الجمهورية العربية السورية

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة



التأثير الوقائي لاستهلاك مضادات الأكسدة على مرض السكري ومضاعفات الأوعية الدموية

The Protective Effect of Antioxidants Consumption on Diabetes and Vascular Complications

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطلاب:

بلال نذير المدني **محسن مهاب السمان**

إشراف الدكتور:

عبود الصالح

2025-2024 م

جدول الاختصارات والمصطلحات

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
الاتحاد الدولي للسكري	IDF	International Diabetes Federation
دراسة المملكة المتحدة المستقبلية للسكري	UKPDS	UNITED KINGDOM Prospective Diabetes Study
عامل النخر الورمي	TNF	Tumor necrosis factor
عامل النمو المحول بيتا	TGF-β	Transforming Growth Factor Beta
التري غليسيريدات	TG	Triglyceride
البروتين الدهني منخفض الكثافة جدًا	VLDL	Very Low-Density Lipoprotein
البروتين الدهني منخفض الكثافة	LDL	Low Density Lipoprotein
ستربتوزوتوسين	STZ	Streptozotocin
ناقل الصوديوم والغلوكوز المشترك	SGLT1	Sodium Glucose Co Transporter
الأنواع التفاعلية للأكسجين	ROS	Reactive Oxygen Species
الأنواع التفاعلية للنيتروجين	RNS	Reactive Nitrogen Species
بروتين كيناز C	PKC	Protein Kinase C
فوسفو إينوزيتيد 3-كاينيز / سيرين كايناز	PI3K/Akt	Phospho Inositide 3-Kinase /Serine Kinase
الحديد غير المرتبط بالترانسفيرين	NTBI	Non-Transferrin Bound Iron
أحادي أكسيد النيتروجين	NO	Nitric Oxide
العامل النووي كابا	NFκB	Nulear Factor Kappa
ثُنَائِيّ نُوَكْلِيوتِيدِ الأَدِينِينِ وَالنِّيكُوتِينَامِيدِ الفُوسْفَاتِيّ	NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
النِّظَام الغِذَائِيّ المُتَوَسِّطِيّ	MedD	Mediterranean Diet
الخضاب السكري	HbA1c	Glycated Hemoglobin
الغلوتاتيون	GSH	Glutathione
ناقل الغلوكوز	GLUT	Glucose Transporter
إبيغالوكاتيشين غالات	EGCG	Epi Gallo Catechin Gallate
اعتلال عضلة القلب السكري	DMC	Diabetic Cardiomyopathy
بروتين C التفاعلي	CRP	C Reactive Protein
الغلوتاتيون بيروكسيداز	GPx	Glutathione Peroxidase
الكاتلاز	CAT	Catalase
مؤشر كتلة الجسم	BMI	Body Mass Index

جدول الاختصارات والمصطلحات

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين	ARBs	Angiotensin Receptor Blockers
مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين	ACEIs	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors
إنزيم غلوتاتيون–إس–ترانسفيراز	GST	Glutathione S-Transferase
عامل التَّقَبُّض المشتق مِنَ البِطَانَةِ	EDCF	Endothelium Derived Contracting Factor
الترمبوكسان A2	TXA2	Thromboxane A2
نظام الرنين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون	RAAS	Renin Aldosterone Angiotensin System
غُوَانِيلات سِيكْلاز الذَوَّاب	SGC	Guanylate Cyclase Soluble
بروستاسايكلين	PGI2	Prostacyclin
عديد السكاريد الشحمي	LPS	Lipopolysaccharide
المالون دي ألدهيد	MDA	Malon Di Aldehyde
المنتجات النهائية لعملية إضافة الغلوكوز	AGE	Advanced Glycation End Products
هيدروكسي نونينال	HNE	Hydroxynonenal
البروتين كيناز المُنَشَّط بالمَيتُوجِين	MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
إنزيم ديسموتاز الفائق	SOD	Superoxide Dismutase

فهرس الأشكال

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): دور التغذية في مكافحة الإجهاد التأكسدي وخلل البطانة الوعائية	6
الشكل (2): الإجهاد التأكسدي في وسط الأمراض والمضاعفات، بما في ذلك داء السكري.	13
الشكل (3): الدفاع التأكسدي والمضاعفات.	14
الشكل (4): استراتيجيات الدفاع التأكسدي.	16
الشكل (5): الإجهاد التأكسدي: مسألة توازن.	17
الشكل (6): أنواع الأكسجين التفاعلية والمضاعفات.	20
الشكل (7): دور البطانة في توازن الأوعية الدموية.	25

فهرس الجداول

الجدول:	رقم الصفحة
الجدول (1): بعض المنتجات التي لها تأثيرات وقائية محتملة للقلب والأوعية الدموية	27
الجدول (2): الخصائص المضادة للأكسدة لبعض النباتات.	30
الجدول (3): آثار الفواكه والخضروات على نماذج تجريبية لمرض السكري	31
الجدول (4): الفعالية المضادة للأكسدة للفيتامينات والمكملات الغذائية	43
الجدول (5): تأثير المصادر الطبيعية الغنية بالفينولات على وظيفة الأوعية الدموية.	35
الجدول (6): لتأثيرات المفيدة للعديد من المصادر الطبيعية الغنية بالبولي فينول على أمراض القلب والاستقلاب	38
الجدول (7): التأثيرات المفيدة للعديد من المصادر الطبيعية الغنية بالبولي فينول على النماذج المختبرية والحية لمرض السكري.	39

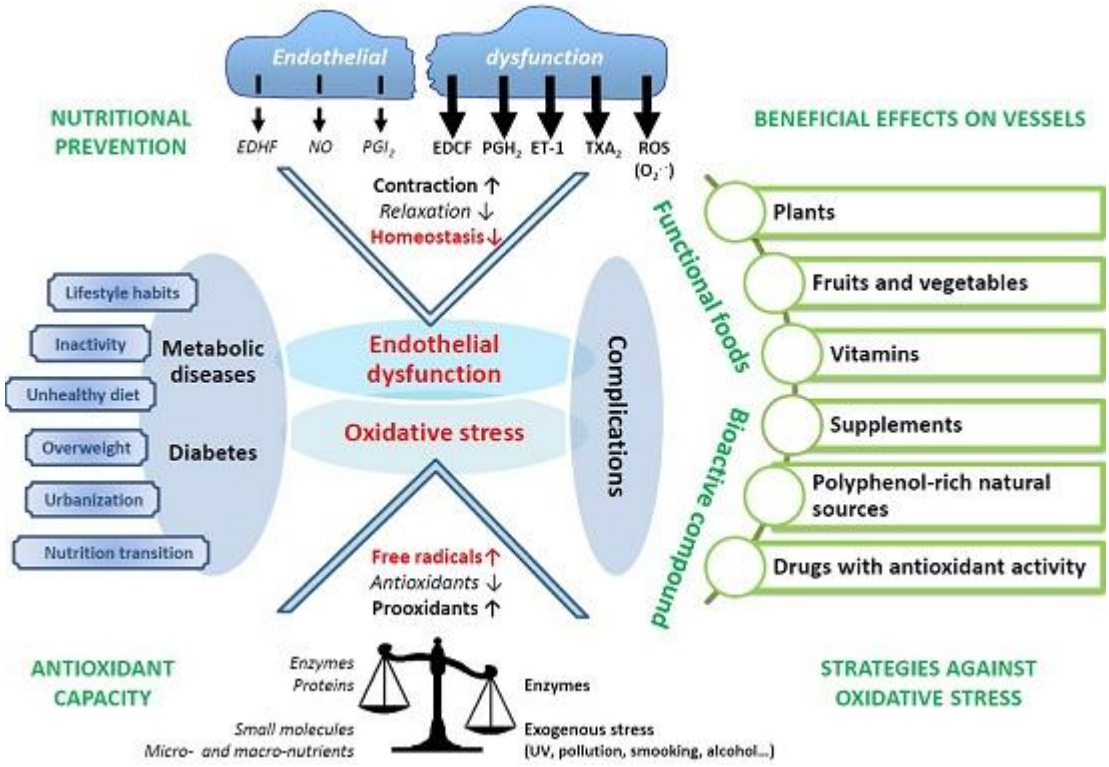
الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
جدول الاختصارات والمصطلحات	2
فهرس الأشكال	3
فهرس الجداول	4
الملخص:	6
1. المقدمة:	7
2. السمنة ومضاعفات القلب والأوعية الدموية:	9
1.2. تطور السمنة ومرض السكري:	9
2.2. نمط الحياة:	10
3.2. مضاعفات مرض السكري: العلاقة مع الإجهاد التأكسدي والالتهاب:	11
3. الإجهاد التأكسدي ومضاعفات القلب والأوعية الدموية:	13
1.3. الأكسجين ومضادات الأكسجين:	14
2.3. الجذور الحرة والإجهاد التأكسدي ومرض السكري:	15
3.3. الدفاعات المضادة للأكسدة:	16
4. الجذور الحرة: الأدوار الإيجابية والسلبية:	18
1.4. الأدوار الفيزيولوجية: الجانب الجيد:	19
2.4. الأدوار المرضية:	20
5. الإجهاد التأكسدي والسكري ومضاعفات الأوعية الدموية:	22
6. الخلل الوظيفي البطاني والسكري ومضاعفاته:	24
7. الوقاية الغذائية: مضادات الأكسدة ضد السكري ومضاعفاته:	26
8. العلاج بالنباتات:	29
1.8. الفواكه والخضروات:	32
2.8. البولي فينولات:	35
9. الأدوية الحالة:	40
10. المناقشة والخلاصة العامة:	41
الاستبيان	44
المراجع	49

الملخص:

تترافق البدانة ومرض السكري بشكل عام مع حالة مزمنة من الإجهاد التأكسدي واختلال التوازن في تفاعل الأكسدة والإرجاع، وهي تساهم في تطور المضاعفات مثل اعتلالات الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة. تلعب الاضطرابات في الطبقة الداخلية من الأوعية الدموية(البطانة)، دورًا مبكرًا وأساسياً في تطور هذه المضاعفات. يرتبط ضعف الاسترخاء و/أو الانقباضات المعتمدة على البطانة بالإجهاد التأكسدي. وبالتالي، يعتبر الحفاظ على وظيفة بطانة الأوعية الدموية والإجهاد التأكسدي استراتيجية مثالية في الوقاية من المضاعفات الوعائية المرتبطة بداء السكري. النظام الغذائي هو أحد عوامل نمط الحياة الرئيسية التي يمكن أن تؤثر بشكل كبير على الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني ومضاعفات القلب والأوعية الدموية وتطورها. أصبح مفهوم أن الأطعمة لا توفر التغذية الأساسية فحسب، بل يمكنها أيضًا الوقاية من الأمراض وضمان الصحة الجيدة وطول العمر، يحظى الآن بأهمية متزايدة. يمكن أن تكون بعض التعديلات في النظام الغذائي ونمط الحياة المرتبط بتناول مضادات الأكسدة وسيلة وقائية فعالة لمكافحة الإجهاد التأكسدي في مرض السكري وتقليل مضاعفات هذا المرض.

يُعتقد أن هناك فائدة كبيرة للمركبات الكيميائية النباتية الموجودة في الأطعمة (البولي فينول في النبيذ والعنب والشاي) والفيتامينات (الأسكوربات والتوكوفيرول) والمعادن (السيلينيوم والمغنيزيوم) والفواكه والخضروات حيث أنها قادرة على التخلص من الجذور الحرة، مما يقلل من الإصابة بالأمراض المزمنة. في هذا البحث، نناقش دور الإجهاد التأكسدي في مرض السكري ومضاعفاته، ونسلط الضوء على الخلل الوظيفي في بطانة الأوعية الدموية، وندرس تأثير الأطعمة والنباتات والفواكه والخضروات المضادة للأكسدة، والأدوية المستخدمة حاليًا ذات الخصائص المضادة للأكسدة، ودورها في منع تطور مرض السكري ومضاعفات القلب والأوعية الدموية.



الشكل (1): دور التغذية في مكافحة الإجهاد التأكسدي وخلل البطانة الوعائية

1. المقدمة:

اليوم، تلفت منظمة الصحة العالمية والاتحاد الدولي للسكري IDF الانتباه إلى تشابه أنماط البدانة ومرض السكري في العالم. ويشيع استخدام مصطلح" السمنة "اليوم لوصف هذا الوباء أو الجائحة مع النمو الهائل المتسارع الذي لوحظ في جميع البلدان [1]. يعتبر تغير نمط حياتنا إلى نمط حياة خامل وزيادة عمليات التصنيع بشكل كبير مع إمكانية الوصول منذ سن مبكرة إلى الأطعمة والمشروبات الغنية بالطاقة أو الدهون أو السكر أو مزيج من هذه العناصر، هو السبب في وجود الملايين من الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة ومرض السكري [2] وعلى الرغم من التقدم التقني والتكنولوجي المصاحب للعملية العلاجية المتاحة والخطط الصحية العامة، إلا أننا نفشل اليوم في وقف تطور مرض السكري ومضاعفاته. في الواقع، مرض السكري مرض صامت وخفي. لذلك فهو مرتبط بالعديد من المضاعفات. تعد أمراض القلب والأوعية الدموية السبب الرئيسي للوفاة والعجز بين مرضى السكري [3].

تُعد مضاعفات الأوعية الدموية لدى مرضى السكري مشكلة مرضية مهمة تؤدي إلى مزيد من التدهور الوظيفي للعديد من الأعضاء وتسبب اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة [4].

ارتبط الخلل الوظيفي للبطانة، وهو فقدان التوازن بين العوامل المسؤولة عن توسع الأوعية الدموية والعوامل المسؤولة عن تضيق الأوعية الدموية، في تطور داء السكري من النوع الثاني [5].

النقطة المشتركة بين جميع هذه الاضطرابات القلبية الاستقلابية هي ظهور الإجهاد التأكسدي. يرجع الإجهاد التأكسدي إلى اختلال التوازن بين مضادات الأكسدة (الإنزيمات والفيتامينات والبروتينات وغيرها) والمواد المؤكسدة (الأشعة فوق البنفسجية والكحول والتدخين وغيرها) [6].

قد يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى جانب الالتهاب المزمن منخفض الدرجة إلى حدوث تغيرات في بنية القلب والأوعية الدموية ووظيفتها مثل خلل وظيفة البطانة الوعائية الدموية، وتضخم القلب، وتليف القلب، والخلل الوظيفي الانقباضي في خلايا البطين [7]. وقد أظهرت العديد من الدراسات أن مرضى السكري يتعرضون لإجهاد تأكسدي مزمن، لا سيما بسبب ارتفاع نسبة السكر في الدم [8,9]. وبالتالي، يمكن أن تساعد الاستراتيجية التي تركز على كل من الإجهاد التأكسدي ووظيفة بطانة الأوعية الدموية في منع أو تأخير ظهور مضاعفات داء السكري من النوع الثاني. تشير الكثير من الأدلة إلى أن استهلاك المواد ذات المصدر الطبيعي يمنح تأثيرات وقائية للخلايا.

في الواقع، تشير الدراسات الوبائية إلى أن استهلاك الفاكهة والخضروات[14–10] والنباتات [15] قد يرتبط بانخفاض خطر الإصابة بالسكري [16]. كما كشفت بعض الملاحظات أيضًا عن وجود علاقة عكسية بين خطر الوفيات أو الإمراضية القلبية الوعائية واستهلاك المنتجات الغنية بالبولي فينول (النبيذ الأحمر والكاكاو والشاي) [20–17]. حيث أن استهلاكها يزيد من مضادات الأكسدة والفيتامينات، مما يزيد من نسبة مضادات الأكسدة في الكائن الحي، بالإضافة إلى تأثيرها المباشر على الأوعية الدموية وخاصة على البطانة [21].

كما تُستخدم العديد من النباتات لفوائدها في الأدوية التقليدية. وبعضها يعتبر أصل تطوير العقاقير مثل البيغوانيد Biguanide والميتفورمين والأدوية المضادة لمرض السكر. في البلدان المتقدمة، أصبحت الأدوية التقليدية والتكميلية والبديلة شائعة بشكل متزايد، وهي تُستخدم عادةً لعلاج الأمراض المزمنة أو الوقاية منها وتحسين نوعية الحياة.

