملکرد سلول است (۳۲). با استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی می‌توان تا حدودی از عوارض دیابت جلوگیری کرد. در همین راستا طبق مطالعات پیشین ما که تأثیر عصاره گیاه S. aegyptiaca را بر دیابت نوع ۲ القا شده توسط استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی بررسی کردیم، مشاهده شد که عصاره این گیاه علاوه بر کاهش قابل‌توجه قند خون، با اثر آنتی‌اکسیدانی خود سطح مالون دی‌آلدید که یک بیومارکر لیپید پراکسیداسون و استرس اکسیداتیو می‌باشد را پایین می‌آورد و در مجموع باعث بهبود قابل‌توجه عوارض دیابت می‌شود (۳۶-۳۷).

چندین مکانیسم در ایجاد دیابت ملیتوس با هم در تلاقی هستند و بسیاری از این مکانیسم‌ها و نیز برخی مکانیسم‌های غیرمنتظره، در ایجاد عوارض نقش دارند. ROS و RNS می‌توانند خطر مهمی در شروع دیابت ملیتوس نوع ۲ به‌ویژه از طریق مقاومت انسولین و چاقی هستند و با ایجاد استرس اکسیداتیو مزمن، در پیشرفت عوارض دیابت نقش داشته باشند. از جمله منابع تولید رادیکال‌های آزاد در دیابت می‌توان به مسیرهای آنزیمی، مسیرهای غیرآنزیمی و مسیرهای میتوکندریایی اشاره کرد. منابع غیرآنزیمی از بیوشیمی خود گلوکز منشأ می‌گیرند. هیپرگلیسمی از طریق اکسیداسیون خودبه‌خودی گلوکز، تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته[1] (AGEs)، فعال کردن مسیر پلی‌اُل، افزایش اسیدهای چرب آزاد و افزایش لپتین باعث استرس اکسیداتیو می‌شود (۳۴). منابع آنزیمی ایجاد استرس اکسیداتیو در دیابت عبارتند از: NOS[2]، NAD(P)H اکسیداز، سیکلواکسیژناز و گزانتین اکسیداز (۳۵).

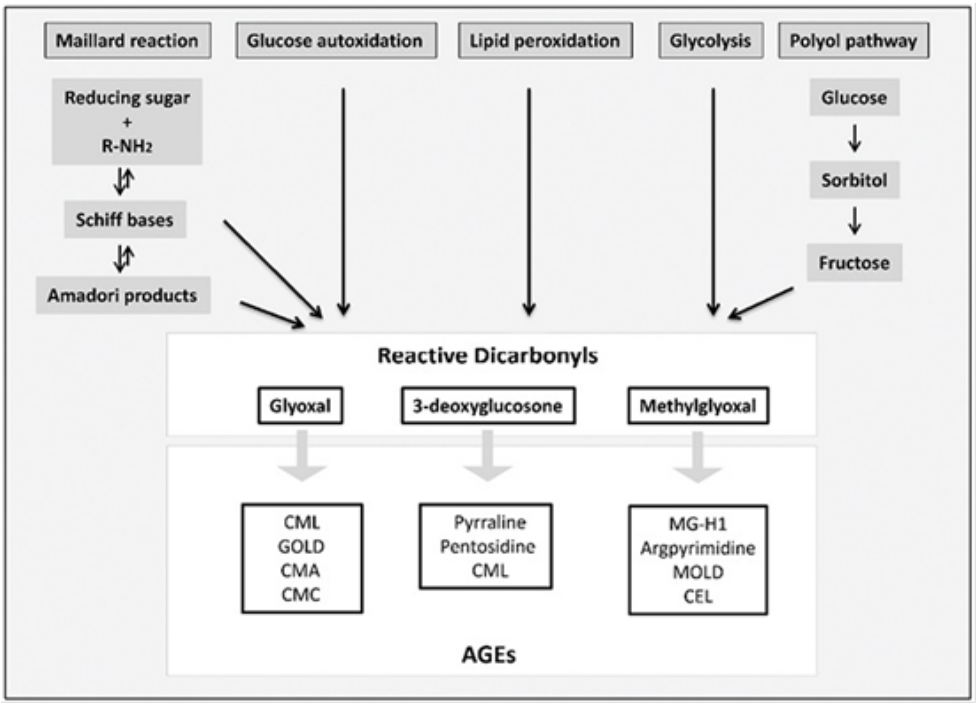
۴.۳. محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs)

تحت شرایط هیپرگلیسمی، گلیکاسیون پروتئین و اتواکسیداسیون گلوکز و در نتیجه تشکیل متابولیت‌های سمی نظیر گلی‌اکسال و متیل گلی‌اکسال افزایش پیدا می‌کند. این دی‌کربونیل‌های فعال، استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهند و می‌توانند باعث ایجاد تعدادی از آسیب‌های سلولی شامل تغییرات کووالان گروه‌های آمین و تیول پروتئین‌ها و تشکیل AGEs شوند(۳۸-۴۰). دیابت همانند چندین بیماری دیگر با تجمع پروتئین‌های کربونیله شده در بافت‌ها مرتبط می‌باشد.

