

ANTIOKSİDAN VİTAMİNLERİN DIABETES MELLİTUS'TA GELİŞEN OKSİDATİF STRES ÜZERİNDEKİ ROLÜ

Cemaliye SÜT¹, Rojina Deniz AYGÜL², Seyit Mehmet MERCANLIGİL²

Öz

Diabetes Mellitus tüm dünyada görülme sıklığı hızla artmakta olan kronik bir metabolizma bozukluğudur. Diyabetin ve komplikasyonlarının patogeneğinde pek çok mekanizma ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar içinde en yaygını ise artan serbest radikallerin neden olduğu komplikasyonlardır. Diyabette oluşan oksidatif stresle, antioksidan kapasiteyi artırarak başa çıkılabileceği düşünülmektedir. Antioksidan kapasiteyi artırmak için; antioksidan savunma mekanizmaları hem enzimatik hem de enzimatik olmayan yollarla içermektedir. Diabetes mellitusta başlıca antioksidanlar A, C ve E vitaminleri; glutatyon ve enzimatik olarak da süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazdır. Bu derlemede oksidatif stresin diabetes mellitustaki rolü ve antioksidan vitaminlerin stresle başa çıkabilmedeki etkisi güncel çalışmalar ışığında incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Antioksidan; Diyabet; Oksidatif stres

¹:Öğr. Gör. Cemaliye Süt - Lokman Hekim Üniversitesi - Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye, cemaliye.sut@lokmanhekim.edu.tr ORCID: [0000-0001-9016-2959](https://orcid.org/0000-0001-9016-2959)

²: Uzm. Dyt. Rojina Deniz Aygöl - Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Lefkoşa, KKTC, denizaygul@gmail.com, ORCID: [0000-0002-8045-7769](https://orcid.org/0000-0002-8045-7769)

²: Prof. Dr. Seyit Mehmet Mercanligil - Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Lefkoşa, KKTC, seyitmer@gmail.com, ORCID: [0000-0002-8033-5454](https://orcid.org/0000-0002-8033-5454)

Makale gönderim tarihi: 21.12.2022

Makale kabul tarihi: 26.07.2023

Künye Bilgisi: Süt C.,Aygöl R.D., Mercanligil S.M. (2023). Antioksidan Vitaminlerin Diabetes Mellitus'ta Gelişen Oksidatif Stres Üzerindeki Rolü *Selçuk Sağlık Dergisi*,4(3), 503 – 519.

The Role Of Antioxidant Vitamins On Oxidative Stress In Diabetes Mellitus

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder whose incidence is increasing rapidly all over the world. Many mechanisms have been proposed in the pathogenesis of diabetes and its complications. The most common among these is the increased free radicals causing complications. Oxidative stress in diabetes can be dealt with by increasing antioxidant capacity. To increase antioxidant capacity; antioxidant defense mechanisms include both enzymatic and non-enzymatic pathways. The main antioxidants in diabetes mellitus are vitamins A, C and E; glutathione and enzymatically superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase. In this review, the role of oxidative stress in diabetes mellitus and the effect of antioxidant vitamins on coping with stress were examined in the light of current studies.

Keywords: Antioxidant; Diabetes; Oxidative stress

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) dünya çapında salgın olan ve prevalansı katlanarak artan kronik bir hastalıktır. Bu kronik bozukluğun olumsuz etkileri, çoğu metabolik yol üzerinde görülmektedir. Bunlar diyabet komplikasyonları olarak yer almaktadır. Diyabetik komplikasyonların, sağlık hizmetlerinde maliyetlerin artmasına yol açan ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlandığı görülmektedir. Diyabet komplikasyonlarının gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmaları aydınlatmak için çalışmalar olmasına rağmen, bunların kesin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (Leevd.,2017). Diyabet komplikasyonlarının gelişimi için ana mekanizmalardan biri oksidatif strestir. Oksidatif stres; serbest radikal oluşum hızı, serbest radikallerin toksik etkileriyle sonuçlanan ve antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kaldığı bir durumdur. Serbest radikal türleri, biyolojik homeostazda önemli fizyolojik bileşenlerdendir. Oksidatif stres, diyabet komplikasyonlarının yanı sıra insülin direnci gelişimi için patofizyolojik moleküler mekanizmaları indükleyen, insülin direncine ve DM'ye yol açan bir dizi zararlı biyokimyasal reaksiyonu başlatan önemli bir olaydır (Marcelino vd., 2020).

Güncel kanıtlar, oksidatif stresin DM da dahil olmak üzere pek çok kronik hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynadığını ve oksidatif yükü artırarak vücudun antioksidan savunma sistemini azaltabileceğini göstermiştir (Ceriello vd., 2016). Düşük konsantrasyonlarda antioksidanlara sahip bireylerin diyabet komplikasyonları (retinopati, nefropati, alt ekstremitte amputasyonları, koroner arter ve kardiyovasküler hastalıklar) açısından yüksek risk altında olduğu ve Tip 2 DM (T2DM)'nin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wang ve Wang,2017).