2. السمنة ومضاعفات القلب والأوعية الدموية:

1.2. تطور السمنة ومرض السكري:

تواجه المجتمعات المتقدمة مشكلتين صحيتين هامتين: زيادة الوزن والبدانة. تعتبر البدانة أكثر الأمراض الاستقلابية شيوعًا، ويتزايد عدد الأفراد الذين يعانون من زيادة الوزن أو البدانة بسرعة في جميع أنحاء العالم [22]. تُعرّف زيادة الوزن والبدانة على أنها تراكم غير طبيعي أو مفرط للدهون قد يضر بالصحة. مؤشر كتلة الجسم (BMI) هو مؤشر بسيط يستخدم عادة لتصنيف زيادة الوزن والسمنة لدى البالغين. ويُعرَّف بأنه وزن الشخص بالكيلوغرام مقسومًا على مربع طوله بالمتر (كغ/م2).

ويستخدم مؤشر كتلة الجسم على نطاق واسع كمقياس لحالة الوزن ومخاطر الإصابة بالأمراض، ويستخدم على نطاق واسع للتوصيف المعياري لحالة الوزن في علم الأوبئة والتغذية السريرية والأبحاث. بالإضافة لذلك، تُقيّم حاليًا أيضًا كتلة الدهون والكتلة الخالية من الدهون بواسطة تقنيات متعددة (قياس الكثافة وتحليل الممانعة المزدوجة). وبالتالي، يستخدم مصطلح البدانة في بحثنا بالمعنى الواسع الذي يشمل مؤشر كتلة الجسم وكتلة الدهون والنسبة المئوية للدهون في الجسم.

ازدادت أعداد المصابين بالبدانة بأكثر من الضعف منذ عام 1980. وقد ازداد انتشار زيادة الوزن والبدانة بين الشباب بشكل كبير على مدى العقود الثلاثة الماضية [23]. في عام 2014، كان أكثر من 1.9 مليار بالغ، 18 عامًا فأكثر، يعانون من زيادة الوزن. وكان أكثر من 600 مليون منهم يعانون من البدانة المفرطة. كما كان 39% من البالغين الذين تبلغ أعمارهم 18 عامًا فأكثر يعانون من زيادة الوزن في عام 2014، وكان 13% منهم يعانون من البدانة المفرطة. ويعيش معظم سكان العالم في بلدان تقتل فيها زيادة الوزن والبدانة عددًا أكبر من الأشخاص الذين يعانون البدانة أكثر من الذين يعانون من نقص الوزن.

وقد وصل الوزن الزائد والسمنة إلى نسب وبائية على مستوى العالم إلى جانب تبني نمط حياة غربي يتسم بمزيج من الإفراط في تناول الطعام وعدم القيام بالنشاط البدني الكافي. ويُعد ارتفاع مؤشر كتلة الجسم عامل خطر رئيسي للإصابة بالأمراض غير السارية مثل أمراض القلب والأوعية الدموية (أمراض القلب والسكتة الدماغية بشكل رئيسي)، والتي كانت السبب الرئيسي للوفاة.

الارتفاع الكبير في انتشار البدانة بالإضافة إلى التغيرات في العوامل المرتبطة بنمط الحياة مثل انخفاض النشاط البدني قد ترافق مع زيادات متصاعدة في معدل الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني وانتشاره [24]. داء السكري هو مرض مزمن يحدث إما عندما لا ينتج البنكرياس ما يكفي من الأنسولين أو عندما لا يستطيع الجسم استخدام الأنسولين الذي ينتجه بشكل فعال. الأنسولين هو هرمون ينظم نسبة السكر في الدم [25]. فرط سكر الدم، أو ارتفاع نسبة السكر في الدم، هو أحد الآثار الشائعة لمرض السكري غير المنضبط، ويؤدي مع مرور الوقت إلى أضرار جسيمة للعديد من أجهزة الجسم، وخاصة الأعصاب والأوعية الدموية. في عام 2014، كان 9% من البالغين الذين تبلغ أعمارهم 18 عاماً فأكثر مصابين بالسكري. في عام 2012، كان داء السكري السبب المباشر لوفاة 1.5 مليون شخص. تحدث أكثر من 80% من وفيات السكري في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل. وقد أكدت الدراسات الوبائية وجود ارتباط إيجابي بين البدانة المفرطة وخطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني.

واستنادًا إلى بيانات نظام مراقبة عوامل الخطر السلوكية الذي أجرته الولايات المتحدة الأمريكية [26]، قدّر الباحثون أن كل زيادة في وزن الجسم المعلن عنها بشكل شخصي بمقدار كيلوغرام، يزيد خطر الإصابة بمرض السكري بحوالي 9% [27,28].

2.2. نمط الحياة:

مع الوقت حدث تغيرات في العادات ونمط الحياة كما لوحظ زيادة في معدلات الإصابة بالبدانة والسكري، كما تزايدت معدلات التدخين المستمر. وقد توازت الزيادة في البدانة ومرض السكري مع التحضر والعولمة في المنطقة. على سبيل المثال، في الصين، تتراوح معدلات انتشار داء السكري في عواصم المقاطعات الكبيرة في الصين من أعلى معدل انتشار بنسبة 8% (في المنطقة الشرقية) إلى 4.6% (في أدنى معدل في المنطقة الغربية) [29]. تشمل عوامل الخطر السلوكية تعاطي التبغ واستهلاك الكحول والنظام الغذائي غير الصحي والخمول البدني. ويُعد الخمول البدني رابع عامل من عوامل خطر الوفاة مع زيادة نسبة الوفيات بنسبة 20–30% [30] مقارنة بالأشخاص الذين يمارسون 30 دقيقة من التمارين الرياضية يوميًا [31].

وأخيرًا، فإن التقدم في الزراعة والأنظمة الغذائية، وما يترتب على ذلك من زيادة في توافر الغذاء، والتحول في أنماط الاستهلاك الغذائي مع التنمية الاقتصادية والتحضر في المجتمعات النامية يعزز زيادة الوزن والسمنة. يشجع هذا النظام الغذائي" الجديد "استهلاك الدهون والدهون المشبعة من مصادر حيوانية والسكريات بشكل كبير. إن جوهر هذه التغييرات يجسده مصطلح" التحول الغذائي "الذي يصاحب التحول الديموغرافي والوبائي في هذه البلدان المتطورة اقتصادياً [32]. تشير الدراسات الوبائية إلى أن فقدان الوزن، حتى وإن كان معتدلاً، يمكن أن يحسن من حساسية الأنسولين، ويحسن عمل الأنسولين، ويقلل من خطر الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني. تم فقدان التحسينات في عمل الأنسولين بعد خفض الوزن بنسبة 10% في المتوسط مع استعادة الوزن ولكن تم الحفاظ عليها عند الحفاظ على الوزن [33]. يرتبط النشاط البدني بانخفاض كبير في خطر الإصابة بالنوع الثاني من داء السكري، بينما يرتبط نمط الحياة الخامل بزيادة خطر الإصابة [34,35].

يوجد زيادة في خطر الإصابة بمرض السكري بنسبة 20% لكل زيادة يومية قدرها ساعتين في مشاهدة التلفاز [36]. ومع ذلك، فقد أظهرت بعض الدراسات جدوى وكفاءة برامج التدخل في نمط الحياة في الوقاية من مرض السكري لدى الأفراد الذين يعانون من ضعف تحمل الغلوكوز [37,38] .

يعتمد برنامج التدخل في نمط الحياة على تخفيض الوزن مع ممارسة التمارين الرياضية المعتدلة والتحكم في تناول الطعام (تقليل الدهون، وزيادة الألياف، والإكثار من تناول الفواكه والخضروات).

3.2. مضاعفات مرض السكري: العلاقة مع الإجهاد التأكسدي والالتهاب:

يؤدي فرط سكر الدم المزمن، ووجود خلل في استقلاب الكربوهيدرات، واستقلاب الدهون والبروتينات إلى حدوث اضطرابات استقلابية في مرض السكري وهذا يؤدي لحدوث مضاعفات مختلفة بما في ذلك اختلالات الأوعية الدموية الكبيرة والدقيقة. وبمرور الوقت، يمكن أن يؤدي داء السكري إلى تلف القلب والأوعية الدموية والعينين والكلى والأعصاب. تبلغ نسبة الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى مرضى السكري، وهي إحدى المضاعفات الرئيسية، ثلاثة إلى أربعة أضعاف نسبة الإصابة لدى غير المصابين بالسكري.

في دراسة متعددة الجنسيات، لوحظ أن 50% من المصابين بداء السكري يموتون بسبب أمراض القلب والأوعية الدموية (أمراض القلب والسكتة الدماغية في الدرجة الأولى) [39]، مع زيادة خطر الإصابة بقصور القلب بمقدار الضعف لدى المرضى الذكور، وزيادة بمقدار خمسة أضعاف لدى المريضات الإناث [40]. وبالمثل، يزيد داء السكري من الإصابة بأمراض الشرايين التاجية وآفات تصلب الشرايين في سن أصغر، وغالبًا ما يرتبط ذلك بأمراض الأوعية الدموية المتعددة وإصابة الأجزاء البعيدة من الشريان التاجي. كما يشيع ارتفاع ضغط الدم في كل من النوع الأول والنوع الثاني من داء السكري[41] .

أخيرًا، يمكن أن يسبب داء السكري تغيرات مرضية متميزة في عضلة القلب، بشكل مستقل عن تأثيره على ضغط الدم وتصلب الشرايين التاجية، ويطلق عليه" اعتلال عضلة القلب السكري (DMC)" [42].

وبالإضافة إلى انخفاض تدفق الدم، يزيد الاعتلال العصبي (تلف الأعصاب) في القدمين من فرصة الإصابة بتقرحات القدم والعدوى والحاجة في نهاية المطاف إلى بتر الأطراف، ويصيب حوالي 30 إلى 50% من مرضى السكري. ويُعزى واحد في المئة من حالات العمى في العالم إلى اعتلال الشبكية السكري بسبب حدوث تلف متراكم طويل الأمد في الأوعية الدموية الصغيرة في شبكية العين [43]، كما أن خطر الوفاة بين مرضى السكري يبلغ على الأقل ضعف خطر الوفاة بين أقرانهم غير المصابين بالسكري [44].

ومن المضاعفات الأخرى الهامة للأوعية الدموية الدقيقة اعتلال الكلية السكري، والذي يزداد خطر الإصابة به بمقدار تسعة أضعاف لدى مرضى السكري، مما يؤدي إلى أمراض الكلى في مراحلها النهائية والتي تتطلب غسيل الكلى المزمن وزرع الكلى.

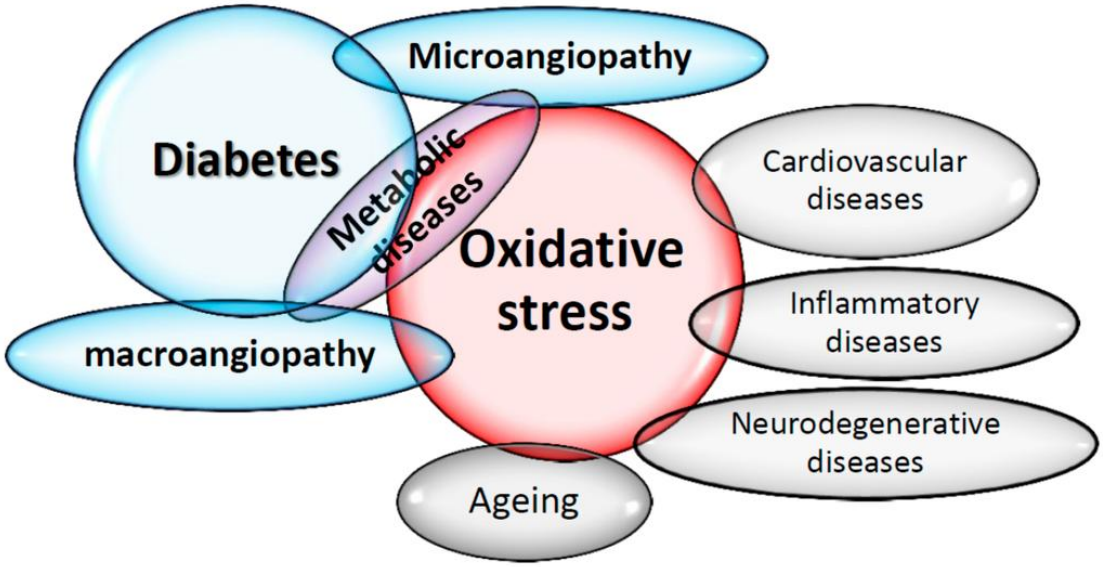
وفقاً للعديد من الدراسات قد يكون الإجهاد التأكسدي مسارًا شائعاً للتسبب في حدوث المضاعفات في داء السكري. على سبيل المثال، (1) يؤدي إنتاج بيروكسيد الهيدروجين من قبل خلايا الأوعية المتوسطة وتأكسد الدهون، وتنشيط البروتين كيناز C (PKC)، والبروتين المنشط بالميتوجين كيناز (MAP)، وإنتاج السيتوكين إلى إصابة الكلى; (2) يتم تنشيط عامل النسخ النووي الحساس للأكسدة والإرجاع، NFκB، مما يؤدي لتراكم المنتجات النهائية المتقدمة للتحلل السكري(AGEs) المتواجدة في الأغشية تحت الشبكية، والأوعية الدموية الدقيقة في وقت مبكر من مسار اعتلال الشبكية

السكري بالإضافة إلى تراكم عديدات الأغوال المرتبطة بإعتام عدسة العين; (3) تنشط AGEs تجدد المحاور العصبية، و تسبب زيادة في تلف الحمض النووي كما تحفز مسار PKC، ويزيد كل من NFκB و TGF−β من ترسب الهيولى خارج الخلية، وجميع الآليات لها علاقة بالاعتلال العصبي. بالإضافة لذلك ، فإن HbA1c، وهو مؤشر حيوي يعكس التعرض الكلي لنسبة السكر في الدم، هو أكثر معيار معروف لمرض السكري يرتبط بالإجهاد التأكسدي. وهو في الواقع ناتج عن تحلل سكر الهيموجلوبين. تتنبأ الزيادة في تغييرات Hb1Ac بخطر حدوث مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة في داء السكري من النوع الأول وخطر الإصابة باعتلال الكلية وأمراض القلب والأوعية الدموية في داء السكري من النوع الثاني.

وبالإضافة إلى الإجهاد التأكسدي، يشير الالتهاب كعملية محددة في تطور مضاعفات مرض السكري. من الصعب، في الواقع، فهم تأثير هذه العوامل كلٌّ على حدا، حيث توجد العديد من التداخلات بين الالتهاب والإجهاد التأكسدي والعكس بالعكس. يزيد فرط سكر الدم من مستويات البروتينات المسببة للالتهابات، وتفرز الخلايا البالعة المرتشحة السيتوكينات الالتهابية (ترتبط بارتفاع مؤشر كتلة الجسم: IL−6، IL−8، MCP−1) [43]، مما يؤدي إلى التهاب موضعي وجهازي. كما ارتبطت زيادة إنتاج TNF−α على نطاق واسع بمقاومة الأنسولين المرتبطة بالسمنة والنشاط الشاذ للأوعية الدموية، حيث أن الأوعية الدموية هي هدف مهم لعامل TNF−α وترتبط ارتباطًا وثيقًا بمضاعفات مرض السكري الصغيرة والكبيرة [45].

3. الإجهاد التأكسدي ومضاعفات القلب والأوعية الدموية:

في السنوات الأخيرة، تم اكتشاف مفهوم أن الأكسجين، وهو عامل ضروري للحياة، يمكن أن يتسبب في تلف الخلايا ويسبب العديد من الأمراض. واليوم، تشير العديد من الدراسات الوبائية والسريرية بقوة إلى تسبب أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) في نشأة وتطور الأمراض المزمنة، بما في ذلك مرض السكري ومضاعفاته (الشكل 1). يسبب فرط سكر الدم المزمن إجهادًا تأكسديًا كبيرًا، واقترح العلماء مؤخرًا النشاط SOD باعتباره أكثر المؤشرات الحيوية للإجهاد التأكسدي صلة بالمرضى الذين يعانون من متلازمة الاستقلاب [46]. يمكن استخدامه كأداة تنبؤية لتحديد درجة الإجهاد التأكسدي الكامن في هذه الحالة المرضية.