1 Advanced glycation end products

2 Nitric oxide synthase

کربونیلاسیون یک تغییر غیرآنزیمی و برگشت‌ناپذیر پروتئین‌ها به‌وسیله کربونیل‌ها می‌باشد. در بیماری دیابت، دی‌کربونیل‌های تشکیل‌یافته به‌وسیله اتوکسیداسیون قندهای احیا، با پروتئین‌ها واکنش و در نهایت منجر به تشکیل AGEs می‌شوند (۴۰). AGEs مسئول بیشتر عوارض دیابت نظیر نروپاتی، نفروپاتی، رتینوپاتی، کاتاراکت و ... هستند که از طریق تأثیرات آنها بر پروتئین‌های داخل و خارج سلولی و نیز تأثیرات بر دیواره‌های شریانی، مزانژیوم کلیه و سایر غشاهای پایه صورت می‌گیرد (۴۴-۴۱). شکل ۱ مسیرهای تشکیل دی‌کربونیل‌های فعال و AGEs را نشان می‌دهد. امروزه بیش از دوازده AGEs برای بافت‌های انسان کشف شده است. از جمله آن‌ها می‌توان پیرالین[1]، پنتوزیدین[2]، کروسلین[3]، CEL[4]، CML[5]، GOLD[6]، MOLD[7] و DOLD[8] را نام برد.



شکل ۱. مسیرهای تشکیل دی‌کربونیل‌های فعال و AGEs (۴۵)

۱.۴.۳. مکانیسم اثر AGEs

AGEs در بدن با تغییر در ساختار پروتئین‌های بدن و با اثر برگیرنده RAGE نقش خود را ایفا می‌کنند (۴۶). AGEs علاوه بر این که خودشان از عوامل آسیب‌زای سلول به‌حساب می‌آیند می‌توانند اثرات سمی خود را از افزایش ROS و استرس اکسیداتیو اعمال کند؛ به این صورت که با تولید ROS باعث پراکسیداسیون لیپید، تجزیه پروتئین و اکسیداسیون نوکلئیک اسیدها می‌شود و عملکرد آنزیم-های آنتی‌اکسیدانی درونی را کاهش می‌دهد. همچنین در اختلال سیستم ایمنی نیز نقش دارد؛ به این صورت که اغلب آنتی‌بادی‌ها در برابر AGEs در پلاسما تشکیل می‌شوند و به پیدایش کمپلکس ایمنی AGEs در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ منتهی می‌گردند که این عامل، دیابت و عوارض آن را تسریع می‌کند. مشاهده شده است که AGEs ظرفیت اتصال لیگاندها را کاهش و نیمه عمر پروتئین‌ها و فعالیت آنزیم‌ها را تغییر می‌دهند؛ در نهایت می‌توان گفت که ممکن است AGEs با مستعد شدن اسیدهای نوکلئیک و فسفولیپیدها به گلیکوزیلاسیون تولید شوند (۳۸).

۵.۳. میتوکندری و AGEs

گلیکاسیون در محیط خارج سلولی یا داخل سلولی در سیتوزول و در اندامک‌هایی مانند میتوکندری اتفاق می‌افتد. در همین راستا در مطالعات متعددی مشاهده شده است که فسفولیپیدهای غشای داخلی و خارجی میتوکندری، پروتئین‌های غشا و ماتریکس و DNA

1 Pyrraline
2 Petosidine
3 Crossline
4 N-carboxyethyllysine
5 N-carboxymethyllysine
6 Glyoxal- lysine dimer
7 Methylglyoxal- lysine dimer
8 Deoxyglucosone-lysine dimer

میتوکندری تحت تأثیر گلیکاسیون میتوکندریایی قرار می‌گیرند (۴۷). α، β دی‌کربونیل‌ها نیز می‌توانند از طریق انتشار وارد سلول و میتوکندری شوند و در خارج سلول، داخل سیتوزول و داخل میتوکندری تشکیل AGEs دهند (۴۱). AGEs خارج سلولی می‌تواند به رسپتورهایش در سطح سلول مانند RAGE متصل شود و مسیرهای سیگنالینگ سلولی مربوط به خود را فعال کند یا به پپتیدهای غشا متصل کند و ایجاد لیپید پراکسیداسیون و تولید بیشتر دی‌کربونیل‌ها را موجب شود. همچنین از طرفی دیگر دی‌کربونیل‌های خارج سلولی از طریق انتشار از غشاهای لیپیدی وارد سلول می‌کند و با بیوملکول‌های سلول تولید AGEs داخل سلولی می‌کند یا از طریق انتشار وارد میتوکندری می‌شود و در آنجا تولید AGEs میتوکندریایی می‌کند (۴۷). AGEs بهوسیله فعال کردن iNOS[1] و در نتیجه مهار فعالیت آنزیم سیتوکروم c اکسیداز و تخلیه ATP باعث مهار ترشح انسولین می‌شود (۴۸).