Oksidatif stresin zararlı etkileri esas olarak oksijen ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) serbest radikalleri üretiminden kaynaklanır ancak bu maddeler süperoksit dismutaz, vitaminler, mineraller ve polifenoller gibi enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından dengelenebilir. Mikro besin ögesi eksikliği prevalansının yüksek olduğu bir popülasyonda multivitamin takviyesinin, serebrovasküler hastalık mortalitesini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Van der Schaft vd.,2019). Başka bir çalışmada ise, doğal ürünlerin antioksidan özellikleri kimyasal veya biyolojik yöntemlerle analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda, antioksidanlar açısından zengin besinlerin tüketiminin hastalık oluşumunu

geciktirebileceği veya önleyebileceği öne sürülmüştür (Sanjeevi vd.,2019). Bununla birlikte, vitamin takviyesinin antioksidan durumu ve diyabetik hastaların glisemik kontrolü üzerindeki etkisini ölçen başka bir çalışmada ise; takviyelerin yararının belirsiz olduğu görülmüştür (Balbi vd.,2018).Bu makalede oksidatif stresin diabetes mellitus gelişimi üzerine etkileri güncel çalışmalar ışığında incelenecektir.

2. DİABETES MELLİTUS VE OKSİDATİF STRES

Hiperglisemi, kronik inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkisi ile vasküler disfonksiyona neden olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun artmasına yol açar. Oksidatif stresin artışı ve inflamasyonun varlığını, insülin direncine ve bozulmuş insülin sekresyonuna yol açabilir (Guzik ve Cosentino,2018). Hipergliseminin uygun tedavisi ve aşırı ROS üretiminin inhibisyonu, diyabetin başlamasını geciktirmek ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için oldukça önemlidir. Komorbiditelerin gelişmesini önlemek için, prediyabetten diyabete ilerlemede rol oynayan mekanizmaları belirlemek gerekmektedir. Oksidatif stres, kas ve yağ hücrelerinde glukoz alımının bozulmasına yol açar ve beta hücrelerinden insülin salınımını azaltır. Diyabetik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz inhibitörünün kullanımı yoluyla sistemik oksidatif stresin azaltılmasının, glikoz metabolizmasını iyileştirdiği görülmüştür (Luc vd.,2019).

Serbest radikaller; reaktif oksijen türleri (ROS: hidroperoksil, süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri) gibi oksijen molekülünün ve reaktif nitrojen türleri (RNS) peroksinitrit gibi nitrojen moleküllerinin aktif türevleridir (Angelova ve Abramov,2018). Demir (ferrik) ve bakır gibi bazı ağır metal türevleri serbest radikal özelliklere sahiptir. Bu hiperaktif elementler, dış molekül katmanlarında eşleşmemiş elektronlara sahiptir. Proteinleri, lipidleri ve nükleik asitleri oksitleyebilirler ve doku disfonksiyonuna yol açan toksik yan ürünler üretebilirler(Radi vd.,2018). DNA kırılması, çoğu genin ekspresyonunu ve hücre sağ kalımını etkileyen oksidatif stresin bilinen bir etkisidir (Halliwell ve Gutteridge,2015). Serbest radikaller sadece doğrudan zararlı etkilere sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda NF-κB (nükleer faktör kappa B), p38 MAPK (p38 mitojenle aktive olan protein kinazlar), strese duyarlı çeşitli hücre içi sinyal yollarını aktive ederek dolaylı olarak hücrelere zarar verebilirler. Diyabetli hastalarda biyobelirteç olarak kullanılan; JNK/SAPK (stresle aktive olan protein kinaz/c-JunNH(2)-terminal kinaz), heksozamin yolakları, PKC

(protein kinaz C), AGE/RAGE (gelişmiş glikasyon son ürünü/AGE için reseptör) etkileşimleri ve sorbitol sentezi sonucunda oksidatif stres ile ilişkili malondialdehit (MDA), total kolesterol ve reaktif hidroperoksitler (ROOH) meydana gelmektedir(Rösen vd.,2001). Oksidatif stres; lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve mitokondriyal disfonksiyon yoluyla diyabetin çeşitli komplikasyonlarının patofizyolojisinde önemli rollere sahiptir. Aynı zamanda, pek çok diğer patolojik durumlardan olan kalp-damar hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser, yaşlanma ve bununla ilişkili bozukluklar, yükselmiş serbest radikal türleri de dâhil olmak üzere farklı mekanizmalar yoluyla doku fonksiyonunun ilerleyici kaybı olarak tanımlanır. Birçok bilim insanı, oksidatif stres teorisinin yaşlanmanın ve yaşa bağlı komplikasyonların başlıca nedeni olduğuna inanmaktadır. Bu nedenle, redoks biyokimyasının normal durumunu korumak, oksidatif stresin neden olduğu komplikasyonları ve ayrıca insülin direncini önlemek için önemlidir (Yaribeygi vd.,2020).

Normal glukoz homeostazı için sağlıklı ve işlevsel bir pankreas beta hücresi gereklidir. Beta hücre kütlelerinin ve fonksiyonunun ilerleyici kaybı, DM' nin gelişmesine neden olur(Miceli vd.,2018). Bu koşullarda, beta hücrelerinden glukozla bağlı insülin salınımı düzensizleşir ve azalır. Bu nedenle tokluk glukoz seviyesi normalin üzerinde yükselir. Beta-hücre disfonksiyonuna, birçok patojenik yolun yanı sıra oksidatif strese de neden olmaktadır (Yaribeygi vd., 2020).

Mitokondriyal solunum zincirleri (MRC) ve NADPH (nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) oksidaz veya NOX (azot oksit) enzim aktivitesi, pankreatik beta hücrelerindeki başlıca serbest radikal kaynaklarıdır. Süperoksit anyonu (O_2^-), beta hücrelerinde MRC ve NOX enzimleri tarafından üretilen serbest radikal türlerinin ana formudur (Miceli vd.,2018). Fagositik ve bağışıklık hücreleri de beta hücrelerine saldırabilen serbest radikaller üretebilir. Kronik hiperglisemi, sitozolik kalsiyum artışı ve protein kinaz aktivasyonu gibi çeşitli moleküler yollardan adacıklarda serbest radikal oluşumunu indükler. Antioksidan savunma sistemi kapasitesi düşük olduğundan, beta hücrelerinde oksidatif stres DM'de yaygındır ve hem T1DM hem de T2DM'de beta hücre işlevlerinin kaybında önemli bir rol oynar (Yaribeygi vd., 2020).