الشكل (2): الإجهاد التأكسدي في وسط الأمراض والمضاعفات، بما في ذلك داء السكري.

1.3. الأكسجين ومضادات الأكسجين:

الأكسجين، الذي ظهر لأول مرة قبل ثلاثة مليارات سنة في الغلاف الجوي للأرض، هو جزيء أساسي للحياة. من خلال آليات الأكسدة والارجاع، يتحول الأكسجين، وهو مستقبل الإلكترون النهائي، إلى ماء بواسطة سلسلة التنفس الخلوي.

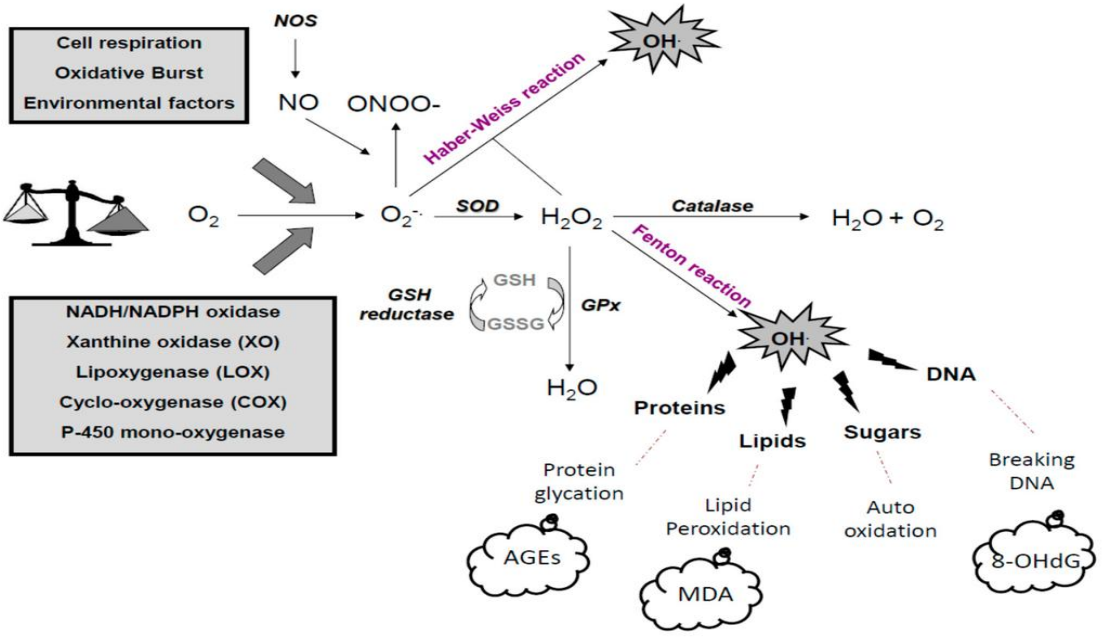
ويُعد هذا التفاعل مصدرًا للطاقة من خلال إنتاج الأدينوزين ثلاثي الفوسفات وأيضًا تكوين 2 إلى 3% من أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، وهي جذور حرة غير مستقر وشديدة التفاعل. في عام 1954، نشر العلماء نظرية الجذور الحرة لسمية الأكسجين، بسبب الأشكال المختزلة جزئيًا من الأكسجين، وبعد عامين، اقترحوا مفهوم ارتباط الجذور الحرة في عملية الشيخوخة [48]. كما اكتشفوا إنزيم ديسموتاز الأكسيد الفائق (SOD) في عام 1969 وقدموا أدلة مقنعة حول أهمية الجذور الحرة في النظام الحي [49]، تم التطرق إلى مفهوم مضادات الأكسدة منذ فترة أطول بكثير في عشرينيات القرن الماضي [50]، عندما تم اكتشاف أن آلية بلمرة الأكرولين تم تثبيطها بواسطة الهيدروكينون، وهي آلية تعتمد على الأكسجين [51]. ومنذ أن تم اكتشاف خواص الجذور الحرة كناقل ثانٍ من ROS لأول مرة من قبل العلماء [52] في عام 1977، اهتمت العديد من الدراسات الآن بهذا التوازن الدقيق بين الآثار المفيدة والضارة للجذور الحرة، وهو تنظيم الأكسدة والارجاع للحفاظ على التوازن وتوفير الحماية للكائنات الحية من مختلف الإجهادات التأكسدية.

2.3. الجذور الحرة والإجهاد التأكسدي ومرض السكري:

إلى جانب الأكسدة الفيزيولوجية، تحفز العديد من العمليات البيئية إنتاج الجذور الحرة: ملوثات الهواء [53]، والتبغ [54]، والأشعة فوق البنفسجية من الشمس [55]، ونمط الحياة الصناعية [56].

كما يمكن للأنزيمات المختلفة أن تشكل جذورًا حرة بتراكيز فيزيولوجية: أوكسيداز NADPH، وأوكسيداز الكزانثين، وأنزيمات الأوكسجيناز الحلقية (COXs)، وأنزيمات الأوكسجيناز الشحمية (LPOs)، ومركبات أكسيد النيتريك (NOS)، والسيتوكروم P450، وسلسلة الميتوكوندريا [57].

يتم تقليل هذه الجذور الحرة بواسطة خط الدفاع الأول لمضادات الأكسدة: ديسموتاز الأكسيد الفائق SOD [58]. تشمل الجذور الحرة أنواع النيتروجين التفاعلية (RNS) وأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS). والأكثر أهمية هو أنيون الأكسيد الفائق (O2−)، والذي يتم تفكيكه بسرعة إلى أكسجين وبيروكسيد الهيدروجين (H2O2) بواسطة ديسموتاز الأكسيد الفائق (SOD). بعد ذلك، يقوم الكاتالاز (CAT) بتفكيك H2O2 إلى ماء وأكسجين، ويقلل الغلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) كلاً من H2O2 وهيدروكسيدات الهيدروجين (ROOH).



الشكل (3): الدفاع التأكسدي والمضاعفات.

في داء السكري، يؤدي تغيير المواقع الأولى في غشاء الميتوكوندريا إلى تنشيط المركب الثاني [59] ويساهم في تكوين أنزيمات الأوكسيداز الأكسجينية الزائدة عن طريق تسرب الإلكترونات [60]. إن إنزيمات NADPH oxidases (Nox's)، وهي عائلة من الإنزيمات وظيفتها الوحيدة إنتاج أنزيمات الأوكسيداز (ROS).

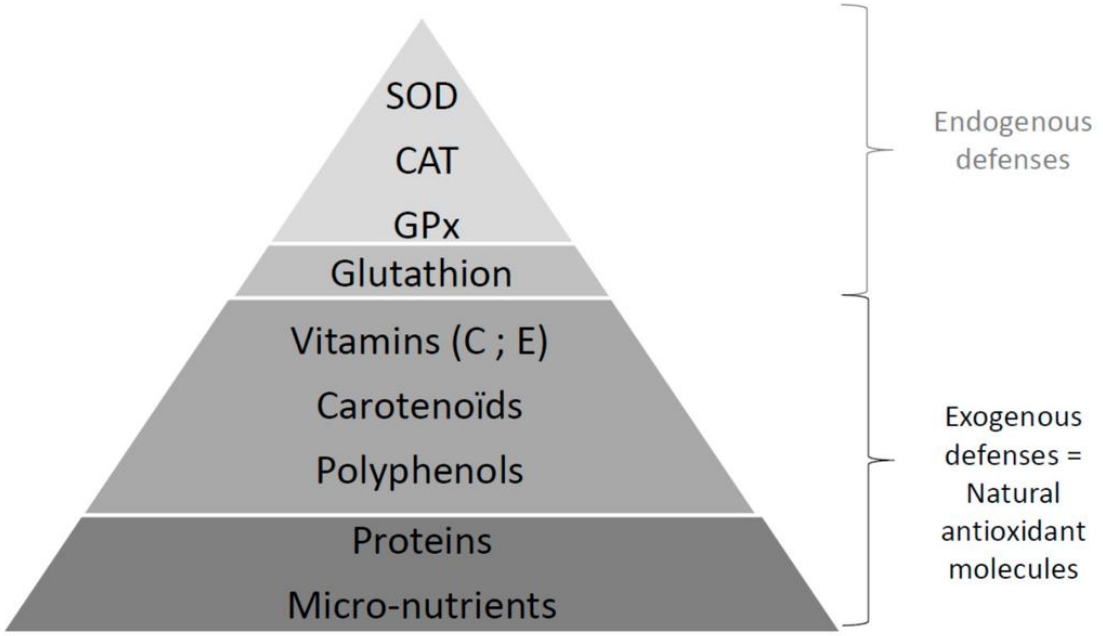
تشترك في الفيزيولوجيا المرضية للعديد من أمراض القلب والأوعية الدموية [64–61] وهي المصدر الرئيسي لإنتاج أنزيمات الأوكسيداز الناجمة عن الغلوكوز في الأوعية الدموية [66–65] والكلى والكبد [67] وخلايا بيتا [68]، مما يؤكد أن هذا الإنزيم هو أحد العوامل المؤدية لمضاعفات مرض السكري. في الآونة الأخيرة، تم وصف الآليات الجزيئية لتنشيط إنزيم NOX وتم إثبات تأثيراتها على مرض السكري [69]، وفرط سكر الدم، وفرط أنسولين الدم من خلال مسارات معقدة تشمل أنزيم أوكسيداز NADPH.

كما أن أنزيم أوكسيداز الكزانثين مشترك أيضًا في مرض السكري ومضاعفات الأوعية الدموية، في حين أن علاج مرضى السكري من النوع الثاني بالألوبيرينول، وهو مثبط لأوكسيداز الكزانثين، يقلل من مستوى الدهون المؤكسدة في البلازما ويحسن تدفق الدم [70].

من المعروف أن الغلوكوز نفسه، وكذلك مستقلباته، يتفاعل مع بيروكسيد الهيدروجين في وجود أيونات الحديد والنحاس لتكوين جذر الهيدروكسيل أثناء الأكسدة الذاتية، وقد وصف وولف ودين في عام 1987 في مرض السكري ومضاعفاته (الشكل 2).

3.3. الدفاعات المضادة للأكسدة:

يمتلك الجسم عددًا من الأنظمة الدفاعية المضادة للأكسدة الفعالة للغاية لخفض تركيز الجذور الحرة في الجسم. ويشير مصطلح مضادات الأكسدة إلى" أي مادة تؤخر أو تثبط أكسدة الركيزة القابلة للأكسدة بشكل ملحوظ عند وجودها بتركيز منخفض مقارنة بتركيز الركيزة القابلة للأكسدة " [71]. تختلف طبيعة الأنظمة المضادة للأكسدة باختلاف أنواع الخلايا، والأنسجة، والتموضع في الوسط داخل الخلايا أو خارجها [72]. هنالك أنواع مختلفة من الجزيئات، الطبيعية أو الاصطناعية، ذات الأنشطة الأنزيمية أو البلعمية (الشكل 3).



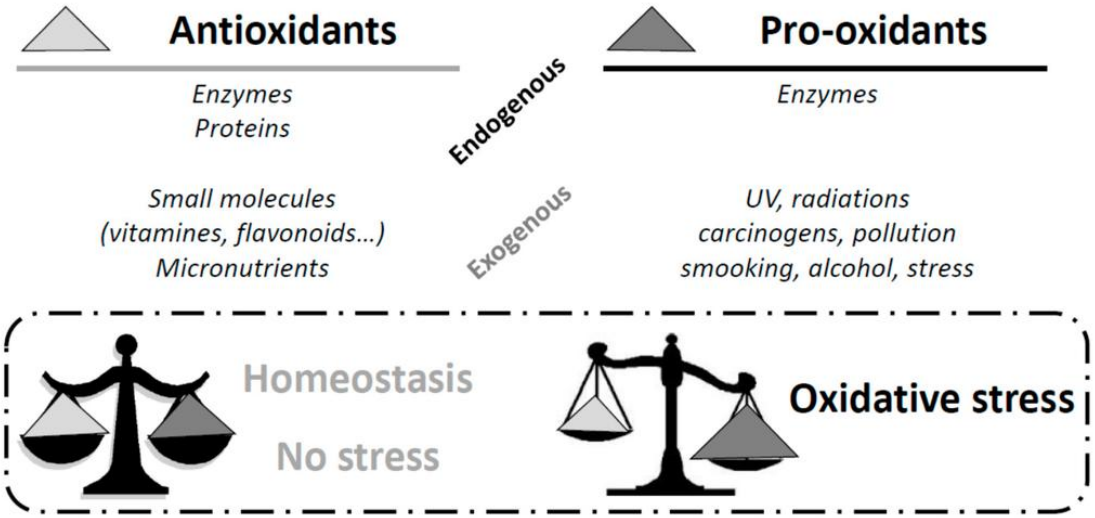
الشكل (4): استراتيجيات الدفاع التأكسدي.

يجمع خط الدفاع الأول ضد الجذور الحرة هذه الأنظمة الأنزيمية (SOD، CAT، GPx) وتساعدها المغذيات الدقيقة (النحاس والزنك والسيلينيوم) كعوامل مساعدة [73]. هناك ثلاثة أشكال متساوية لـ SOD الموصوفة في الثدييات: المنغنيز – SOD (MnSOD) في الميتوكوندريا [74]، والنحاس (Cu) أو الزنك (Zn) في السيتوبلازم والميتوكوندريا، وكلاهما Cu/Zn SOD خارج الخلية (Cu/Zn SOD) في الأوعية. يتواجد CAT بشكل أساسي في الجسيمات البيروكسيدية وفي كريات الدم الحمراء [75]. ويتواجد GPx في السائل خارج الخلية (الدم) وفي السيتوبلازم وأغشية الخلايا ويشكل معقدات مع الأنزيم المرجع للجلوتاثيون (GR) الذي يوفر التوافر الحيوي للجلوتاثيون (GSH) [76].

يتضمن الخط الثاني من الدفاعات مضادات الأكسدة غير الأنزيمية، المغذيات الطبيعية التي يوفرها الغذاء، مع تأثير بلعمي (التقاط الإلكترون الحر وتكوين مركبات أكثر استقرارًا)، أو تأثير محفز على الإنزيمات المضادة للأكسدة ذاتية المنشأ، أو كليهما [77]. الجزيئات الرئيسية هي GSH، وفيتامين E (الشكل الأكثر نشاطًا: ألفا توكوفيرول)، وفيتامين C (حمض الأسكوربيك)، وفيتامين A (الكاروتينات)، وكذلك الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة أو الفلافونوئيد الخارجية (كيرسيتين، روتين، ريسفيراترول)، والتي يمكن أن تقوي الدفاعات المضادة للأكسدة في الجسم.

على سبيل المثال، يمكن أن تحمي زيادة تركيز GSH بهذه المنتجات من السرطان [78] ومضاعفات مرض السكري [79]. يحبس فيتامين E الجذور الحرة العضوية الناتجة عن أكسدة الدهون ويساعد على تقليل أكسدة الدهون.

تعتبر الخلايا البائية حساسة بشكل خاص للأكسدة العضوية لأنها تفتقر إلى الإنزيمات المضادة للجذور الحرة (المضادة للأكسدة) مثل CAT وSOD وGPx ولديها مستوى أقل من GSH –80 [83]. ومع ذلك، فإن التوازن بين الجذور الحرة وأنظمة الدفاع المضادة للأكسدة أمر بالغ الأهمية؛ فإذا اختل هذا التوازن لصالح المركبات المحفزة للأكسدة، يظهر الإجهاد التأكسدي المرضي (الشكل 4) [84].



الشكل (5): الإجهاد التأكسدي: مسألة توازن.