همبستگی دقیق گلیکاسیون و اختلال میتوکندری و بیماری مرتبط با گلیکاسیون میتوکندری هنوز کامل مشخص نیست ولی مشاهده شده است که گلیکاسیون لیپیدهای غشای میتوکندری می‌تواند بر فعالیت زنجیره انتقال الکترون تأثیر بگذارد و باعث اختلال میتوکندری شود (۴۹). همچنین گلیکاسیون پروتئین‌های میتوکندری و تغییر در بیان پروتئین‌های میتوکندری، عملکرد میتوکندری را مختل می‌کند و باعث آسیب اکسیداتیو می‌شود که این آسیب‌ها را می‌توان در هایپرگلیسمی در سالخوردگی مشاهده کرد (۴۷). برای مثال در سلول کشت‌شده با متیل گلی‌اکسال یا گلی‌اکسال، کاهش اختلاف پتانسیل غشای میتوکندری، سنتز ATP، فعال‌سازی زنجیره انتقال و افزایش سطح ROS مشاهده شده است (۵۰-۵۳). همچنین مشاهده شده است که AGEs پویایی شبکه میتوکندری را مختل می‌کنند و باعث میتوفاژی می‌شوند (۵۴). گودرزی و همکاران نشان دادند که گلی‌اکسال بر میتوکندری‌های جدا شده از کبد موش صحرایی تأثیر سمی دارند و گلی‌اکسال باعث افزایش میزان ROS میتوکندریایی، کاهش اختلاف پتانسیل غشای میتوکندری، افزایش میزان مارکز استرس اکسیداتیو (مالون‌دی‌آلدئید) و مهار کمپلکس ۲ میتوکندری می‌شود (۵۵).

۳.۵.۱. آپوپتوزیس میتوکندری و AGEs

مسیر آپوپتوزیس میتوکندری بهوسیله سیگنال آپوپتوتیکی که از طریق افزایش در سطح ROS داخل سلولی و کاهش پتانسیل غشای میتوکندری و آزاد شدن سیتوکرم C در سیتوزول بهوجود می‌آید، شروع می‌شود. از طرفی، آزاد شدن سیتوکروم C بهوسیله شماری از عوامل آنتی‌اپوپتوتیک از خانواده Bcl_2 متوقف می‌شود و بهوسیله اعضای خانواده پیش‌آپوپتوتیک مانند Bax القا می‌شود. مکانیسم دقیق AGEs که بهوسیله آن میزان بقای سلول را کاهش می‌دهد نامشخص است ولی با این حال مطالعات متعددی اثرات سمیت سلولی AGEs‌ها را از طریق آپوپتوزیس نشان داده است (۵۶). در همین راستا مطالعات قبلی نشان می‌دهد که AGEs آپوپتوزیس را در سلول‌های مزانشیال بهوسیله افزایش تولید ROS القا می‌کند (۵۷). همچنین در بررسی‌هایی دیگر مشاهده شده است که AGEs بیان Bax را بهصورت معنی‌داری افزایش می‌دهد در حالی که باعث کاهش میزان Bcl_2 می‌گردد که در نتیجه باعث افزایش آزاد شدن سیتوکروم C به سیتوزول و آپوپتوزیس می‌شود. علاوه بر این نشان داده شده است که AGEs دپولاریزاسیون غشای میتوکندری را القا می‌کند (۵۶).