Oksidatif stres, çeşitli moleküler mekanizmalar yoluyla beta hücre fonksiyonunu bozar. İnsülin üretimini belirgin şekilde azaltır, proinsülin veziküllerinin plazma zarına dâhil

edilmesini bozar ve dolaşımdaki glikoza yanıt olarak ekzositozlarını azaltır. Ayrıca pankreatik hücrelerde beta hücrelerinin ölümüne ve kaybına yol açan apoptotik süreçleri indükleyebilir. Proapoptotik ajan oksidatif strese oldukça duyarlı olması nedeniyle pankreas hücrelerinde apoptotik süreci aktive edebilir. Ayrıca, serbest radikal türlerinin aşırı yüklenmesi, beta hücrelerindeki metabolik yollar üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir ve potasyum adenozin trifosfat (K-ATP) kanallarını bozarak daha düşük insülin sekresyonuna yol açar. Daha yüksek serbest radikal konsantrasyonları, Pdx-1 (insülin promotör faktörü 1) ve MafA (bir transkripsiyon faktörü) gibi insülin gen ekspresyonunda yer alan nükleer transkripsiyon faktörlerini inhibe ederek, DNA düzeyinde insülin üretimini azaltır (Hurrell ve Hsu,2019). Oksidatif stresin Nf- κ B, JNK/SAPK, p38 MAPK ve heksozamin yolları gibi moleküler yolları indüklediği bildirilmiştir. Aktive olan sinyal yolları, beta-hücre disfonksiyonunda çok önemli bir role sahiptir. Serbest radikaller ayrıca TLR'leri (Toll Benzeri Reseptörler) aktive edebilir ve beta hücre fonksiyonunu bozar. Beta hücrelerinde oksidatif stresin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif hasar ile beta hücre disfonksiyonu arasındaki bir başka olası moleküler mekanizmadır (Yaribeygi vd., 2020).

Serbest radikallerin beta hücre proliferasyonunda fizyolojik bir rolü vardır. Serbest radikaller, beta hücre neogenezinde bozulmalara neden olmaktadır. Miceli vd.(2018)'e göre in vitro deneyde, oksidatif stresin beta hücre fonksiyonunu belirgin şekilde bozulduğu bulunmuştur. Sıçan beta hücrelerinde L-karnosin ve onun izomeri D-karnozinin oksidatif strese karşı potansiyel koruyucu etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada oksidatif stresin; Pdx-1, Nkx6.1, Ngn.3, FOXO ve MafA gibi farklı faktörlerle karmaşık etkileşimler yoluyla beta hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını azalttığı görülmüştür. Bu transkripsiyonel araçlar, redoks dengesizliğine oldukça duyarlıdır. Daha yüksek seviyelerde serbest radikallere maruz bırakılarak, beta hücrelerinin proliferasyonunu negatif olarak modüle ederler. Bu nedenle, oksidatif stres kaynaklı beta hücre disfonksiyonu, DM'li hastalarda yeni terapötik müdahalelerin hedeflenebileceği ana yoldur. Adacıkları oksidatif hasara karşı koruyan farmakolojik ajanların, beta hücre fonksiyonunu düzenlemek için yeni bir umut verici terapötik hedefler sağlayabileceği ve bu sayede glukoz homeostazının iyileşmesi üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Yaribeygi vd., 2020).

3. DİABETES MELLİTUS VE ANTİOKSİDAN VİTAMİNLER

Oksidatif stresin zararlı etkileri esas olarak oksijen ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) serbest radikallerinin üretiminden kaynaklanır, ancak bu maddeler süperoksit dismutaz, vitaminler, mineraller ve polifenoller gibi enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından değiştirilebilir (Dos Santos vd.,2019).

3.1. Vitamin A -Karotenoidler

Karotenoidler, bitkiler ve hayvanlar için hayati önem taşıyan antioksidanlardır. Hücreleri oksidatif olaylardan korurlar ve inflamatuvar sürece ve karsinogeneze karşı hareket ederler. Bu karotenoid, sitozolik enzimlerin eylemleri yoluyla iki retinol molekülüne ayrıldığı için en yüksek provitamin A aktivitesine sahiptir: [β -karoten-15,15'-monooksijenaz (β -karoten-15,15'-oksijenaz 1) ve β -karoten-9',10'-dioksijenaz (β -karoten-9',10'-oksijenaz 2)]. Karoten grubuna ait olan β -karoten, besinlerde en çok bulunan karotenoidlerden biridir ve insan organizmasında da bulunur. Alınan β -karotenin yaklaşık %17 ile %45'inin organizmalarda bozulmamış olması, yüksek biyoyararlanımını, yani yüksek absorpsiyon ve kullanım kapasitesini düşündürür (Boral ve Desmarchelier, 2017). β -karotenin T2DM, kardiyovasküler hastalık, obezite ve metabolik sendrom (MetS) gibi çeşitli hastalıklara karşı bir koruyucu görevi gördüğü gösterilmiştir. β -karotenin alımı ile ilişkili sonuçlar arasında; adipositlerin ve vücut yağ dokusunun boyutunda azalma;, proinflamatuvar belirteçlerde, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde (LDL-C) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde (VLDL-C) azalma ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde (HDL-C) artış görülmüştür. Ek olarak, β -karoten, insülin direncini iyileştirebilir ve insülin reseptörlerini koruyabilir (Marcelino vd., 2020). Higuchi vd. (2015) yaptıkları bir çalışmaya 30-79 yaş arası 951 Japon yetişkin bireyi dâhil etmişlerdir. β -karoten açısından zengin bir diyetin, T2DM'nin önleminde ve sağlığın geliştirilmesinde önemli olduğu belirtilmektedir. Diyetin bileşenleri arasında bulunan β -karotenin; adipogenez, lipoliz, insülin direnci ve T2DM ile bağlantılı diğer faktörlerde rol oynadığı gösterilmiştir. Japon popülasyonunda erkek ve kadınlarla yapılan bu çalışmada, serum β -karoten konsantrasyonunun insülin direnci ile ters orantılı olduğu, bireyler arasında en düşük β -karoten konsantrasyonlarının erkeklerde olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, katılımcıların sigara içme alışkanlıklarına bağlanmış ve dolayısıyla sigara içenlerin antioksidan kapasitelerinin düşük ve insülin direncinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Literatürde,