4. الجذور الحرة: الأدوار الإيجابية والسلبية:

من المعروف أن الجذور المؤكسدة ROS وRNS تلعب دورا مزدوجا كأنواع ضارة ومفيدة على حد سواء، حيث يمكن أن تكون إما ضارة أو مفيدة للأنظمة الحية [85]، ولكن من المعروف جيدا أن الخلايا قادرة على توليد الجذور المؤكسدة الحرة ذاتيا وبشكل ثابت.

1.4. الأدوار الفيزيولوجية: الجانب الجيد:

يعد توازن الأكسجين على مستوى الأنسجة أمرًا حيويًا للتطور والنمو والبقاء على قيد الحياة، ومن ثم طورت الخلايا عددًا من الآليات للتنبؤ بمستويات الأكسجين المنخفضة والاستجابة لها. في ظل الظروف الفيزيولوجية، تحدث التأثيرات المفيدة للجذور الحرة بتراكيز منخفضة أو معتدلة وتتضمن أدوارًا فيزيولوجية في تنظيم الإشارات الخلوية المسؤولة عن الانتشار والالتصاق الخلوي، وموت الخلايا المبرمج، والاستجابات الالتهابية، وتنظيم عوامل النسخ. يتولد الأوزون بتركيز منخفض عندما يتم تحفيز الخلايا بواسطة السيتوكينات وعوامل النمو والهرمونات [86]، وبالتالي يمكن أن يلعب الأوزون بتركيز منخفض دورًا كناقل ثانوي في مسارات البروتين كيناز المنشط بالميتوجين (MAPK) [87–89]، وربما يكون التأثير الأكثر أهمية للمعادن والأوزون. وينطوي هذا الأمر على تنشيط عوامل النسخ النووي والتحكم في التعبير عن جينات الحماية التي تعمل على إصلاح الحمض النووي التالف، وتقوية الجهاز المناعي، ووقف تكاثر الخلايا التالفة، وتحفيز موت الخلايا المبرمج.

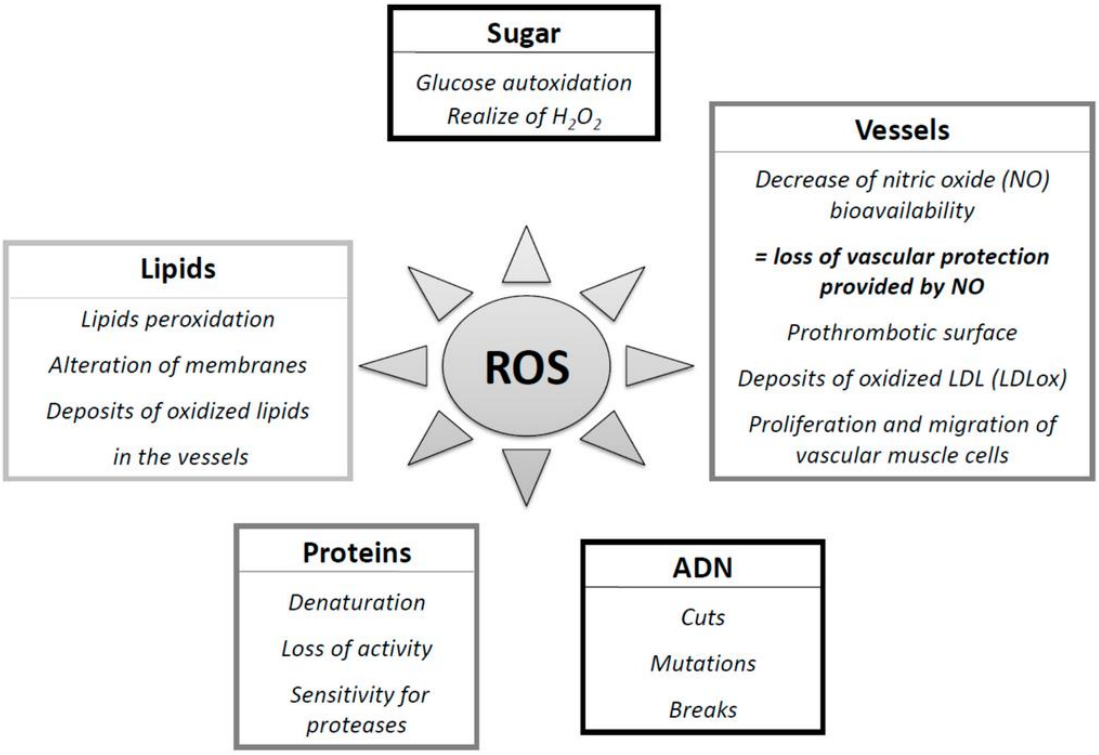
يلعب الالتصاق الخلوي دورًا مهمًا في تكوين الجنين، ونمو الخلايا، والتمايز، وإصلاح الجروح، اعتمادًا على التحكم بعملية الأكسدة والارجاع ومشاركة إنزيم NADPH أوكسيداز [90–91]. في الظروف الالتهابية، تنتج العدلات والبلاعم المنشطة كمية كبيرة من الجذور الحرة عن طريق إنزيم (NADPH oxidase) وإنزيم myeloperoxidase. يلعب هذا" الاندفاع التأكسدي "دورًا رئيسيًا في الدفاع ضد مسببات الأمراض البيئية [92]. كما تلعب مستويات منخفضة ومعتدلة من ROS أدوارًا مهمة في تنظيم الالتهام الذاتي والموت الخلوي المبرمج وبالتالي التحكم في موت الخلايا وبقائها [93–94]، وتمنح ROSالمتولدة أثناء الحالات السابقة للإقفار (تناوب فترات قصيرة من نقص التروية وإعادة التروية) حماية للقلب من خلال تقليل التنخر وعدم انتظام ضربات القلب، مما يحسن التعافي الوظيفي عند مواجهة فترة أطول من نقص التروية [95]. إن هذه الآلية معقدة للغاية وتتضمن محفزات ووسائط ومسارات متعددة للنواقل الثانوية [96–98]، ولكنها عملية تكيفية فيزيولوجية فطرية ضد الإصابة الإقفارية المميتة المحتملة. يحفّز أكسيد النيتروجين أنزيم guanylyl cyclase القابل للذوبان، مما يؤدي إلى استرخاء العضلات الملساء الوعائي [99]

وقد اكتشف العلماء الدور الأساسي لأكسيد النيتروجين في الاسترخاء الناجم عن البطانة في عام 1980[100]. في الوقت الحاضر، تشير العديد من الدراسات إلى دور محوري لأكسيد النيتروجين في استتباب الأوعية الدموية (مضاد للتخثر، ومضاد للتكدس، ومضاد للهجرة، والاسترخاء) [101-103].

تلعب ROS دورًا محورياً في مسارات الإشارات الميكانيكية وفي انقباض القلب واسترخائه [104]. وبالإضافة إلى ذلك، في صحة القلب والأوعية الدموية، تلعب حساسية الأنسولين دورًا حيويًا، وتتدخل ROS في مسار إشارات الأنسولين. يحفز H2O2 الإجراءات الاستقلابية النموذجية للأنسولين، ويربط بينROS والأنسولين [105] ويزيد من قبط الغلوكوز في الخلايا الشحمية والعضلات [106]، ويشارك في ضبط وظيفة بطانة الأوعية الدموية [107]، ويحفز انتقال GLUT4 وتخليق الدهون في الخلايا الشحمية [108]. ومع ذلك، فإن مستويات ROS هي المحددات الرئيسية لضعف حساسية الأنسولين [109] من خلال الزيادة التي يسببها ROS في إشارات PI3K/Akt[110] .

2.4. الأدوار المرضية:

من المؤكد أن الجذور الحرة ضرورية في العديد من المسارات الفيزيولوجية، لكن إنتاجها المفرط يسبب ضررًا مباشرًا للجزيئات البيولوجية (أكسدة الحمض النووي والبروتينات والدهون والكربوهيدرات) بالإضافة إلى الضرر الثانوي بسبب الصفة السامة للخلايا والمسببة للطفرات من المستقلبات التي يتم تحريرها بشكل خاص أثناء أكسدة الدهون. قد يتفاعل الجسم أيضًا ضد هذه المركبات غير الطبيعية عن طريق إنتاج أجسام مضادة، والتي قد تكون للأسف أجسامًا مضادة ذاتية تخلق موجة ثالثة من الهجوم.



الشكل (6): أنواع الأكسجين التفاعلية والمضاعفات. تأثير أنواع الأكسجين التفاعلية على الدهون والحمض النووي والبروتينات والجلوكوز والأوعية الدموية.

في حين أن الحمض النووي هو ذاكرة كل التركيب الكيميائي الحيوي، إلا أنه حساس جداً لهجوم الجذور الحرة. على أقل تقدير، يمكن توليد خمس فئات رئيسية من الأضرار التأكسدية بوساطة .OH−

من بينها الأسس المؤكسدة، والمواقع المؤكسدة، والاختلافات داخل السلاسل، وانقطاعات السلاسل، وتخرب جسور الحمض النووي− البروتين [111]. بالإضافة إلى ROS، فإن RNS مثل البيروكسي نيتريت وأكسيد النيتريك تساهم أيضًا في تلف الحمض النووي [112]. إن أكثر آفات الحمض النووي التي تمت دراستها على نطاق واسع هي تكوين 8−OH−G، وهذه التغيرات هي أولى خطوات التسرطن؛ وليس من قبيل المصادفة أن العوامل المسببة للسرطان هي مولدات قوية للجذور الحرة (الأشعة فوق البنفسجية والأشعة المؤينة، والدخان، والكحول، وألياف الأسبستوس، والمعادن المسرطنة، والهيدروكربونات متعددة الحلقات) (الشكل 5).

تتشكل المركبات الكربونية التفاعلية (RCCs)، مثل المالون ثنائي ألدهيد (MDA) و4−هيدروكسي نونينال (HNE−2) داخلياً أثناء أكسدة الدهون وأكسدة الكربوهيدرات.

تتفاعل هذه المواد مع الأنسجة والبروتينات الخلوية لتكوين منتجات نهائية متقدمة من التحلل السكري (AGEs) ومنتجات نهائية متقدمة من أكسدة الدهون (ALEs)، مما يؤدي إلى اختلال وظائف البروتين (فقدان النشاط، وزيادة الحساسية للبروتياز) [113,114] وتلف في الاستجابات الخلوية – على وجه الخصوص، الاستجابات الالتهابية وموت الخلايا المبرمج [115–114].

تُعد الدهون، وخاصة الأحماض الدسمة المتعددة غير المشبعة، الهدف الرئيسي للهجوم ب واسطة –OHوتشكل جذور مترافقة ثنائية الرابطة المضاعفة [116]. تتعلق هذه التعديلات بالبروتينات الشحمية أو الفسفوليبيدات الغشائية. وغالبًا ما تكون هذه المشتقات كارهة للماء وبالتالي ستتشكل حول التكتلات غير الطبيعية للخلايا البطانية. تم العثور على هذه المشتقات RCCs أو MDA أو HNE–4 أو LDL المؤكسد بكميات كبيرة خلال آليات التسرطن في مراحل مختلفة من أمراض القلب والأوعية الدموية [117] مثل تصلب الشرايين [118,119]، والمتلازمة الاستقلابية، ومرض السكري ومضاعفاته [120]، والسمنة، ومقاومة الأنسولين [121]، وفي الأمراض الالتهابية المزمنة مثل الذئبة الحمامية [122]، والربو، والتهاب الرئتين المزمن، وحساسية الجهاز التنفسي [123,124]، وفي الأمراض التنكسية (الشكل 5).

5. الإجهاد التأكسدي والسكري ومضاعفات الأوعية الدموية:

تم اعتبار أن زيادة الإجهاد التأكسدي هو أحد الأسباب الرئيسية التي يسببها ارتفاع السكر في الدم حيث أن الاجهاد التأكسدي يزيد من احتمالية الإصابة بمضاعفات مرض السكري، ويتضمن عدة آليات [125] . الأولى هي توليد ROS، والثانية هي انخفاض مضادات الأكسدة في البلازما مثل فيتامين E وفيتامين C وحمض الليبويك والغلوتاثيون [126].

وقد لوحظ كلاهما لدى مرضى السكري الذين يعانون من مضاعفات مرض السكري الدقيقة والكبيرة [129–127]، مما يربط بين ROS المتولد عن عملية الاستقلاب وتطور مضاعفات مرض السكري. وقد تم إثبات هذا الدور لفرط سكر الدم من خلال دراسات واسعة النطاق لكل من مرض السكري النمط الأول والنمط الثاني [132–130].

يبدو أن المضاعفات القلبية الوعائية لمرض السكري متعددة العوامل، ولكن، على وجه الخصوص، تم اقتراح أن الإجهاد التأكسدي السكري هو الحلقة الجامعة بين الاضطرابات الجزيئية المختلفة في داء السكري [135–133].

في الواقع، من الثابت أن فرط سكر الدم والتقلبات الحادة للغلوكوز لها العديد من الآثار الجانبية: تعديل توازن تفاعل الأكسدة والارجاع، وزيادة الدهون الحرة في الدم، وزيادة نشاط أوكسيداز NADPH، وTNFα، وخفض مستويات NADPH، والغلوتاثيون، وكلها تولد منتجات ثانوية، وتنشط الأكسدة، والعلامات الالتهابية. يحفز فرط سكر الدم (1) زيادة دخول الجلوكوز وأنواع السكر الأخرى إلى مسار البوليول، (2) زيادة في تكوين المنتجات النهائية للجلوكوز (AGEs) من خلال مسار الهكسوز امين، (3) التعبير عن مستقبلاتها (RAGE) [136]، (4) تحفيز مسار البروتين كيناز C (PKC).

تؤدي هذه الآليات إلى زيادة إنتاج الجذور الحرة السكرية والمؤكسدة والكربونية، مما يؤدي إلى تغيير الدفاعات الأنزيمية وغير الأنزيمية المضادة للأكسدة [137,138]. على سبيل المثال، يزيد الإجهاد التأكسدي من تلف الحمض النووي للميتوكوندريا ويسبب موت خلايا المحاور العصبية مما يؤدي إلى اعتلالات عصبية [139]. يؤدي تراكم السوربيتول، بسبب التحويل الأنزيمي الزائد للغلوكوز، إلى اختلال التوازن الأسموزي [140,141]، ويؤدي ارتفاع إنتاج الفركتوز إلى تكوين AGEs، وتشارك جميع الآليات السابقة في تطور مقاومة الأنسولين المحيطية [142,143] وإصابة الخلايا البنكرياسية β [144].

قد يكون ارتفاع AGEs عامل خطر كبير للإصابة بداء السكري من النوع الأول [145] وتحفز تطور ما قبل السكري إلى مرض السكري كما يزيد من احتمالية الإصابة ببعض المضاعفات مثل اعتلال الشبكية السكري [146,147].

كما هو موضح من قبل، يرتبط الإجهاد التأكسدي ارتباطًا وثيقًا بالالتهاب. في الواقع، قد يؤدي وجود TNF–α في الدوران إلى إضعاف وظيفة الأوعية الدموية عن طريق تغيير التوازن بين المواد الموسعة للأوعية الدموية المشتقة من بطانة الأوعية الدموية والمواد المضيقة للأوعية لأنه يقلل من التعبير عن eNOS ويزيد من إنتاج ET–1 في الخلايا البطانية [148].

بالإضافة لذلك، قد يؤدي أيضًا إلى تنشيط أوكسيداز NADPH مباشرةً ومن ثم زيادة إنتاج ROS في الأوعية الدموية [149]. يمكن قياس حالة الإجهاد التأكسدي في الكائن الحي في الخلايا والأنسجة الصلبة والبول والدم واللعاب.

وقد ربطت العديد من الدراسات بين الإجهاد التأكسدي الذي لوحظ في المصل واللعاب وزيادة خطر الإصابة بمضاعفات السكري، ويمكن اعتبار اللعاب اليوم السائل التشخيصي الأهم لقياس الإجهاد التأكسدي [150,151].