۳.۵.۲. محور RAGE - AGEs و میتوکندری

دینامیک متعادل میتوکندری برای باقی ماندن عملکرد، انرژی میتوکندری و جلوگیری از آپوپتوزیس حیاتی می‌باشد (۵۸-۵۹). بررسی‌ها نشان می‌دهد که تغییرات دینامیک (پویا) میتوکندری بهطور قابل‌توجهی بر عملکرد، تعداد و شکل میتوکندری تحت شرایط دیابت تأثیر می‌گذارد (۵۸) در مطالعاتی نیز مشاهده شده است که محور RAGE - AGEs واسطه اختلال عملکرد و تغییر دینامیک میتوکندری در سلول‌های لوزالمعده (۶۰) و موش‌های دارای چربی بالا می‌باشد (۶۱). RAGE اصلی‌ترین گیرنده AGEs می‌باشد که در آپوپتوزیس انواع سلول‌های مختلف نقش بهسزایی دارد (۶۲-۶۳). همچنین در مطالعات نشان داده است که RAGE نقش مهمی در استرس اکسیداتیو و هموستاز میتوکندری ایفا می‌کند (۶۴). فعال‌سازی RAGE بهطور مستقیم تولید ROS را القا می‌کند و باعث ایجاد یک هماهنگی با میتوکندری برای افزایش تولید ROS می‌شود (۶۵). همان‌طور که گفته شد AGEs باعث افزایش سطح ROS، آزاد شدن سیتوکروم C،کاهش پتانسیل غشای میتوکندری و همچنین باعث متورم شدن و واکئولیزاسیون قابل‌توجه‌ای در میتوکندری می‌شود که مشاهده شده است این تغییرات پس از تجویز آنتی‌رسپتور RAGE بهبود می‌یابند (۵۸). تعامل و تداخل بین AGEs و RAGE منجر می‌شود به افزایش استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی مسیرهای مختلفی که نقش حیاتی در تنظیم مرفولوژی و دینامیک میتوکندری دارند (۶۶-۶۷). ترانسفیکیشن RAGE، ناهنجاری و اختلال میتوکندری را تشدید می‌کند و باعث افزایش قابل‌توجه سطح ROS میتوکندریایی و کاهش تولید ATP و MMP می‌شود. همچنین باعث کاهش طول و تراکم میتوکندری می‌گردد و پویایی میتوکندری را تغییر می‌دهد. در نهایت می‌توان نتیجه گرفت که تغییرات در میتوکندری عمدتاً بهوسیله RAGE واسطه‌گری می‌شود (۶۸).

1 Inducible nitric oxide synthase

۶.۳. نقش AGEs در دیابت

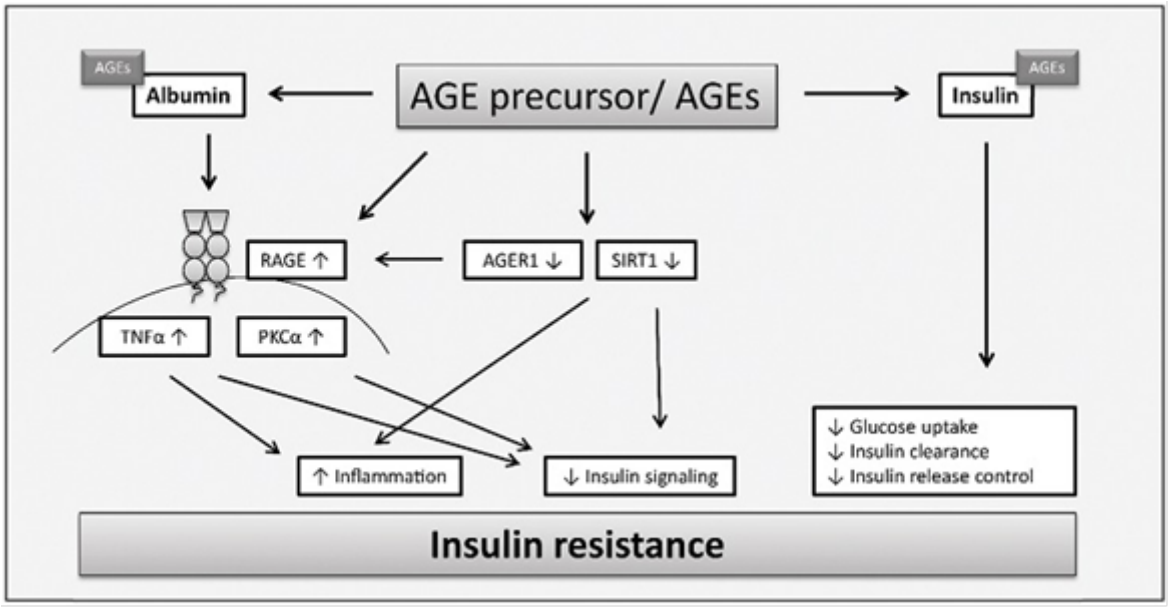
در دیابت آسیب گلیکاسیون به دلیل سطوح بالای گلوکز و مهار آنزیم گلیکولیتیک باعث افزایش سطوح تریوز فسفات می‌شود که به‌طور غیرآنزیمی تشکیل متیل گلی‌اکسال را افزایش می‌دهد. گلیکاسیون می‌تواند در محیط خارج‌سلولی یا داخل‌سلولی در سیتوزول و در اندامک‌هایی مانند میتوکندری اتفاق بیافتد. AGEs خارج‌سلولی می‌تواند به رسپتورهایش در سطح سلول مانند RAGE متصل و مسیرهای سیگنالینگ سلولی فعال گردد یا به پپتیدهای غشا متصل شود و ایجاد لیپید پراکسیداسیون و تولید بیشتر دی‌کربونیل‌ها را موجب گردد. همچنین فعالیت RAGE باعث کاهش بیان گلی‌اکسالاز I می‌شود که باعث افزایش بیشتر دی‌کربونیل‌ها می‌گردد (۴۷). دی‌کربونیل‌های خارج سلولی از طریق انتشار از غشاهای لیپیدی وارد سلول می‌شوند و با بیوملکول‌های سلول تولید AGEs داخل‌سلولی می‌کند یا از طریق انتشار وارد میتوکندری می‌شود و در آنجا AGEs میتوکندریایی را تولید می‌کند.