tütün ve tütün türevlerinin oksidatif stresi indükleyerek karotenoidlerin plazmadaki konsantrasyonlarını azalttığı belirtilmektedir. Literatürde, tütün ve tütün türevlerinin oksidatif stresi indükleyerek karotenoidlerin plazmadaki konsantrasyonlarını azalttığı belirtilmektedir. Tütünün β -karotenin biyoyararlılığının azalması ile ilişkili olabileceği de gösterilmiştir. Aynı zamanda hiperglisemi, karotenoidlerin emiliminin azalmasından da sorumludur. Hiperglisemi durumunda organizma, yağda çözünen vitaminlerin emilmesi için temel bileşen olan safra üretimini baskılar (Moran vd.,2018).

Shevd., (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, diyabetli bireylerde serum karotenoid konsantrasyonlarının düşük olduğu, β -karotenin ayrıca lipidlerin ve karbonhidratların metabolizmasını düzenleyebileceği, bu sayede de β -pankreatik hücrelerin aktivitesinin iyileşmesini sağlayarak hiperglisemi gelişimini önleyebileceği belirtilmiştir. β -pankreatik hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesi sonucunda insülin salgılanması için uyarı meydana gelir. İnsülin salgılanması ile lipid metabolizması düzenlenerek oksidatif ve inflamatuvar stres durumunun hafifletilmesi sağlanır. Bu nedenlerle, β -karoten takviyesinin T2DM tedavisi için faydalı etkileri olabileceği bildirilmiştir. 35 – 70 yaş arası T2DM’li yetişkin bireyin dâhil edildiği çift kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli klinik çalışmada, 51 T2DM’li bireye 0,005 g/gün β -karoten (altı gün için günde üç kez) içeren bir simbiyotik besin takviyesi verilmiştir. Çalışma sonucunda katılımcıların insülin direncinde azalma ve insülin metabolizmasında iyileşme olduğu gözlenmiştir. Bu tür etkilerin, β -karoten’ in serbest radikallerin üretimini inhibe eden ve insülin reseptörlerini koruyan gen ekspresyonu üzerindeki olası etkisine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Günlük karotenoid alımının da T2DM insidansını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Asemi vd.,2016).

Yapılan başka bir çalışmada, β -karotenin T2DM gelişimine karşı koruyucu bir rol oynaması ve tedavisi için de kullanılabilmesinin mümkün olduğu gösterilmiştir (Lee vd.,2017). T2DM’dehiperglisemi ve antioksidan savunmalarda bir azalma nedeniyle reaktif oksijen türlerinde artış yaygın olduğu için bu bileşik redoks dengesini düzenleyecek, yeni reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önleyecek ve hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu önleyecek şekilde hareket edecektir. Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP4), plazmada retinolü taşır, ancak farelerde insülin direncinde rol oynadığı için bir adipokin olarak da kabul edilir. Plazma RBP4, toplam kolesterol, düşük LDL-kolesterol ve trigliseritlerle ilişkilidir,

kardiyovasküler risk artışına neden olabilir. Bununla birlikte, T2DM ve obezitede, dolaşımdaki RBP4 seviyeleri hakkında tartışmalar mevcuttur (Marcelino vd., 2020).

Wesselvd.'nin (2019) 41 T2DM'lu ve 37 diyabetik olmayan birey üzerinde yaptıkları bir çalışmada; açlık plazma RBP4 (retinol bağlayıcı protein 4) ve retinol düzeylerine ve lipoprotein alt fraksiyonlarına bakılmıştır. Çalışma sonucunda; plazma RBP4 ve retinol arasında güçlü bir korelasyon olduğu ($r = 0.881$; $p < 0,001$) görülürken retinol bağlayıcı protein 4, retinol ve RBP4/retinol oranı, T2DM ve diyabetik olmayan denekler arasında fark bulunmamıştır ($p=0.12$). Özellikle, RBP4 ve retinolün, yüksek trigliserit düzeyleriyle ilişkisine bakıldığında metabolik sendromlu hastalarda anlamlı bulunmuştur ($p = 0.013$). Çok düşük yoğunluklu lipoprotein ve LDL-kolesterol düzeylerinin T2DM hastalarında arttığı görülmüştür.