تسلط بعض الدراسات التي أجريت على البشر الضوء على المركبات التفاعلية في اللعاب في بعض الأمراض، مثل داء السكري من النوع الأول وداء السكري من النوع الثاني [152–156]، مع الكشف عن المؤشرات الحيوية مثل 8–OXODG، ومادة MDA، وTBARS البروتينات الكربونية، والسعة الكلية المضادة للأكسدة. في الآونة الأخيرة، تم نشر بحث للمؤشرات الحيوية اللعابية للإجهاد التأكسدي [157]، وتم تسليط الضوء على مشكلة توحيد طرق جمع اللعاب وقياس تركيبته. وتم اقتراح دليل إرشادي يمكن أن يساعد في اكتشاف المؤشرات الحيوية اللعابية للإجهاد التأكسدي والتحقق من صحتها، مما يسمح بتشخيص أو حتى اختبار تنبؤي بسيط لمرض السكري.

6. الخلل الوظيفي البطاني والسكري ومضاعفاته:

كما هو موضح من قبل، أظهرت كمية كبيرة من الأدلة أن فرط سكر الدم يلعب دورًا مهمًا في التسبب في مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة [158]. كما يُعتبر الخلل الوظيفي في بطانة الأوعية الدموية عاملًا مهمًا [159,160]، ويرتبط ارتباطًا وثيقًا بفرط سكر الدم [161] ومؤخرًا بنقص سكر الدم، وقد اكتسب اهتمامًا متزايدًا في دراسة أمراض الأوعية الدموية [162,163].

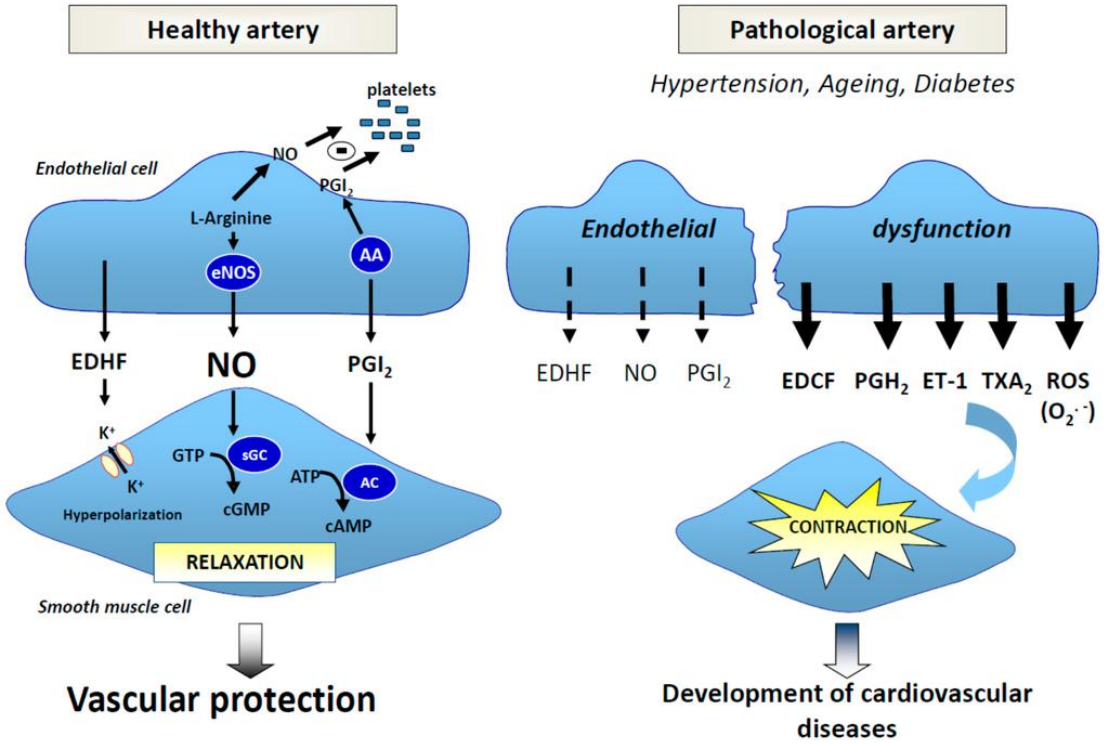
في الواقع، تكون البطانة في تفاعل مستمر مع الدم وتتعرض لضغوط ميكانيكية في الأوعية الدموية، وهي الضغط داخل اللمعي وتغيرات التدفق بما في ذلك إجهاد القص، وارتفاع تركيز الغلوكوز. يسمح لها هذا التموضع الاستراتيجي بدور وقائي ككاشف تجاه هذه المحفزات. وتستجيب الخلايا البطانية لها من خلال إنتاج رسائل موجهة إلى الخلايا عن طريق الدم.

وبالتالي، تلعب البطانة دورًا رئيسيًا في توازن الأوعية الدموية من خلال تنظيم التوازن بين عوامل الاسترخاء والانقباض. ومع ذلك، فإن هذا الدور الوقائي للبطانة هو أيضًا الهدف الأول لعوامل الخطر مثل ارتفاع الكوليسترول أو ارتفاع ضغط الدم [164]، والتدخين [165]، والسمنة وتوزيع الدهون الحشوية [166]، واضطراب الغلوكوز الصيامي وارتفاع سكر الدم [167,168]، ومقاومة الأنسولين [172–169] حيث يتم فقدان هذا التوازن الاستراتيجي لصالح العوامل الوسيطة المسببة للانقسام والمحفزة للتكدس، والالتهاب [175–169]. يتسبب الالتهاب، بالإضافة إلى الإجهاد التأكسدي، في إصابة الخلايا (مثل الخلايا البطانية)، مما يؤدي إلى خلل وظيفي في بطانة الأوعية الدموية الذي تم وصفه في العديد من الدراسات البشرية والحيوانية [176]. وبدوره، يخلق هذا الخلل الوظيفي بيئة مسببة للالتهاب كما يتضح من زيادة تعبير الخلايا البطانية لجزيئات الالتصاق، واختلال توازن مستقلبات حمض الأراشيدونيك وجزيئات الجذب الكيميائية.

ومن خلال تشكيل حلقة تغذية راجعة إيجابية، يؤدي التهاب الأوعية الدموية إلى خلل وظيفي في بطانة الأوعية الدموية. يعد عديد السكاريد الشحمي (LPS) من جدار الخلية البكتيرية [177] وبروتين C التفاعلي [178] من المحفزات القوية للالتهاب والخلل الوظيفي البطاني الوعائي لدى البشر، كما لوحظ في مرض السكري من النوع الثاني [179,180].

هذه الاضطرابات تزيد الخلل الوظيفي في الخلايا البطانية كخطوة مبكرة في أمراض مثل تصلب الشرايين وفشل القلب [186–181] والشيخوخة [187]، وكذلك المتلازمة الاستقلابية [188,189] ومرض السكري [190,191].

وقد ارتبط الخلل الوظيفي البطاني في عدة مناطق من الأوعية الدموية في الحيوانات والبشر المصابين بداء السكري من النوع الثاني بعيوب في توسع الأوعية الدموية المسبب من قبل أكسيد النيتروجين [192,193]، ويرتبط بمضاعفات مرض السكري مثل اعتلال الكلية [194]، واعتلال الشبكية [195]، ووظيفة الانتصاب في النماذج الحيوانية أو البشرية [196]، ويرتبط بوفيات القلب والأوعية الدموية وجميع الأسباب لدى مرضى السكري. ومع ذلك، قد تكون مضاعفات الأوعية الدموية مرتبطة أيضًا بعيوب في عامل فرط الاستقطاب المشتق من البطانة (EDHF)، والذي يُعتقد أنه مادة مهمة للغاية لتوسيع الأوعية، لا سيما في الأوعية الدموية المقاومة. ولسوء الحظ، لا تزال طبيعة عامل فرط الاستقطاب الوعائي (EDHF)، بل ووجوده في الواقع، غامضة.



الشكل (7): دور البطانة في توازن الأوعية الدموية.

من المحتمل أن يكون هناك العديد من ال EDHFs التي تُظهر انتقائية الأوعية الدموية في أفعالها [197]. الآليات معقدة ومتعددة، ولا تزال المسببات في صميم الأبحاث الحالية؛ ومع ذلك، فإن الإجهاد التأكسدي هو القاسم المشترك (الشكل 6) [198_200].

7. الوقاية الغذائية: مضادات الأكسدة ضد السكري ومضاعفاته:

فيما يتعلق بالمستوى المنخفض لتعبير الإنزيمات المضادة للأكسدة في البنكرياس، فقد تم تفضيل المشاركة بين العلاجات التقليدية المضادة لمرض السكري ومضادات الأكسدة. تتميز حمية البحر الأبيض المتوسط (MedD) بوفرة الأطعمة النباتية (الفاكهة الطازجة والخضروات والخبز وأشكال أخرى من الحبوب والبذور وغيرها)، وزيت الزيتون كمصدر رئيسي للدهون، والنبيذ. فحصت دراسة PREDIMED تأثير النظام الغذائي المتوسطي لمدة عام واحد على معايير الأكسدة والالتهابات لدى الأشخاص المعرضين لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية [201].

أظهرت النتائج أن MedD يزيد من السعة غير الأنزيمية المضادة للأكسدة في البلازما، ويقلل من المؤشرات الحيوية لتصلب الشرايين، وله تأثير مضاد للالتهابات، بالإضافة إلى تحسين قيم الدهون وحساسية الأنسولين وضغط الدم وتصلب الشرايين السباتية. ويقلل الالتزام بتناول MedD من الإصابة بداء السكري من النوع الثاني ومتلازمة الاستقلاب واعتلال الشبكية السكري. ومع ذلك، ليس لـ MedD أي تأثير على الاعتلال العصبي السكري، مما يسلط الضوء على التعقيد في التوصية بنموذج مثالي للوقاية من مضاعفات مرض السكري [202].

وفي المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم حديثًا بداء السكري من النوع الثاني، أدى تناول هذا النظام الغذائي إلى انخفاض أكبر في مستويات الهيموجلوبين السكري HbA1c، وارتفاع معدل الشفاء من السكري، وتأخر الحاجة إلى تناول أدوية السكري. وعلاوة على ذلك، أدى اتباع نظام غذائي متوسطي غني بزيت الزيتون البكر ولكن بدون قيود على الطاقة إلى تقليل خطر الإصابة بمرض السكري بين الأشخاص الذين يعانون من مخاطر عالية للقلب والأوعية الدموية[203]. تعمل مضادات الأكسدة بشكل تآزري أو عن طريق حجز الإلكترونات المفردة للجذور الحرة أو عن طريق تقليل الجذور الحرة إنزيمياً[204].

تأتي بعض مضادات الأكسدة مثل فيتامينات E (توكوفيرول) وC (أسكوربات) وQ (يوبيكوينون) والكاروتينات أو البولي فينول من الغذاء. ويمنع تثبيط إنتاج الأكسدة الناجم عن فرط سكر الدم باستخدام تعبير الإنزيمات المضادة للأكسدة المعدلة وراثيًا أو المركبات المضادة للأكسدة تطور اعتلال الشبكية التجريبي السكري، واعتلال الكلية، واعتلال الأعصاب، واعتلال عضلة القلب.

بالإضافة إلى ذلك، وُصفت مؤخرًا الآليات الكامنة وراء التأثير المضاد للالتهابات للكاروتينات (بيتا كاروتين والليكوبين): فكلاهما يقلل من توليد ROS بوساطة عامل TNFαويزيد من التوافر البيولوجي من NO على مستوى بطانة الأوعية الدموية، مما يربط بين التهاب الإجهاد التأكسدي والتأثير المفيد للأوعية الدموية. في البشر، أثبتت بعض الدراسات الوبائية الكبيرة في فرنسا، جدوى وفعالية الوقاية من السرطان أو الوفيات بجرعات معتدلة من مضادات الأكسدة على الأشخاص الأصحاء.

وقد قام العلماء مؤخرًا بسرد جميع الآثار المفيدة التي لوحظت في الحيوانات والبشر، من الفيتامينات والمكملات الغذائية والنباتات وكذلك الأدوية المستخدمة لعلاج مرض السكري ومضاعفاته. وأدت هذه الدراسات التجريبية والبشرية إلى اقتراح للوقاية الغذائية لتثبيط مضاعفات مرض السكري [205].

الجدول (1): بعض المنتجات التي لها تأثيرات وقائية محتملة للقلب والأوعية الدموية [206].

تأثيرات الأغذية الوظيفية ومركبها النشط بيولوجيًا على معايير القلب والأوعية الدموية		
الأغذية الوظيفية	**المركبات النشطة بيولوجيا**	**الآلية**
الشاي الأحمر	• بولي فينولات الشاي • Anthocyanins, catechins, cyanidins	• انخفاض ضغط الدم
الحمضيات	• فيتامين C • حمض الأسكوربيك	• تثبيط أكسدة LDL • انخفاض ضغط الدم • وظيفة مضادات الأكسدة • وظيفة بطانة الأوعية الدموية
زيت الزيتون	• البولي فينول وحمض الزيتون • توكوفيرول، وتوكوترينول	• تثبيط أكسدة LDL • مضادات أكسدة
السمك	• أحماض أوميغا 3 الدسمة	• خفض نسبة الكولسترول في الدم • تثبيط الأكسدة–LDL • ↓ ضغط الدم • الوظيفة البطانية

الأغذية الوظيفية	المركبات النشطة بيولوجيا	الآلية
الفواكه والخضراوات	• الألياف (البكتين) • فيتامين C • الكاروتينات	• خفض نسبة الكولسترول في الدم • تثبيط الأكسدة–LDL • ↓ ضغط الدم • الوظيفة البطانية
الشوكولا الداكنة	• الفلافونوئيدات	• خفض نسبة الكولسترول في الدم • تثبيط الأكسدة–LDL • ↓ ضغط الدم • الوظيفة البطانية

سنرى الآن استراتيجيات مختلفة لتدبير مرض السكري ومضاعفاته باستخدام أمثلة غير حصرية عن الاهتمام المستوحى من النباتات والفواكه والخضراوات ومركبات البولي فينول وحتى بعض الأدوية المستخدمة اليوم في علاج مرض السكري ذات النشاط المضاد للأكسدة.

8. العلاج بالنباتات:

تستخدم النباتات منذ زمن بعيد من قبل الشعوب الصينية والأفريقية والأمريكية الجنوبية كأدوية تقليدية، ويستخدمها حوالي 60% من سكان العالم. أول النصوص المكتوبة عن التداوي بالأعشاب محفورة في الطين. وهي تتضمن سلسلة من الألواح المنقوشة بالكتابة المسمارية، وقد صاغها مؤلفوها، السومريون، قبل 3000 سنة من العصر الشائع. وقد استخدموا نباتات مثل الآس والقنب والزعتر والصفصاف. ومن قرن إلى قرن، عمّق العلماء معرفتهم بالنباتات وخصائصها[207] .

المورفين والأسبرين والكينين: القاسم المشترك بينهم أن جميع المركبات السابقة تأتي من الطبيعة ونتجت منها عقاقير رئيسية. يُستخرج المورفين من الأفيون (PAPAVER SOMNIFERUM)، ويستخرج الأسبرين من لحاء الصفصاف، والكينين من شجرة من كورديليراس في جبال الأنديز تسمى الكينشونا[208]. يحتوي العالم على العديد من الجزيئات ذات الخصائص البيولوجية المثيرة للاهتمام، ولكن يجب تسليط الضوء عليها.

في الآونة الأخيرة، كان هناك اهتمام كبير بالعثور على مضادات الأكسدة الطبيعية من المواد النباتية لتحل محل المواد الصناعية، وتوجد مضادات الأكسدة الطبيعية في جميع النباتات العليا وفي جميع أجزاء النبات (الخشب، واللحاء، والسيقان، والقرون، والأوراق، والثمار، والجذور، والأزهار، وحبات الطلع، والبذور)[209] . وقد أجريت العديد من الأبحاث حول تأثيرات هذه النباتات ومكوناتها المضادة للأكسدة على مرض السكري ومضاعفاته، وتم التوصل إلى نتائج جيدة[210] .