مقاومت به انسولین، شرایطی است که در آن، سلول‌های بدن پاسخ مناسبی به انسولین نمی‌دهند و به دنبال آن جذب گلوکز مختل می‌گردد و به‌طور ثانویه باعث افزایش قند خون می‌شود. در حالت مقاومت به انسولین، مقدار انسولین تولید شده در بدن، طبیعی و حتی بیشتر از مقدار طبیعی است اما مشکل در پاسخ سلول‌ها به انسولین می‌باشد. مقاومت به انسولین معمولاً به‌صورت کشف‌نشده منجر به بروز دیابت نوع ۲ می‌شود.

AGEs همچنین باعث تحمل انسولین می‌شود و به‌طور مستقیم بر انسولین تأثیر می‌گذارد و باعث کاهش جذب گلوکز و کاهش کلیرانس انسولین می‌شود. همچنین AGEs از طریق افزایش بیان RAGE و کاهش بیان AGER1 و SIRT1[1] باعث تحمل انسولین می‌شود.

AGEs از طریق تحریک PKCα[2] و افزایش TNF-α[3] باعث کاهش سیگنالینگ انسولین و افزایش التهاب می‌شود (۴۸).

شکل ۲ نقش AGEs در مقاومت انسولین را نشان می‌دهد



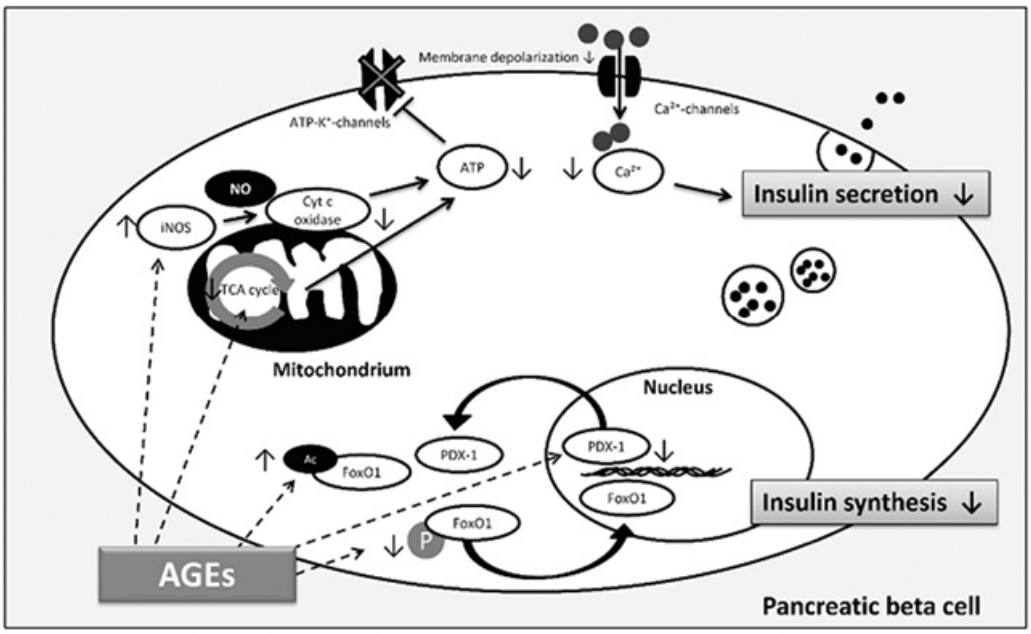
شکل ۲. نقش AGEs در مقاومت انسولین (۴۸)

AGEs همچنین باعث کاهش سنتز و ترشح انسولین می‌شود. AGEs فسفریلاسیون (P) فاکتور رونویسی FoxO1[4] را کاهش و استیلاسیون (AC) آن را افزایش می‌دهد. بنابراین FoxO1 به درون هسته انتقال می‌یابد و در مقابل تجزیه پروتئازومی حفاظت می‌شود. علاوه بر این AGEs انتقال فاکتور رونویسی PDX-1[5] را از هسته به درون سیتوپلاسم القا می‌کند و بیان پروتئین PDX-1 را کاهش می‌دهد. سرانجام بر رونویس ژن انسولین و سنتز انسولین تأثیر می‌گذارد (شکل ۳).