3.2. Vitamin C-Askorbik Asit

Askorbik asit (AA), hücrel ve doku oksidatif stresini azaltan, suda çözünen önemli bir antioksidandır. Oksidatif stres, insülin direnci ve hipergliseminin neden olduğu diyabet komplikasyonlarının patogenezinde altta yatan nedensel ajan olarak öne sürülmüştür. Askorbik asit takviyesinin T2DM'li hastalarda tüm vücut insülin etkisini iyileştirebileceği gösterilmiştir. Dört aylık bir AA takviye periyodunun, T2DM'li bireylerde insülin aracılı periferik glukoz atılımını arttırdığı ve hiperinsülinemi sırasında iskelet kası oksidatif stresini azalttığı bulunmuştur. Askorbik asit takviyesi ile insülin duyarlılığındaki iyileştirmeler, daha sonra glisemik kontrolde iyileştirmeleri teşvik edebilir. Askorbik asit takviyesinin, T2DM'li bireylerde HbA1c'nin düşürülmesi ve açlık glukoz konsantrasyonları dâhil olmak üzere glisemik sonuçların iyileştirilmesindeki etkinliğini desteklediği görülmüştür (Mason vd.,2019).

C vitamini takviyesi verilen grup ile plasebo grubunun karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, takviye alan gruptakilerin hiperglisemilerinde azalma olduğu ve hipertansiflerde prostaglandin E1 (PGE1), PGI2 (prostasiklin), endotelial nitrik oksit (eNO) oluşumunu artırarak kan basıncını düşürdüğü ve esansiyel yağ asidi (EFA) metabolizmasını normale döndürdüğü görülmüştür. Ayrıca güçlü bir antioksidan olan askorbik asidin; anti-inflamatuar, vazodilatör ve antioksidan etkisi olan lipoksin A4 (LXA4) oluşumunu arttırdığı gözlenmiştir. LXA4 ve LXA4'ün öncüsü olan AA, güçlü anti-diyabetik etkilere sahiptir. Yapılan araştırma; PGE1, PGI2 ve NO'nun sitoprotektif ve genoprotektif etkilere sahip

olduğunu ve dolayısıyla pankreatik beta ve vasküler endotelial hücreleri endojen ve eksojen toksinlerin sitotoksik etkilerinden koruduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle DM ve hipertansiyonu olanlarda plazma doku konsantrasyonlarının azaldığı görülmüştür. Böylece C vitamini, PGE1, PGI2, eNO, LXA4 oluşumunu artırarak ve AA içeriğini normale döndürerek, Tip 2 diyabetteki yararlı etkisini açıklayan sitoprotektif, anti-mutagenik, vazodilatör ve trombosit anti-agregatör eylemler yaparak işlev görebilir (Das,2019).

El-Aalvd.'nin (2018) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada; 272 diyabetik retinopatili hasta, retinopatisi olmayan 190 diyabetik hasta ve diyabetik olmayan 285 sağlıklı kontrolden oluşan toplam 747 gönüllü erkek dâhil edilmiştir. Hastalar randomize şekilde dört gruba ayrılmıştır. Gruplar; kontrol grubu (Grup I, 500 mg Metformin + plasebo), C vitamini grubu (Grup II, 500 mg Metformin + 500 mg C vitamini), E vitamini grubu (Grup III, 500 mg Metformin + 400 mg E vitamini), Vitamin C + E grubu (Grup IV, 500 mg Metformin+500 mg C vitamini+400 mg E vitamini) şeklinde düzenlenmiştir. Üç ay süren çalışma sonucunda, vitamin C ve/veya E'nin açlık kan şekerini, HbA1c'yi , lipid profilini, insülini, HOMA-IR seviyelerini düşürdüğü gözlenmiştir. Bu çalışmada, T2DM'da klinik durumu iyileştirebilecek ve diyabetik patogenezi azaltabilecek veya önleyebilecek antioksidan vitaminlerin eklenmesinin yararlı etkileri hakkında ek kanıtlar sağlamış ve zayıf glisemik kontrole bağlı olarak endojen antioksidanlardaki düşüş ile diyabetik patogenezi ve komplikasyonları sonucunda oksidatif stresin arttığı belirtilmiştir.

C vitamininin lipid peroksidasyonu, toplam antioksidan kapasite (TAC), insülin düzeyi ve insülin direnci üzerindeki etkisini araştırmak üzere yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya 100 T2DM hastası (50 kişi müdahale, 50 kişi plasebo grubu) dâhil edilmiştir. Müdahale grubuna 60 gün boyunca 1000 mg/g Vitamin C takviyesi tablet şeklinde verilmiş, plasebo grubuna da takviye içermeyen tabletler verilmiştir. Çalışmanın sonunda, vitamin C takviyesi grubunda lipid peroksidasyonu, insülin seviyeleri ve insülin direncinin bir belirteci olan malondialdehit (MDA) anlamlı olarak azalırken (p<0.005) TAC ve insülin duyarlılığının anlamlı olarak arttığı (p<0.005) gözlenmiştir (Sanguanwong vd., 2016).