تم التركيز على العقاقير والنباتات العشبية الهندية المستخدمة في علاج مرض السكري، خاصة في الهند[211]. وأبلغ عن نباتات أخرى تستخدم في علاج مضاعفات مرض السكري (اعتلال الكلية، والاعتلال العصبي، واعتلال الساد، واعتلال الشبكية)، وفي العام الماضي ظهر التأثير الوقائي لنبات Sancaijiangtangعلى اختلال NOو ET−1 الذي لوحظ في أوعية مرضى السكري من النوع الثاني[212,213] .

إذا كان التداوي بالأعشاب يتمتع بضجة غير عادية في جميع أنحاء العالم، فإن هذا ليس مجرد مسألة موضة. بالطبع، يتسم عصرنا الحالي بالبحث عن حياة أكثر صحة، والعودة إلى الطبيعة والقيم الأساسية. أحد الأمثلة الحديثة على ذلك هو استخدام نبات ستيفيا، حيث ينمو 200 نوع حول العالم بشكل أساسي في سلسلة جبال أمامباي في باراغواي.

يحتوي Stevia Rebaudiana، وهو النوع الوحيد الذي لديه القدرة على التحلية دون أي قيمة حرارية، على مواد محددة (غليكوزيدات) في الأوراق الغنية بالفيتامينات والمكملات. وقد أظهرت الأبحاث التي أجريت على الفئران المصابة بداء السكري تأثيرات مضادة لفرط سكر الدم ومحفزة للأنسولين والجلوكاجون لنبات الستيفيا وقدرته على خفض مستويات الجلوكوز في الدم بعد الأكل لدى مرضى السكري من النوع الثاني، مما يشير إلى آثاره المفيدة على استقلاب الجلوكوز.

يقدم ستيفيا بديلًا مثاليًا للسكر، جيد التحمل، بمؤشر نسبة السكر في الدم ولا يوجد له تأثير دوائي لدى مرضى السكري من النوع الأول ومرضى السكري من النوع الثاني.

الجدول (2): الخصائص المضادة للأكسدة لبعض النباتات.

تأثيرات النباتات على معايير الأكسدة والتمثيل الغذائي:		
النباتات	**الدراسات المختبرية**	**الفعالية**
Alliumcepa **Allium sativum**	الفئران المصابة بالسكري الناجم عن الألوكسان والجرذان المصابة بداء السكري STZ.	• ابتلاع ROS • ↓الإجهاد التأكسدي (أكسدة الدهون) • ↑ SOD • ↑ GST
Aralia elata	الجرذان المصابة بداء السكري STZ	• تثبيط أنزيم مرجع الألدوز • تثبيط الساد (اعتلال الشبكية)
Aloe verra	الجرذان المصابة بداء السكري STZ	• ↑أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة • ↓الإجهاد التأكسدي (بيروكسيد الدهون)
Anoectochilus formosanus	الجرذان المصابة بداء السكري STZ	• ↑أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة • ↓الإجهاد التأكسدي (بيروكسيد الدهون)
Cassia fistula	الفئران المصابة بالسكري الناجم عن الألوكسان	• ↑أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة • ↓الإجهاد التأكسدي (بيروكسيد الدهون)
Coccinia indica	الجرذان المصابة بداء السكري STZ	• تأثيرات نقص السكر في الدم / نقص شحميات الدم • ↑فيتامين C، نشاط مضاد للأكسدة • ↑أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة

1.8. الفواكه والخضروات:

زاد الاهتمام العلمي والطبي بالفوائد الصحية للقلب والأوعية الدموية للوجبات الغذائية الغنية بالفواكه والخضروات بشكل كبير في السنوات الأخيرة، وذلك بسبب الأدلة الوبائية المقنعة التي تظهر أن استهلاك الفواكه والخضروات قد يقلل من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية[214] . على الرغم من أن الدراسات لم تُظهر أي تأثير مفيد كبير ضد مرض السكري، إلا أن دراسات أخرى تسلط الضوء على انخفاض خطر الإصابة بمرض السكري، وهو ما أكده تحليل ميتا حديث حول الأنظمة الغذائية الغنية بالخضروات الورقية الخضراء[215,216] . كما تم إثبات قدراتها المضادة للأكسدة لدى البشر في العديد من الدراسات، وتحديدًا تأثيرات الفراولة وعصير الطماطم على متلازمة الاستقلاب، وفرط شحميات الدم، ومرض السكري من النوع الثاني[217,218] . ويبين الجدول 3 الدراسات التجريبية التي تقيّم تأثير المنتجات الطبيعية المضادة للأكسدة والفواكه والخضروات على مرض السكري والمضاعفات المرتبطة به.

الجدول (3): آثار الفواكه والخضروات على نماذج تجريبية لمرض السكري

الفواكه أو الخضراوات	الدراسات التجريبية	الفعالية
التفاح	الجرذان المصابة بداء السكري STZ	• ↓TG، LDL و VLDL في المصل • ↓ تناول الطعام • ↓ الوزن • ↓ نسبة السكر في الدم
الكرز	الفئران المصابة بالسكري الناجم عن الألوكسان	• يحسن من وظائف الكلى • ↓ سكر الدم
الخيار	الفئران المصابة بالسكري الناجم عن الألوكسان	• ↓نسبة السكر في الدم • ↓الكوليسترول والدهون الثلاثية

الفواكه أو الخضراوات	الدراسات التجريبية	الفعالية
الفراولة	فأر الحمية الغذائية عالية الدهون	• ↓ التهاب (CRP) • ↓ سكر الدم
الطماطم	الجرذان المصابة بداء السكري STZ	• ↓ أكسدة الدهون • ↓ التحلل السكري • يحسن إفراز الأنسولين • ↑نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة (GPx ،SOD ،CAT)
الكوسا	الفئران المصابة بالسكري الناجم عن الألوكسان	• ↓نسبة السكر في الدم • ↑مستويات الأنسولين • ↓مستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية
البصل	الفئران المقاومة للأنسولين المحفز من الفركتوز	• ↓التحلل السكري

وقد أشارت الدراسات الحديثة إلى أن هذه التأثيرات المفيدة قد تكون بسبب محتوى النترات. تم استعراض الآثار المفيدة للنتريت والنترات على صحة القلب والأوعية الدموية، خاصة فيما يتعلق بوظيفة الأوعية الدموية. يمكن للنتريت والنترات، ومحتوى الفواكه والخضراوات وطرح النتريت والنترات المباشر، تحسين التوافر البيولوجي لأكسيد النيتروجين في الأوعية الدموية وتحسين وظيفة بطانة الأوعية الدموية وجميع الآثار المفيدة لأكسيد النيتروجين والنتريت والنترات كركيزة لأنزيم eNOS [219,220] .

وقد أظهرت العديد من النماذج الحيوانية في المختبر وفي الجسم الحي وفي البشر زيادة التوافر البيولوجي لأكسيد النيتروجين لتقليل توتر الأوعية الدموية وضغط الدم ومضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة، ومن المؤكد أن تحسين حساسية الأنسولين هدف علاجي جذاب في مرض السكري من النوع الثاني[221] .

على الرغم من أن الآليات المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات التي تمارس من خلالها الفواكه والخضروات تأثيراتها الوقائية ليست واضحة تمامًا، فقد حددت بعض الدراسات العديد من المكونات النشطة بيولوجيًا مثل الكاروتينات والفيتامينات والألياف والمغنيسيوم والبوتاسيوم على أنها تعمل بشكل متآزر أو بشكل متضاد لتعزيز التأثير المفيد الشامل[222] .

على سبيل المثال، يستعيد فيتامين C وظيفة بطانة الأوعية الدموية لدى مرضى داء السكري من النوع الأول، مما يؤدي إلى انخفاض مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة.

يقلل فيتامين E المزمن، بجرعات منخفضة (100 وحدة دولية في اليوم، 3 أشهر) أو عالية (250 وحدة دولية في اليوم، 6 أشهر) من أكسدة الدهون لدى مرضى داء السكري من النوع الأول. فيتامين E هو أفضل مثال يوضح مدى تعقيد الدراسات المضادة للأكسدة. في الواقع، تم فحص هذا المكمل المضاد للأكسدة على نطاق واسع. فمنذ عام 1998، اشتبه العلماء في زيادة الإصابة بسرطان البروستات، وجدوا زيادة في معدل الوفيات لجميع الأسباب، وتم إيقاف دراسة SELECT في عام 2008 بسبب زيادة سرطان البروستات مع 400 وحدة دولية/د من فيتامين E.

وعلاوة على ذلك، لم تُظهر تجربة سريرية عشوائية لفيتامين E أي فوائد للقلب والأوعية الدموية، خاصة في الأشخاص غير المصابين بالسكري. ومع ذلك، كشف تحليل لجميع البيانات في مجموعة فرعية من الأشخاص الذين يعانون من مرض السكري والنمط الجيني للهابتوجلوبين 2-2 في دراسة أن فيتامين E (400 وحدة دولية/دقيقة، 18 شهرًا) قلل في الواقع من معدل الإصابة بأحداث القلب والأوعية الدموية لدى هؤلاء الأشخاص المعرضين لخطر الإصابة، وهو ما تم تأكيده في دراسة تحليلة حديثة [223] .

الجدول (4): الفعالية المضادة للأكسدة للفيتامينات والمكملات الغذائية التي تركز على مضادات الأكسدة في مرض السكري ومضاعفاته.

تأثير الفيتامينات والمكملات الغذائية في مرض السكري ومضاعفاته.		
الفيتامينات	**الدراسة البشرية أو المختبرية**	**الفعالية**
الزنك	الجرذان المصابة بداء السكري STZ	• انخفاض أكسدة الدسم في الشبكية.
السيلينيوم	الفئران المصابة بالسكري الناجم عن الألوكسان	• ارتفاع تركيز الغلوتاثيون في الكبد والدماغ.
البيتا كاروتين	الفئران المصابة بالسكري الناجم عن الألوكسان ومرضى السكري نمط ثاني.	• انخفاضLDL المؤكسد
النيكوتيناميد	أطفال مرضى السكري نمط أول.	• ارتفاع في مستويات C Peptide

2.8. البولي فينول:

البولي فينولات هي مجموعة كبيرة وغير متجانسة من المواد الكيميائية النباتية في الأطعمة النباتية، بما في ذلك الشاي والقهوة والنبيذ والحبوب والخضروات والبقوليات والفواكه والتوت[224] . وأكبر مركبات البولي فينول وأفضلها دراسة هي مركبات الفلافونويد، والتي تشمل عدة آلاف من المركبات، من بينها flavonols, flavones, flavonones, flavan-3-ols, anthocyanins, and isoflavones يقدر المدخول من البولي فينول الغذائي بحوالي 1 غرام في اليوم. تركز التوصيات الغذائية للأفراد المعرضين لخطر الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني بشكل متزايد على تناول المنتجات الغذائية النباتية، مثل الحبوب الكاملة والتوت والفواكه والخضروات، وكلها معروفة بأنها مصادر ممتازة للألياف الغذائية، ولكنها أيضًا مصادر جيدة لمركبات البولي فينول المتنوعة[225] .

في الواقع، تشير الدراسات الوبائية إلى وجود علاقة عكسية بين استهلاك البولي فينول الغذائي ومرض السكري وبشكل عام في الأمراض المزمنة مثل أمراض القلب والأوعية الدموية وتصلب الشرايين وارتفاع ضغط الدم والسرطان[226] .

كما هو موضح من قبل، قد تكون حماية الأوعية الدموية ناتجة أيضًا عن التأثير المباشر للبولي فينول على وظيفة بطانة الأوعية الدموية. في الواقع، فإن البولي فينول قادر على تحفيز تكوين بطانة الأوعية الدموية للبولي فينول من أكسيد النيتروجين وEDHF في الأوعية الدموية المعزولة وتحسين وظيفة البطانة لدى البشر. وصف العلماء حماية الأوعية الدموية التي يقودها البولي فينول المشتق من المنتجات الطبيعية في النماذج التجريبية خارج الجسم الحي والنماذج التجريبية لأمراض القلب والأوعية الدموية، بما في ذلك متلازمة الاستقلاب والسكري[227] .

ومؤخراً، أشار العلماء إلى أن الأنظمة الغذائية التي تحتوي على مستوى عالٍ من المصادر الطبيعية الغنية بالبولي فينول مثل النبيذ الأحمر والجريب فروت والتوت والشوكولاتة الداكنة، حسّنت من وظيفة بطانة الأوعية الدموية لدى مجموعة من الأشخاص ذوي المخاطر القلبية الوعائية المنخفضة، وناقش العلماء تأثيرات بولي فينول الكاكاو على الالتهابات المرتبطة بالقلب والأوعية الدموية.

الجدول (5): تأثير المصادر الطبيعية الغنية بالفينولات على وظيفة الأوعية الدموية لدى الإنسان.

التأثيرات المفيدة للعديد من المصادر الطبيعية الغنية بالفينولات على الأوعية الدموية لدى البشر.		
المصادر الطبيعية	**الدراسات البشرية**	**الفعالية**
حبوب الصويا	النساء الذين يعانون من عوامل خطورة الأمراض القلبية الوعائية	زيادة في توسع الشريان عند تدفق الدم (FMD)

المصادر الطبيعية	الدراسات البشرية	الفعالية
الكاكاو	• المرضى • البالغين الذين يعانون من زيادة الوزن	↑ التحفيز القاعدي للحركة القلبية الوعائية بنسبة 30% عكس الخلل الوظيفي للأوعية الدموية لا تأثير على التحكم في نسبة السكر في الدم ↓ ضغط الدم (قد يخفف من السكر)
الشاي الأحمر	مرضى الشرايين الإكليلية	زيادة في توسع الشريان عند تدفق الدم (FMD)
النبيذ الأحمر وزيت الزيتون	الأشخاص الأصحاء	↑ التحفيز القاعدي للحركة القلبية الوعائية بنسبة
عصير الرمان		• انخفاض ضغط الدم • انخفاض سماكة الشرايين
الفراولة	المرضى الذين يعانون من البدانة	• انخفاض عوامل الأمراض القلبية الوعائية والسكتة.

إلى جانب تأثيرها المفيد على وظيفة بطانة الأوعية الدموية واستتباب الأوعية الدموية، فإنها تؤثر أيضًا على استقلاب الجلوكوز من خلال عدة آليات مثل تثبيط هضم الكربوهيدرات وامتصاص الجلوكوز في الأمعاء، وتحفيز إفراز الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس، وتعديل إطلاق الجلوكوز من الكبد، وتنشيط مستقبلات الأنسولين وامتصاص الجلوكوز في الأنسجة الحساسة للأنسولين، وتعديل إنتاج الجلوكوز الكبدي[228] .

وقد ثبت أن العديد من البولي فينول يثبط نشاط إنزيم الجلوكوزيداز ألفا في المختبر في حين أن نشاط إنزيم ألفا-أميلاز لا يثبطه سوى الأحماض الفينولية وبعض الفلافونولات مثل quercetin, luteolin, and myricetin.

أما فيما يتعلق بالتأثيرات المختلفة للبولي فينول، فإن القليل منها قادر على تحفيز إفراز الأنسولين من الخلايا المزروعة أو الجزر المعزولة من البنكرياس (cyanidin and delphinidin,) وتثبيط ناقل الجلوكوز (epicatechin and EGCG, rutin, quercetin, apigenin, etc. المعتمد على الصوديوم (SGLT1) وناقل الجلوكوز GLUT2) (tea catechins and quercetins). في الآونة الأخيرة، شرح العلماء تأثيرات البولي فينول الغذائي على استقلاب الجلوكوز من خلال الدراسات المختبرية والحيوية وسلطت الضوء على الدور الوقائي للنظام الغذائي الغني بالبولي فينول على استقلاب الكربوهيدرات في كل من الحيوانات والبشر. على سبيل المثال، ظهر أن الكاكاو فعال في تحسين مستويات الجلوكوز في الدم وخفض ضغط الدم وسكر الدم أثناء الصيام لدى مرضى السكري من النوع الثاني الذين يعانون من مضاعفات ارتفاع ضغط الدم [229].

وأظهر تحليل ميتا لإحدى عشرة تجربة سريرية عشوائية مضبوطة أنresveratrol يحسن بشكل كبير من تنظيم الغلوكوز وحساسية الأنسولين لدى مرضى السكري، ولكن ليس لدى المشاركين في التجارب. تم الحصول على نتائج مماثلة في تحليل ميتا ثانٍ شمل فقط مرضى السكري من النوع الثاني.