AGEs به‌وسیله فعال کردن iNOS و در نتیجه مهار فعالیت آنزیم سیتوکروم c اکسیداز و تخلیه ATP باعث مهار ترشح انسولین می‌شود.

1 Sirtuin 1
2 Protein kinase C alpha
3 Tumour necrosis factor α
4 Forkhead box protein O1
5 Pancreatic and duodenal homeobox-1

علاوه بر این AGEs ترشح انسولین را از طریق تغییرات در چرخه کربس و محدود کردن تولید ATP مهار می‌کند. تخلیه ATP بسته شدن کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ را مهار می‌کند و در نتیجه باعث کاهش دپولاریزاسیون غشا و کاهش غلظت کلسیم داخل سلولی و در نتیجه مهار ترشح انسولین می‌شود (شکل ۳).



شکل ۳. نقص عملکرد سلول بتا و مسیرهای القا شده توسط AGEs (۴۸)

٤. بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب بیان شده، میتوکندری به‌واسطه تعداد یا خصوصیات عملکردی خود یا هر دو، در پاتوفیزیولوژی دیابت نقش حیاتی دارد. همچنین میتوکندری با مستعد بودن mtDNA خود به جهش، نقش مهمی در اتیولوژی اشکال ژنتیکی دیابت «دیابت میتوکندریایی» دارد. از طرفی، رادیکال‌های آزاد و AGEs که هرکدام به‌واسطه مکانیسم‌های مشخص خود در دیابت نوع ۱، ۲ و دیابت میتوکندریایی نقش دارند و علاوه بر آن باعث اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شوند. به دلیل نقش مهم و اساسی میتوکندری در تولید انرژی و بقای سلول، مختل شدن کارکرد صحیح میتوکندری سلول را به سمت استرس اکسیداتیو و آپوپتوزیس می‌کشاند. در مجموع می‌توان گفت این فاکتورها حیات سلول و در سطح وسیع‌تری ساختار و عملکرد بافت‌ها را به‌خطر می‌اندازند؛ بنابراین می‌توان کاهش رادیکال‌های آزاد اکسیژن، مهار AGEs و محور RAGE - AGEs و محافظت از عملکرد صحیح میتوکندری را به‌عنوان یک استراتژی برای درمان دیابت مورد توجه بیشتری قرار داد.

References

[1]. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2013;36(Supplement 1):S67-S74.
[2]. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes research and clinical practice. 2010; 87(1):4-14.
[3]. Tusié ML. Genetics of type 2 diabetes mellitus: genes implicated in early onset diabetes. Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion. 2000;52(3):296-305.
[4]. So W, Ng M, Lee S, Sanke T, Lee H, Chan J. Genetics of types 2 diabetes mellitus. Hong Kong Medical Journal. 2000;6(1):69-76.
[5]. Santorelli F, Sciacco M, Tanji K, Shanske S, Vu T, Golzi V, et al. Multiple mitochondrial DNA deletions in sporadic inclusion body myositis: a study of 56 patients. Annals of neurology. 1996;39(6):789-95.
[6]. Lodish H. Molecular cell biology: Macmillan; 2008.
[7]. Martin SD, McGee SL. The role of mitochondria in the aetiology of insulin resistance and type 2 diabetes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 2014;1840(4):1303-12.
[8]. Pieczenik SR, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. Experimental and molecular pathology. 2007;83(1):84-92.
[9]. McBride HM, Neuspiel M, Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse. Current Biology. 2006;16(14):R551-R60.
[10].Ernster L, Schatz G. Mitochondria: a historical review. The Journal of cell biology. 1981;91(3):227s-55s.
[11].Tahara EB, Navarete FD, Kowaltowski AJ. Tissue-, substrate-, and site-specific characteristics of mitochondrial reactive oxygen species generation. Free Radical Biology and Medicine. 2009;46(9):1283-97.