3.3. Vitamin E – Alfa Tokoferol

E vitamini, diyabetik komplikasyonların patogenezinde önemli bir rolü olan oksidatif stresi ve iltihabı azaltabilen güçlü bir antioksidandır. E vitamininin iki ana bileşeni tokoferol ve

tokotrienoldür (Polidori vd., 2000). Tokotrienolün antioksidan özelliğinin antiiglisemik, antikolesterolemik, antiinflamatuvar, nöroprotektif ve kardiyoprotektif özelliklere sahip tokoferole kıyasla 40 ile 60 kat daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, tokotrienolün T2DM’de renoprotektif etkisi sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada, T2DM’li hastalarda 400 IU dozda 4.5 yıllık E vitamininin diyabetik nefropati riski ve ilerlemesi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (Peh vd.,2016). Tokotrienolün diyabetik nefropati gelişimini önleyebileceği belirtilmektedir (P Khatami vd.,2016). Sekiz haftalık yüksek doz tokotrienolden zengin E vitamini takviyesinin, diyabetik nefropatili hastalarda HbA1c’yi, kan basıncını, serum AGE’yi (İleri Glikasyon Son Ürünü), sRAGE (AGE için çözünür reseptör), Nε-CML (Nε-Karboksimetillisin) ve Sstatin C’yi iyileştirmediği, ancak plaseboya kıyasla serum kreatininini önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir (Cheng vd.,2017). Bu nedenle tokotrienolden zengin E vitamini takviyesinin, diyabetik nefropatinin mevcut tedavisine faydalı bir katkısı olabileceği düşünülmektedir (Tan vd., 2018).

Huang vd.’nin (2020) yaptıkları çalışmada, 55-75 yaş arası, T2DM’li ve T2DM’li olmayan toplam 448 yetişkin dâhil edilmiştir. Katılımcıların demografik bilgileri sorgulanmış, besin tüketim sıklığı anketi ve Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) testi uygulanmıştır. Bireylerin serum retinol ve α-tokoferol (α-TOH) seviyeleri, T2DM’li ve T2DM olmayan katılımcılar arasında karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; T2DM olup hafif bilişsel bozukluğu olan bireylerin, T2DM olup hafif bilişsel bozukluğu olmayan bireylerden daha düşük serum retinol seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir (p<0.01). Serum retinol düzeyi daha yüksek olan T2DM’ lu hastaların görsel ve fikir yürütme, dikkat, konuşma, hafıza ve gecikmeli hatırlama alanlarında daha yüksek bilişsel puanlar gösterdiği görülmüştür (p<0.05).

Afzalivd’nin (2019) yaptıkları bir çalışmada, diyabetik ayak ülseri (DAÜ) olan hastalara magnezyum ve E vitamininin birlikte takviye olarak verilmesinin yara iyileşmesi ve metabolik durum üzerindeki etkilerini belirlemek amaçlanmıştır. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak tasarlanan çalışmaya, 3. derece DAÜ’lü 57 hasta dâhil edilmiştir. Katılımcılar, 12 hafta boyunca günde 250 mg magnezyum oksit ve 400 IU E vitamini (n = 29) veya plasebo (n = 28) almak üzere rastgele iki gruba ayrılmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, magnezyum ve E vitamini takviyesi verilen grubun diyabetik ayak ülserinin iyileşme süresinin kısaldığı görülmüştür. Bununla beraber, takviye verilen E vitamini ve magnezyumun açlık plazma glukozunda, insülinde ve HbA1c’de önemli bir

azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, magnezyum ve E vitamini takviyesi verilen grubun trigliserit, LDL-kolesterol, yüksek hassasiyetli C-reaktif ve malondialdehit (MDA) seviyelerinin azaldığı, HDL-kolesterol ve toplam antioksidan kapasite (TAC) seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.

Diyabetik olmayan obez olgularda E vitamini takviyesinin insülin direnci üzerindeki etkisini araştırmak üzere planlanan randomize kontrollü prospektif klinik bir çalışmaya yaşları 18-25 yıl arası, BKİ değeri ≥ 25 kg/m² ve HOMA-IR değeri >2.7 olan 40 kişi dâhil edilmiştir. Bireyler takviye grubu (n:20) ve plasebo grubu (n:20) olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Takviye grubuna 8 hafta boyunca 800 IU E vitamini takviyesi verilmiş, plasebo grubuna da E vitamini içermeyen kapsül günde iki kez verilmiştir. Çalışma sonucunda E vitamini takviyesi alan grupta HOMA-IR değerlerinde anlamlı düşüş olduğu gözlenmiştir (Marfianti ve Miladiyah,2021).

Pavithravd. (2016) Tip 2 DM'li hastalarda, E vitamini takviyesinin etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları prospektif bir çalışmaya, HbA1c konsantrasyonu %7.5 ile %9.5 arasında olan, diyabetik komplikasyonları olan ve olmayan 100 hasta dâhil edilmiştir. Hastalar takviye grubu ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılmış ve takviye grubuna günlük 400 IU E vitamini verilerek 9 ay boyunca bütün hastalar takip edilmiştir. Bu çalışmada, E vitamini takviyesi alan hastaların; açlık kan glikozu, postprandiyal kan glikozu, HbA1c, total kolesterol ve BKİ değerlerinde çalışma süresince kademeli olarak anlamlı düşüş olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle hipoglisemik ajanlarla birlikte verilen E vitamini takviyesinin Tip 2 DM' li hastalarda antioksidan tedavi olarak tercih edilebileceği ifade edilmiştir.

Wafavd. (2015) tokotrienollerin Tip 2 DM'li hastalarda glisemik kontrolü, insülin duyarlılığını ve oksidatif stresi geliştirip geliştirmediğini araştırmayı amaçladıkları çift-kör plasebo kontrollü klinik çalışmaya, 35-60 yaş arası insülin veya hipoglisemik ilaçlarla tedavi edilen 50 hasta dâhil edilmiştir. Katılımcılara 15 ml/gün tokotrienol ile zenginleştirilmiş kanola yağı (200 mg tokotrienol içeren) (n:25) veya zenginleştirilmemiş kanola yağı (n:25) 8 hafta boyunca verilmiştir. Çalışmanın sonunda tokotrienol eklenmiş grupta açlık kan şekerinin düştüğü, toplam antioksidan kapasitesinin arttığı ve malondialdehit düzeyinde düşüş olduğu gösterilmiştir (p<0,05).