ذكرت إحدى الأبحاث الأخيرة أحدث التطورات فيما يتعلق بالتوقيت والجرعة والتركيبة والتوافر البيولوجي والسميةresveratrol في الإنسان، مع التركيز على السرطان وتخليق النسيج العصبي والسكري والسمنة وأمراض القلب والأوعية الدموية[230] .

وقد تم الإبلاغ عن الكركم باعتباره كاسحًا قويًا لمجموعة متنوعة من الأكسدة الضارة، حيث يُظهر نشاطًا مضادًا للالتهابات بالإضافة إلى خصائص مضادة للأكسدة. يُعتقد أن البنية الفينولية (OH) للكركم ضرورية للنشاط المضاد للأكسدة. وخلص العلماء إلى وجود صعوبات في تحديد نطاق محدد من السلامة/الفعالية لجرعات معينة منresveratrol لفئات سكانية معينة، ويجب حل العديد من التناقضات والمعلومات المتضاربة قبل التوصية باستخدامresveratrol [231,232] .

ويبين الجدول 6 والجدول 7 تأثير المصادر الطبيعية الغنية بالبولي فينول على وقاية الإنسان من مرض السكري من النوع الثاني في النماذج المختبرية والحيوانية لمرض السكري ومضاعفاته، على التوالي.

الجدول (6): التأثيرات المفيدة للعديد من المصادر الطبيعية الغنية بالبولي فينول على أمراض القلب والاستقلاب لدى الإنسان.

البولي فينولات	الدراسة البشرية	الفعالية
القهوة	المتلازمة الاستقلابية	انخفاض خطر الإصابة بمرض السكري النمط الثاني
القرفة	مرضى السكري النمط الثاني	• انخفاض خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية. • زيادة حساسية الأنسولين.
الفراولة	المرضى البدينين	• انخفاض عوامل الخطورة للأمراض القلبية الوعائية والسكتة. • انخفاض الإصابة بمرض السكري.
مشروبات الكاكاو	مرضى ارتفاع الضغط	لا يوجد تأثير على مقاومة الأنسولين ولا على انخفاض ضغط الدم.
التفاح	النساء والرجال	انخفاض خطر الإصابة بمرض السكري النمط الثاني.
التوت	النساء والرجال	انخفاض خطر الإصابة بمرض السكري النمط الثاني.

الجدول (7): التأثيرات المفيدة للعديد من المصادر الطبيعية الغنية بالبولي فينول على النماذج المختبرية والحية لمرض السكري.

البولي فينولات	النماذج المختبرية	الفعالية
فلافونوئيدات الشاي	RINm5f (خلايا بيتا)	• كانس ROS • كانس للحديد • انخفاض إنتاج ROS
حمض الليبوئيك الدسم	الجرذان المصابة بداء السكري STZ	• انخفاض تخرب DNA
بذور العنب		• انخفاض تركيز الغلوكوز في البلازما. • تأثير مشابه للأنسولين.

9. الأدوية الحالية:

بعض الأدوية الحديثة مشتقة من الطب التقليدي: مضادات الملاريا (الأرتيميسينين، الكينين)، ومضادات الربو (الكروموليين)، ومضادات السرطان (إيتوبوسيد، قلويدات الفينكا)، ومضادات التخثر (الهوريدين، ومضادات الكوليسترول (لافاستاتين)، والمسكنات (الأفيونات)[233]. علاوة على ذلك، فإن الأدوية المستخدمة لعلاج مرض السكري لها نشاط مضاد للأكسدة: فهي كاسحة ROS ومعدلة لأنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة بعدة آليات.

لبعضها تأثيرات مفيدة على مضاعفات مرض السكري مثل اعتلال الكلية – مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEI)، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARB)، والميلاتونين، والاعتلال العصبي واعتلال الشبكية – الميلاتونين وحمض ألفا ليبوئك. العديد من هذه الأدوية لها تأثيرات مفيدة ضد أمراض القلب والأوعية الدموية: حمض الكافيين، وإستر الفينيثيل، والكارفيديلول، والميتفورمين. في الواقع، يمكن أن يقلل الميتفورمين، وهو العامل الخافض لفرط سكر الدم المستخدم

حاليًا، من نشاط أوكسيداز الكزانثين وإنتاج TNFα، ويخلب أيونات المعادن ويمنع تكوين AGE مع تعديل داخل الخلايا لإنتاج الجذور الحرة[234] .

10. المناقشة والخلاصة العامة:

في السنوات الماضية، كان هناك نمو هائل في مجال التداوي بالأعشاب، وتكتسب هذه الأدوية شعبية متزايدة. إن العديد من الأدوية التقليدية المستخدمة مشتقة من النباتات الطبية والمعادن والمواد العضوية، كما أن العديد من الأدوية التقليدية مشتقة من جزيئات نموذجية. ويعد استخدام النباتات الطبية للأغراض العلاجية ممارسة قديمة قدم التاريخ البشري. وتسلط بعض الدراسات والملاحظات السكانية الضوء على التأثير الحقيقي للنباتات على الصحة وإدارة مضاعفات مرض السكري.

وقد أدرجت منظمة الصحة العالمية اليوم 21000 نبتة تُستخدم للأغراض الطبية في جميع أنحاء العالم، لكن لجنة الخبراء المعنية بداء السكري أوصت بإجراء المزيد من الدراسات حول الأعشاب الطبية التقليدية. تعتبر التغذية ونوعية النظام الغذائي عنصرين أساسيين في اكتساب العديد من الأمراض المزمنة والحالات الصحية الضارة والسيطرة عليها والعلاج المحتمل لها. وقد ارتبط ارتفاع استهلاك الفواكه والخضروات بانخفاض خطر الإصابة بالعديد من الأمراض، بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية.

تعد زيادة النشاط البدني والخطة الغذائية التي ينفذها أخصائيو الرعاية الصحية أمرًا أساسيًا للعلاج الأولي لمرض السكري من النوع الثاني، وقد أوصى به الإجماع الدولي منذ فترة طويلة.

وقد خلصت التحليلات لدراسات التمارين الرياضية والنظام الغذائي إلى أنه يمكن خفض تركيزات الهيموجلوبين السكري HbA1c عن طريق التمارين الهوائية وتمارين المقاومة والتدخل الغذائي، وبشكل أكثر دقة التدخلات المكثفة والموجهة والمتعددة العوامل مقارنة بالتدخل التقليدي.

ومع ذلك، فقد حددت دراسات قليلة ما إذا كانت العلاجات تؤثر على الخلل الوظيفي البطاني والإجهاد التأكسدي. إذا كان العلاج متعدد العوامل له تأثير، فمن المتوقع أن تكون علامات الخلل الوظيفي البطاني والإجهاد التأكسدي أقل ارتباطًا بوفيات القلب والأوعية الدموية والوفيات الناجمة عن جميع الأسباب لدى هؤلاء المرضى. في الواقع، أشارت معظم الدراسات عن الآثار المفيدة

للمنتجات الطبيعية الغنية بأنشطة مضادات الأكسدة، مما يؤدي إلى حماية الأوعية الدموية من الإجهاد التأكسدي وفقدان التوازن الوعائي ومضاعفات مرض السكري.

وقد دعمت البيانات الحديثة أن حالة فرط سكر الدم قد تكون في الأوعية الدموية، وهي" ذاكرة استقلابية أو ' ذاكرة فرط سكر الدم 'تفسر تطور مضاعفات الأوعية الدموية لمرضى السكري على الرغم من استعادة سكر الدم الطبيعي. وعلاوة على ذلك، أبرزت الخلايا البدائية البطانية كعلامة بيولوجية لمرض الشريان المحيطي اهتمامًا حقيقيًا بحماية قوس الأوعية الدموية. وبالتالي، إذا أخذنا كل هذه الأبحاث معًا، يمكن أن تكون الأوعية الدموية علامة واستراتيجية جيدة لمراقبة المضاعفات، خاصة في مرض السكري.

تؤيد الدراسات القائمة على الملاحظة أن استهلاك المشروبات المحلاة بالسكر، بما في ذلك عصير الفاكهة، يرتبط بالإصابة بمرض السكري من النوع الثاني، بشكل مستقل عن السمنة.

ومن غير المحتمل أن يكون كلاهما من البدائل الصحية للمشروبات المحلاة بالسكر للوقاية من داء السكري من النوع الثاني، وعلى افتراض السببية، قد يكون استهلاكهما مرتبطًا بعدد كبير من حالات الإصابة الجديدة بالسكري.

قد تؤثر البيئة الغذائية المحلية على صحة الفرد (بما في ذلك الخيارات الغذائية) وصحة المجتمع. والهدف اليوم هو تشجيع استهلاك المنتجات غير الصناعية والطبيعية بدلاً من تناول عصير الفاكهة المركز. في الواقع، تم تلخيص الارتباط بين استهلاك الفواكه والخضروات وتطور الوزن في مشروع تابع للاتحاد الأوروبي من عام 2008، وقد أبرزت العديد من الدراسات وجود علاقة عكسية بين استهلاك الفواكه والخضروات" غير المعالجة "والنتائج الصحية بما في ذلك السمنة والقلب والأوعية الدموية والسكري.

ومع ذلك، لم تثبت دراسات أخرى فعالية الفواكه والخضروات في التأثيرات الصحية أو الوقاية من الأمراض المزمنة. تشير هذه النتائج إلى وجود أنواع فرعية ضمن فئات أكبر من البيئات الغذائية التي ترتبط بشكل متباين بالنتائج الصحية الضارة.

يمكن أن تفسر التباينات في المحتويات الغذائية حسب المجموعة الاختلافات وتثير صعوبات في تفسير نتائج الدراسات البشرية المختلفة. هناك حاجة إلى إجراء بحوث سريرية، وتطوير اختبارات

حيوية بسيطة للمعايير البيولوجية والتقييم الدوائي والسمي، لدراسة تأثيرات الأغذية الطبيعية على الصحة.

سيكون من المربح في الواقع اقتراح تأثيرات مضادات الأكسدة في الجداول، مع الجرعات المقابلة والأمراض المعالجة؛ ومع ذلك، فإن دراسة مضادات الأكسدة صعبة ومعقدة للغاية. هناك العديد من العوامل التي يمكن أن تؤثر على نتائج الدراسات السريرية: التصميم المختلف من حيث أنواع وأصول مضادات الأكسدة، والجرعات، والتركيبة، والامتصاص، والقابلية للتحلل الحيوي، وأوقات العلاج؛ والفئة السكانية المدروسة، والنوع الفرعي للنمط الجيني للمرضى، وأنواع الأدوية، وتطور المرض، مع المسار الزمني لمرض السكري والمضاعفات؛ وطرق التقييم ومحدوديتها. تعمل الجمعية الدولية لمضادات الأكسدة في التغذية والصحة (ISANH) اليوم على اقتراح مبادئ توجيهية مع كل هذه الأهداف. على الرغم من أن نتائج الدراسات السريرية حول الاستخدام العلاجي لمضادات الأكسدة مثيرة للجدل تمامًا، إلا أن جميع البيانات الواردة في هذا البحث وغيرها توفر أملًا حقيقيًا لاستخدامها، خاصة في الوقاية من مضاعفات مرض السكري. الغذاء هو الركيزة الأولى لرعاية المرضى قبل إدخال الأدوية.

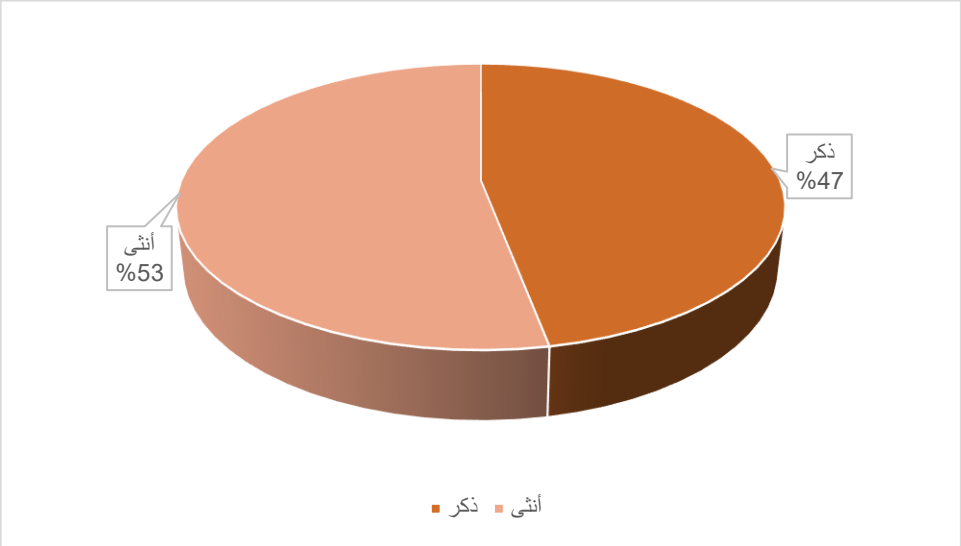
في الواقع، تعتبر الإضافات الغذائية الغنية والمغذية ومساهمة الجزيئات الفعالة بيولوجيًا (الفيتامينات والبولي فينول وغيرها) ذات الخصائص المضادة للأكسدة رصيدًا حقيقيًا في الوقاية من الأمراض المزمنة، في حين لا ينبغي التقليل من أهمية الوقاية. تم إيجاد فائدة من استخدام مضادات الأكسدة الطبيعية (بولي فينول النبيذ الأحمر) للوقاية من الأمراض التي تعاني من خلل وظيفي في بطانة الأوعية الدموية المرتبطة بالإجهاد التأكسدي وعلاجها.

علاوةً على ذلك، سمحت لنا الأعمال التي أجريناها مؤخرًا على النماذج المختبرية والحية للاضطرابات الاستقلابية ليس فقط بإشراك الإجهاد التأكسدي في الفيزيولوجيا المرضية للاضطرابات ولكن أيضًا لإثبات أن المركبات الطبيعية المضادة للأكسدة تساعد على منع أو تقليل المضاعفات (البولي فينول من الشاي الأخضر والنبيذ الأحمر، والملفوف الأحمر). يبدو أن إحدى الدراسات التي يجري العمل عليها في المختبر والتي تركز على مضادات الأكسدة في مرض السكري من النوع الأول هي هدف جديد لتحسين إدارة مرض السكري.