[12].Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Experimental physiology. 1997;82(2):291-5.
[13].Nordberg J, ARN´ER ESJ. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalianthioredoxin system. Free Radical Biology & Medicine. 2001;31(11):1287-312.
[14].Kirkinezos IG, Moraes CT, editors. Reactive oxygen species and mitochondrial diseases. Seminars in cell & developmental biology; 2001: Elsevier.
[15].Kong X, Wang R, Xue Y, Liu X, Zhang H, Chen Y, et al. Sirtuin 3, a new target of PGC-1α, plays an important role in the suppression of ROS and mitochondrial biogenesis. PloS one. 2010;5(7):e11707.
[16].Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, Baros S, Liska J, Hudecova D, et al. Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. Journal of Applied Toxicology. 2011;31(2):95-107.
[17].Houshmand M. Mitochondrial DNA mutations, pathogenicity and inheritance. Iranian Journal of Biotechnology. 2003;1(1):1-18.
[18].Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. Proceedings of the National academy of Sciences. 1980;77(11):6715-9.
[19].Rustin P, von Kleist-Retzow J-C, Vajo Z, Rotig A, Munnich A. For debate: defective mitochondria, free radicals, cell death, aging-reality or myth-ochondria? Mechanisms of ageing and development. 2000;114(3):201-6.
[20].Taanman J-W. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. 1999;1410(2):103-23.
[21].Maechler P, Wollheim CB. Mitochondrial signals in glucose - stimulated insulin secretion in the beta cell. The Journal of physiology. 2000;529(1):49-56.
[22].Nesari A, Mansouri MT, Khodayar MJ, Rezaei M. Preadministration of high-dose alpha-tocopherol improved memory impairment and mitochondrial dysfunction induced by proteasome inhibition in rat hippocampus. Nutritional neuroscience. 2019:1-11.
[23].Lu C-Y, Lee H-C, Fahn H-J, Wei Y-H. Oxidative damage elicited by imbalance of free radical scavenging enzymes is associated with large-scale mtDNA deletions in aging human skin. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1999;423(1-2):11-21.
[24].Ohkubo K, Yamano A, Nagashima M, Mori Y, Anzai K, Akehi Y, et al. Mitochondrial gene mutations in the tRNALeu (UUR) region and diabetes: prevalence and clinical phenotypes in Japan. Clinical chemistry. 2001;47(9):1641-8.
[25].Maassen JA. Mitochondrial diabetes: pathophysiology, clinical presentation, and genetic analysis. American journal of medical genetics. 2002;115(1):66-70.
[26].Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, Trounce I, Polak MA, Koontz DA, et al. Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. Nature genetics. 1992;1(1):11.
[27].Maassen JA, M't Hart L, van Essen E, Heine RJ, Nijpels G, Tafrechi RSJ, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. Diabetes. 2004;53(suppl 1):S103-S9.
[28].Katagiri H, Asano I, Ishihara H, Inukai K, Anai M, Yazaki Y, et al. Mitochondrial diabetes mellitus: prevalence and clinical characterization of diabetes due to mitochondrial tRNA Leu (UUR) gene mutation in Japanese patients. Diabetologia. 1994;37(5):504-10.
[29].Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, Sakuta R, Suzuki Y, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. New England Journal of Medicine. 1994;330(14):962-8.
[30].Maassen J, t Hart L, Janssen G, Reiling E, Romijn J, Lemkes H. Mitochondrial diabetes and its lessons for common Type 2 diabetes. Biochemical Society Transactions. 2006;34(5):819-23.
[31].Green K, Brand MD, Murphy MP. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. Diabetes. 2004;53(suppl 1:S110-S8).
[32].Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. Antioxidants & redox signaling. 2010;12(4):537-77.
[33].Marinari UM, Monacelli R, Cottalasso D, Novelli A. Effects of alloxan diabetes and insulin on morphology and certain functional activities of mitochondria of the rat liver and heart. Acta diabetologia latina. 1974;11(4):296-314.
[34].Jay D, Hitomi H, Griendling KK. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. Free Radic Biol Med. 2006 15;40(2):183-92.
[35].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(1):5.
[36].Malayeri AR, Albosuf F, Khalili HR, Bakhtiari N. Studying the effect of Suaeda aegyptiaca extract in comparison to the metformin on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetes rats. Iraq Medical Journal. 2018;2(1):5-9.
[37].Albosof F, Hoseini SA, Siahpoush A, Malayeri AR, Haghighizadeh MH. Anti-diabetic effects of S. aegyptiaca extract on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetes rats. Journal of Contemporary Medical Sciences. 2018;4(1).
[38].Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia. 2001;44(2):129-46.
[39].Brownlee M, Michael. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. Annual review of medicine. 1995;46(1):223-34.
[40].Vlassara H, Palace M. Diabetes and advanced glycation endproducts. Journal of internal medicine. 2002;251(2):87-101.
[41].Thomas MC, Forbes JM, Cooper ME. Advanced glycation end products and diabetic nephropathy. American journal of therapeutics. 2005;12(6):562-72.
[42].Ahmed N. Advanced glycation endproducts—role in pathology of diabetic complications. Diabetes research and clinical practice. 2005;67(1):3-21.
[43].Vlassara H, Striker G. Glycotoxins in the diet promote diabetes and diabetic complications. Current diabetes reports. 2007;7(3):235-41.
[44].Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes. 1991;40(4):405-12.
[45].Singh P, Mahadi F, Roy A, Sharma P. Reactive oxygen species, reactive nitrogen species and antioxidants in etiopathogenesis of diabetes mellitus type-2. Indian journal of clinical biochemistry. 2009;24(4):324-42.
[46].Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. Food and Chemical Toxicology. 2013;60:10-37.
[47].Pun PBL, Murphy MP. Pathological significance of mitochondrial glycation. International journal of cell biology. 2012;2012.
[48].Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. Biomolecules. 2015;5(1):194-222.
[49].Pamplona R, Requena JR, Portero - Otín M, Prat J, Thorpe SR, Bellmunt MJ. Carboxymethylated phosphatidylethanolamine in mitochondrial membranes of mammals: evidence for intracellular lipid glycoxidation. European journal of biochemistry. 1998;255(3):685-9.
[50].Shangari N, O'Brien PJ. The cytotoxic mechanism of glyoxal