Diyetle antioksidan alımı ve diyabetik nefropati riski arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere Çin’ de yapılan kesitsel bir çalışmaya 455 Tip 2 DM hastası (diyabetik retinopatili hasta sayısı 336, diyabetik retinopatisi olmayan hasta sayısı 119) dâhil edilmiştir. Diyet antioksidan alımlarını belirleyebilmek için hastalardan 3 günlük besin tüketim kaydı alınmış ve bütün hastaların genel fizik ve göz muayeneleri yapılmıştır. Vitamin takviyesi alan bireyler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışma sonucunda, diyabetik nefropati olmayan bireylerin diyetle daha yüksek E vitamini ve selenyum aldıkları gözlemlenmiş ve diyabetik nefropatiye karşı koruyucu etkileri olduğu belirtilmiştir (She vd.,2021).

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Antioksidan olan A, C ve E vitaminleri ile ilgili yapılan çalışmalar, bu vitaminlerin diyabetin komplikasyonlarından koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalara göre A vitaminin öncül maddesi olan β -karotenin hiperglisemik bireylerde emiliminin azalmaktadır. Bunun yansısı β -karoten ve C vitamininin, serbest radikallerin oluşumunu baskılayarak oksidatif stresin gelişimini önleyebileceği; insülin direnci, diyabet gelişimi ve lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkileri olabileceği belirtilmektedir. Diğer bir antioksidan vitamin olan tokotienolden zengin E vitamini takviyesinin ise insülin duyarlılığı, HOMA-IR değerlerinin azaltılması gibi etkilerinin yanı sıra diyabete bağlı nefropati, diyabetik ayak ülseri gibi komplikasyonların gelişiminin önlenmesi üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir. Sonuç olarak, diyabetik komplikasyonların başlangıcında oksidatif stresin indüklenmesinin anahtar role sahip olduğu düşünülse de diyabette oluşan komplikasyonları oksidatif stresin hangi mekanizmayla hızlandırdığı tam olarak bilinmemektedir. Antioksidan vitaminlerin diyabet ve komplikasyonları üzerindeki etki mekanizmalarının, takviye dozlarının ve etkilerinin belirlenebilmesi için konuyla ilgili beslenme ve diyetetik alanında yapılan daha çok klinik çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Destekleyen Kuruluş

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur.

Çıkar Çatışması

Yazı ile ilgili yazarların çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKÇA

- Afzali H, JafariKashi AH, Momen-Heravi M, Razzaghi R, Amirani E, Bahmani F, Gilasi HR, Asemi Z. The effects of magnesium and vitamin E co-supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair and Regeneration* : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2019;27(3), 277–284.
- Angelova PR, Abramov AY. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Letters*. 2018;592(5):692–702. doi: 10.1002/1873-3468.12964.
- Asemi Z, Alizadeh SA, Ahmad K, Goli M, Esmailzadeh A. Effects of beta-carotene fortified symbiotic food on metabolic control of patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2016;35, 819–825
- Balbi ME, Tonin FS, Mendes AM, Borba HH, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Antioxidant effects of vitamins in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2018 Mar 14;10:18. doi: 10.1186/s13098-018-0318-5. PMID: 29568330; PMCID: PMC5853104.
- Borel P, Desmarchelier, C. Genetic variations associated with vitamin A status and vitamin A bioavailability. *Nutrients*. 2017;9, 246.
- Ceriello A, Testa R, Genovese S. Clinical implications of oxidative stress and potential role of natural antioxidants in diabetic vascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(4):285–292. doi: 10.1016/j.numecd.2016.01.006.
- Cheng HS, Ton SH, Tan JBL, Abdul Kadir K. The ameliorative effects of a tocotrienol-rich fraction on the AGE-RAGE Axis and hypertension in high-fat-diet-fed rats with metabolic syndrome. *Nutrients*. 2017;9:984. doi: 10.3390/nu9090984
- Das UN. Vitamin C for type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Arch Med Res*. 2019 Feb;50(2):11-14. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.05.004. Epub 2019 May 23. PMID: 31349946
- Dos Santos JM, Tewari S, Mendes RH. The Role of Oxidative Stress in the Development of Diabetes Mellitus and Its Complications. *J Diabetes Res*. 2019 May 5;2019:4189813. doi: 10.1155/2019/4189813. PMID: 31192263; PMCID: PMC6525877.
- El-Aal AA, El-Ghffar E, Ghali AA, Zughbur MR, Sirdah MM. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2018;12(4), 483–489. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.013>