involves oxidative stress. Biochemical pharmacology. 2004;68(7):1433-42.
[51].Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ. Hepatocyte susceptibility to glyoxal is dependent on cell thiamin content. Chemico-biological interactions. 2007;165(2):146-54.
[52].de Arriba SG, Stuchbury G, Yarin J, Burnell J, Loske C, Münch G. Methylglyoxal impairs glucose metabolism and leads to energy depletion in neuronal cells—protection by carbonyl scavengers. Neurobiology of aging. 2007;28(7):1044-50.
[53].Wang H, Liu J, Wu L. Methylglyoxal-induced mitochondrial dysfunction in vascular smooth muscle cells. Biochemical pharmacology. 2009;77(11):1709-16.
[54].Neviere R, Yu Y, Wang L, Tessier F, Boulanger E. Implication of advanced glycation end products (Ages) and their receptor (Rage) on myocardial contractile and mitochondrial functions. Glycoconjugate journal. 2016;33(4):607-17.
[55].Goudarzi M, Kalantari H, Rezaei M. Glyoxal toxicity in isolated rat liver mitochondria. Human & experimental toxicology. 2018;37(5):532-9.
[56].Hu Y, Shao Z, Cai X, Liu Y, Shen M, Yao Y, et al. Mitochondrial Pathway Is Involved in Advanced Glycation End Products-Induced Apoptosis of Rabbit Annulus Fibrosus Cells. Spine. 2019;44(10):E585-E95.
[57].Xu L, Fan Q, Wang X, Zhao X, Wang L. Inhibition of autophagy increased AGE/ROS-mediated apoptosis in mesangial cells. Cell death & disease. 2016;7(11):e2445.
[58].Huang S, Wang Y, Gan X, Fang D, Zhong C, Wu L, et al. Drp1-mediated mitochondrial abnormalities link to synaptic injury in diabetes model. Diabetes. 2015;64(5):1728-42.
[59].Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, Hernandez-Mijares A, Rocha M, Victor VM. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. Redox biology. 2017;11:637-45.
[60].Lo M-C, Chen M-H, Lee W-S, Lu C-I, Chang C-R, Kao S-H, et al. N ε-(Carboxymethyl) lysine-induced mitochondrial fission and mitophagy cause decreased insulin secretion from β-cells. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2015;309(10):E829-E39.
[61].Yu Y, Wang L, Delguste F, Durand A, Guilbaud A, Rousselin C, et al. Advanced glycation end products receptor RAGE controls myocardial dysfunction and oxidative stress in high-fat fed mice by sustaining mitochondrial dynamics and autophagy-lysosome pathway. Free Radical Biology and Medicine. 2017;112:397-410.
[62].Li D, Deng T, Lv J, Ke J. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) induce apoptosis of periodontal ligament fibroblasts. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2014;47(12):1036-43.
[63].Wang X-L, Yu T, Yan Q-C, Wang W, Meng N, Li X-J, et al. AGEs promote oxidative stress and induce apoptosis in retinal pigmented epithelium cells RAGE-dependently. Journal of Molecular Neuroscience. 2015;56(2):449-60.
[64].Nelson MB, Swensen AC, Winden DR, Bodine JS, Bikman BT, Reynolds PR. Cardiomyocyte mitochondrial respiration is reduced by receptor for advanced glycation end-product signaling in a ceramide-dependent manner. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2015;309(1):H63-H9.
[65].Wautier M-P, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier J-L. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 2001;280(5):E685-E94.
[66].Laforge M, Rodrigues V, Silvestre R, Gautier C, Weil R, Corti O, et al. NF-κB pathway controls mitochondrial dynamics. Cell death and differentiation. 2016;23(1):89.
[67].Tanno M, Kuno A, Ishikawa S, Miki T, Kouzu H, Yano T, et al. Translocation of glycogen synthase kinase-3β (GSK-3β), a trigger of permeability transition, is kinase activity-dependent and mediated by interaction with voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2). Journal of Biological Chemistry. 2014;289(42):29285-96.
[68].Mao Y, Cai W, Sun X, Dai P, Li X, Wang Q, et al. RAGE-dependent mitochondria pathway: a novel target of silibinin against apoptosis of osteoblastic cells induced by advanced glycation end products. Cell death & disease. 2018;9(6):674