- Guzik TJ, Cosentino F. Epigenetics and immunometabolism in diabetes and aging. *Antioxid Redox Signal* 2018; 29: 257-274.
- Halliwell B., Gutteridge J. M. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, USA; 2015.
- Higuchi K, Saito I, Maruyama K, Eguchi E, Mori H, Tanno S, Sakurai S, Kishida T, Nishida W, Osawa H. Associations of serum β -carotene and retinol concentrations with insulin resistance: The Toon Health Study. *Nutrition* 2015;31, 975–980.
- Huang X, Guo Y, Li P, Ma X, Dong S, Hu H, Li Y, Yuan L. Association of circulating retinol and α -tocopherol levels with cognitive function in aging subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(3):290-299. doi: 10.1007/s12603-020-1328-1. PMID: 32115610.
- Hurrell S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomedical Journal*. 2017;40(5):257–262. doi: 10.1016/j.bj.2017.06.007.
- Lee WJ, Kim JW, Lee JS, Ahn AL, Oh EJ, Choi JK, Cho DY. Carotene intake and diabetes mellitus. *Korean Journal of Family Practice*. 2017, 7(2), 161-165.
- Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019 Dec;70(6). doi: 10.26402/jpp.2019.6.01. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32084643.
- Marcelino G, Machate DJ, Freitas KC, Hiane PA, Maldonado IR, Pott A, Asato MA, Candido CJ, Guimarães RCA. β -Carotene: Preventive Role for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: A Review. *Molecules*. 2020 Dec 9;25(24):5803. doi: 10.3390/molecules25245803.
- Marfianti E, Miladiyah I. Effects of 8-week vitamin E (α Tocopherol) supplementation on reduced insulin resistance in non-diabetic obese subjects. 2021;104-108
- Mason SA, Rasmussen B, van Loon LJC, Salmon J, Wadley GD. Ascorbic acid supplementation improves postprandial glycaemic control and blood pressure in individuals with type 2 diabetes: Findings of a randomized cross-over trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):674-682. doi: 10.1111/dom.13571. Epub 2018 Dec 2. PMID: 30394006.
- Miceli V, Pampalone M, Frazziano G., et al Carnosine protects pancreatic beta cells and islets against oxidative stress damage. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018;474:105–118. doi: 10.1016/j.mce.2018.02.016.

- Moran NE, Mohn ES, Hason N, Erdman Jr JW, Johnson EJ. Intrinsic and extrinsic factors impacting absorption, metabolism, and health effects of dietary carotenoids. *Adv. Nutr.* 2018;9, 465–492
- P Khatami PG, Soleimani A, Sharifi N, Aghadavod E, Asemi Z. The effects of high-dose vitamin E supplementation on biomarkers of kidney injury, inflammation, and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Lipidol.* 2016;10:922–929. doi: 10.1016/j.jacl.2016.02.021.
- Pavithra D, Praeven D, Ranadheer Chowdary P, Vijey Aanandhi MA. Prospective study on role of vitamin E supplementation in type 2 diabetes mellitus. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2016;11, 81-84.
- Peh HY, Tan WS, Liao W, Wong WS. Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacol. Ther.* 2016;162:152–169. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.12.003.
- Polidori, M. C., Mecocci, P., Stahl, W., Parente, B., Cecchetti, R., Cherubini, A., Cao, P., Sies, H., & Senin, U. (2000). Plasma levels of lipophilic antioxidants in very old patients with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 16(1), 15–19. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-7560\(200001/02\)16:1<15::aid-dmrr71>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-7560(200001/02)16:1<15::aid-dmrr71>3.0.co;2-b)
- Radi R, Denicola A, Morgan B, Zielonka J. Foreword to the free radical biology and medicine special issue on current fluorescence and chemiluminescence approaches in free radical and redox biology. *Free Radical Biology & Medicine.* 2018;128:1–2. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.027
- Rösen P., Nawroth P. P., King G., Möller W., Tritschler H. J., Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a congress series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2001;17(3):189–212.
- Sanguanwong S, Tangvarasittichai O, Sengsuk C, Tangvarasittichai S. Oral supplementation of vitamin C reduced lipid peroxidation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research.* 2016;8(3), 114-19.
- Sanjeevi N, Lipsky LM, Nansel TR. Hyperglycemia and carotenoid intake are associated with serum carotenoids in youth with type 1 diabetes. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2019, 119, 1340–1348.
- She C, Shang F, Cui M, Yang X, Liu N. Association between dietary antioxidants and risk for diabetic retinopathy in a Chinese population. *Eye.* 2021;35(7), 1977-1984.

- She C, Shang F, Zhou K, Liu N. Serum carotenoids and risks of diabetes and diabetic retinopathy in a Chinese population sample. *Curr. Mol. Med.* 2017;17, 287–297.
- Tan SMQ, Chiew Y, Ahmad B, Kadir KA. Tocotrienol-rich vitamin E from palm oil (tocovid) and its effects in diabetes and diabetic nephropathy: A pilot phase II clinical trial. *Nutrients.* 2018 Sep 17;10(9):1315. doi: 10.3390/nu10091315. PMID: 30227659; PMCID: PMC6164742.
- Van der Schaft N, Schoufour JD, Nano J, Kieft-de Jong JC, Muka T, Sijbrands EJG, et al. Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes mellitus, prediabetes and insulin resistance: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2019 Sep;34(9):853-861. DOI: 10.1007/s10654-019-00548-9. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31399939; PMCID: PMC6759671
- Wafa M, Haghghat N, Moslehi N, Egtesadi S, Heydari I. Effect of tocotrienol-enriched canola oil on glycemic control and oxidative status in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences.* 2015;20(6), 540.
- Wang J, Wang H. Oxidative stress in pancreatic beta cell regeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017;2017:9. doi: 10.1155/2017/1930261.1930261
- Wessel H, Saeed A, Heegsma, J, Connelly MA, Faber KN, Dullaart R. Plasma levels of retinol binding protein 4 relate to large VLDL and small LDL particles in subjects with and without Type 2 diabetes. *Journal of Clinical Medicine.* 2019; 8(11), 1792. <https://doi.org/10.3390/jcm8111792>.
- Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Mar 9;2020:8609213. doi: 10.1155/2020/8609213. PMID: 32215179; PMCID: PMC7085395.