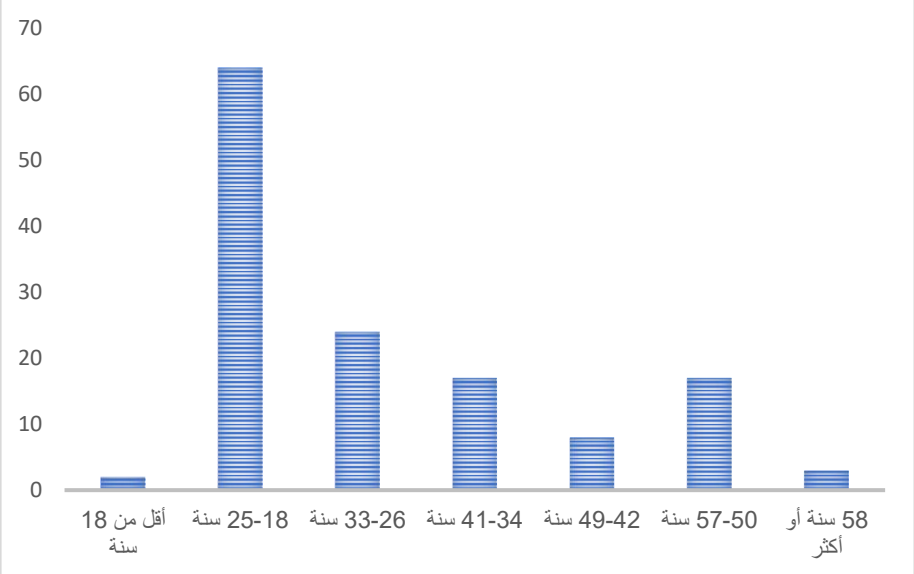
الاستبيان:

تم إنشاء هذا الاستبيان من أجل معرفة مدى انتشار الداء السكري والبدانة في المجتمع ومعرفة مدى وعي المجتمع بأهمية مضادات الأكسدة ودورها في علاج الداء السكري والبدانة ومضاعفات الأوعية الدموية، بلغ عدد المشاركين بالاستبيان 136 شخصاً وكانت النتائج كالتالي:

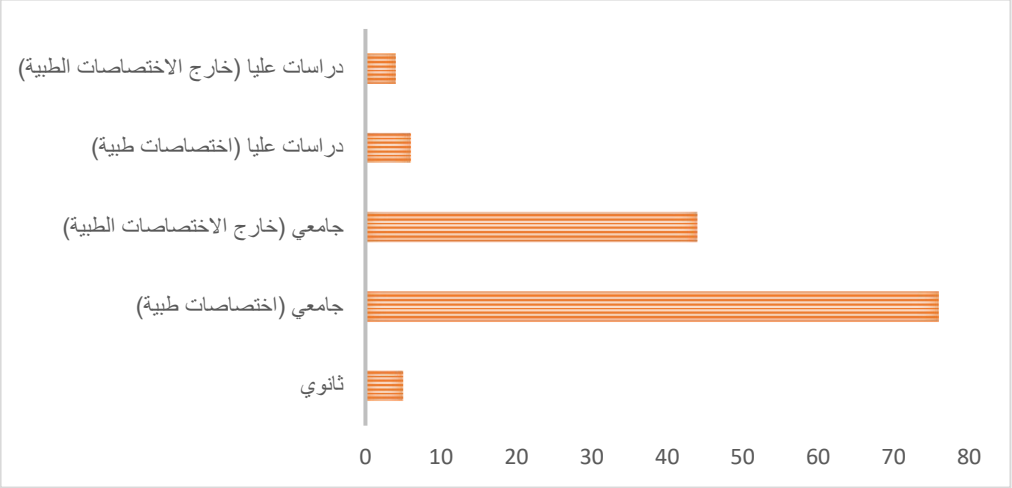
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



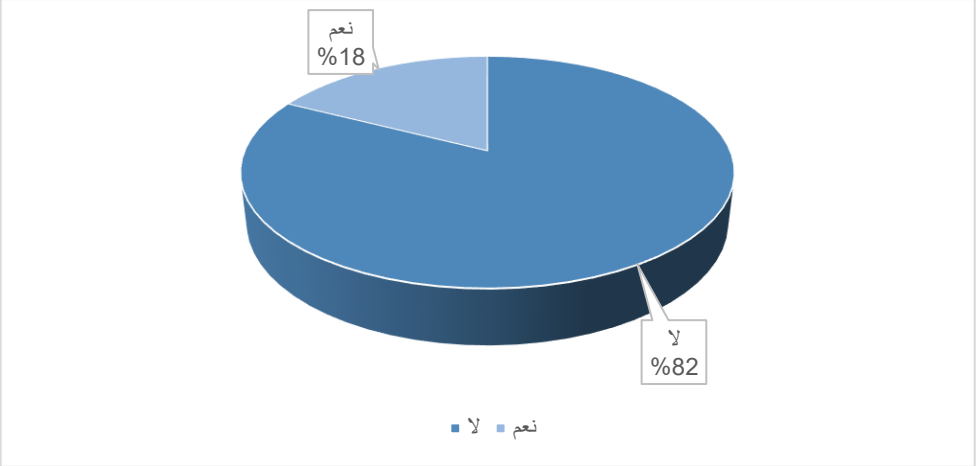
2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



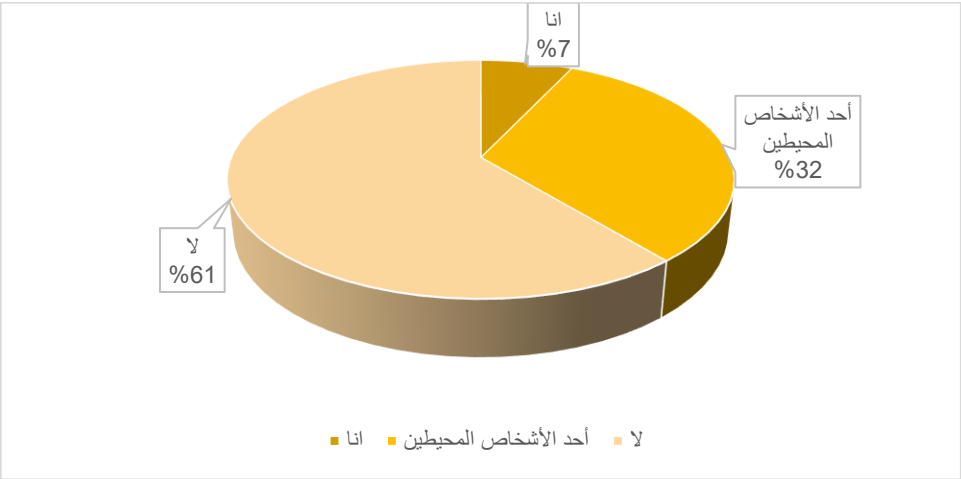
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



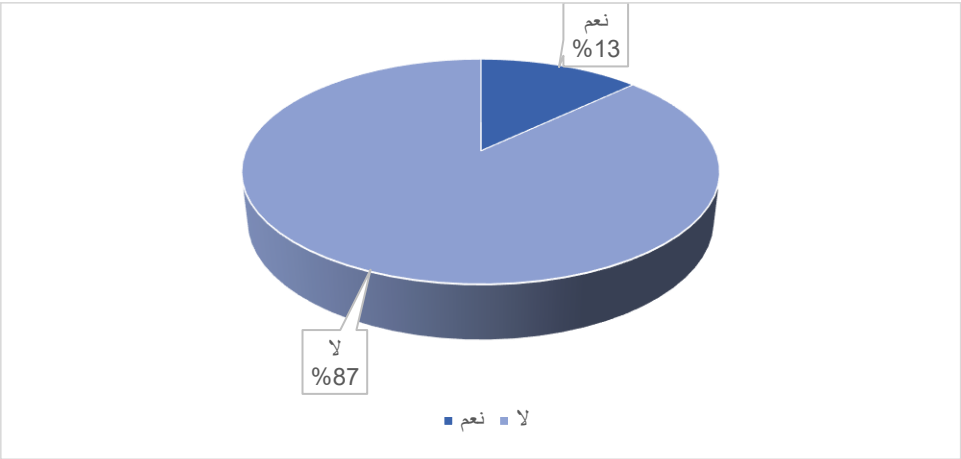
4. هل أحد الأشخاص المحيطين بك مصاب بمرض السكري؟



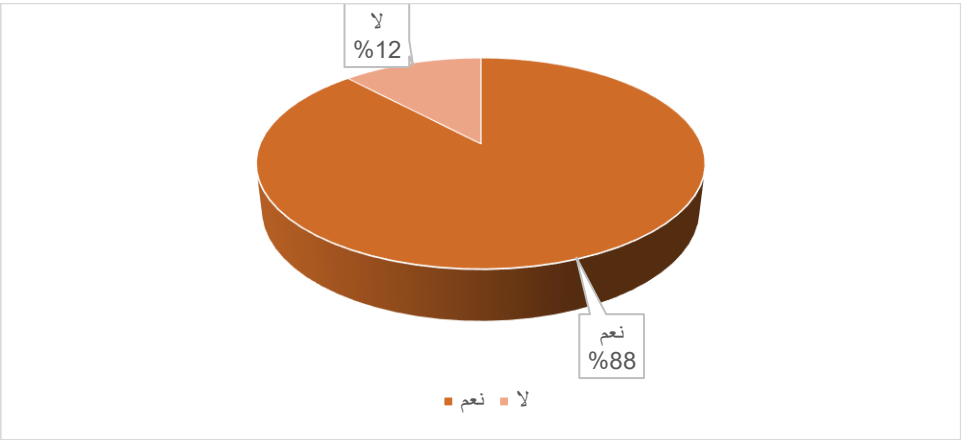
5. هل أنت أو أحد الأشخاص المحيطين بك مصاب بالبدانة؟



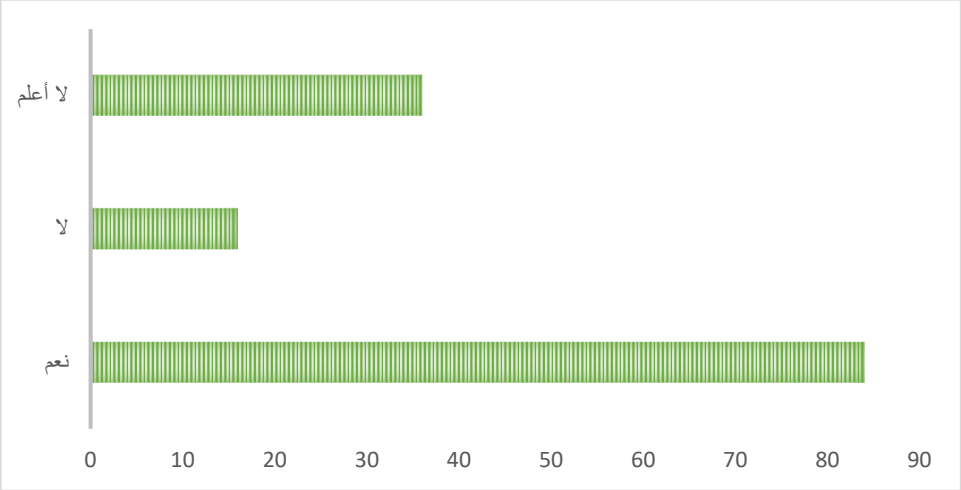
6. هل أحد الأشخاص المحيطين مصاب بأحد الأمراض القلبية؟



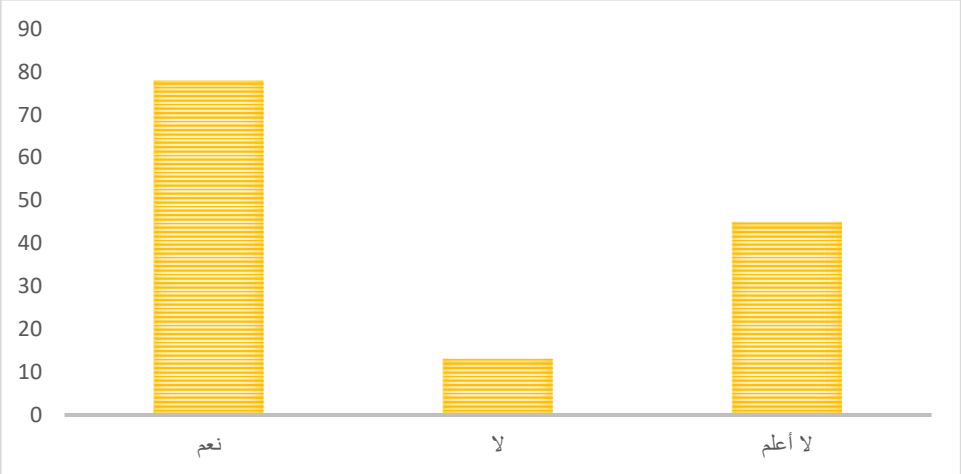
7. هل سمعت من قبل عن الإجهاد التأكسدي (اختلال التوازن بين الجذور الحرة ومضادات الأكسدة)؟



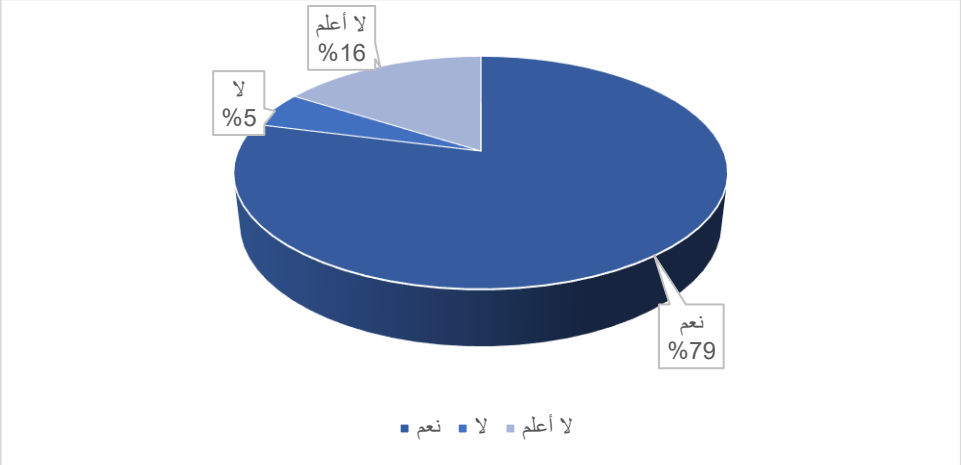
8. هل تعتقد أن الإجهاد التأكسدي يلعب دور في تطور مضاعفات الداء السكري؟



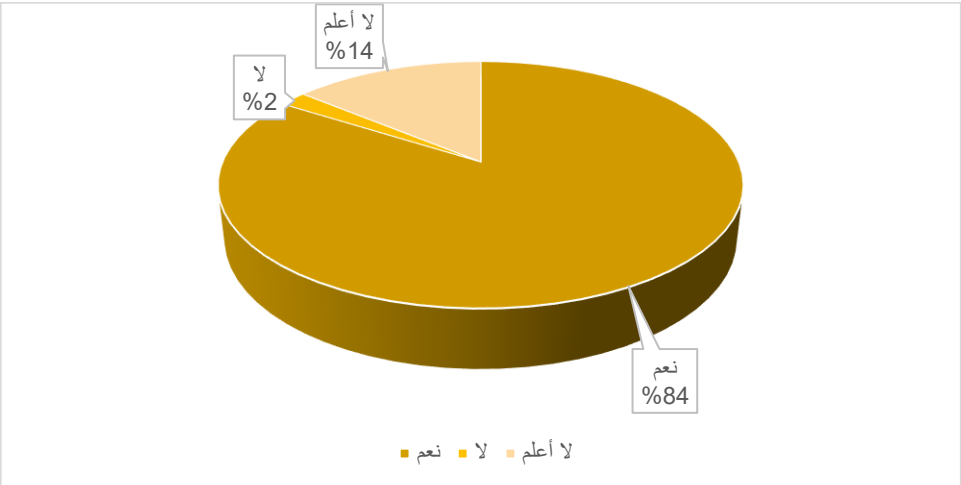
9. هل تعتقد أن الإجهاد التأكسدي يلعب دور في تطور مضاعفات القلب والأوعية الدموية؟



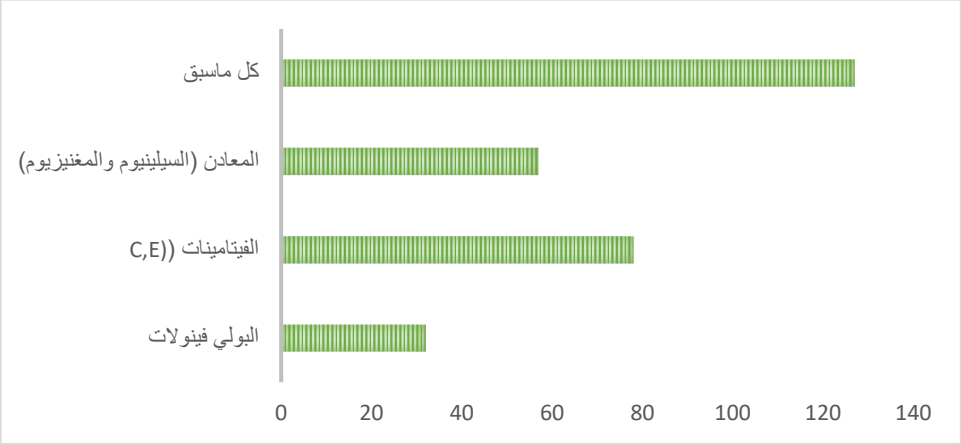
10. برأيك هل يؤدي النظام الغذائي الغني بمضادات الأكسدة إلى تقليل المضاعفات الناجمة عن البدانة؟



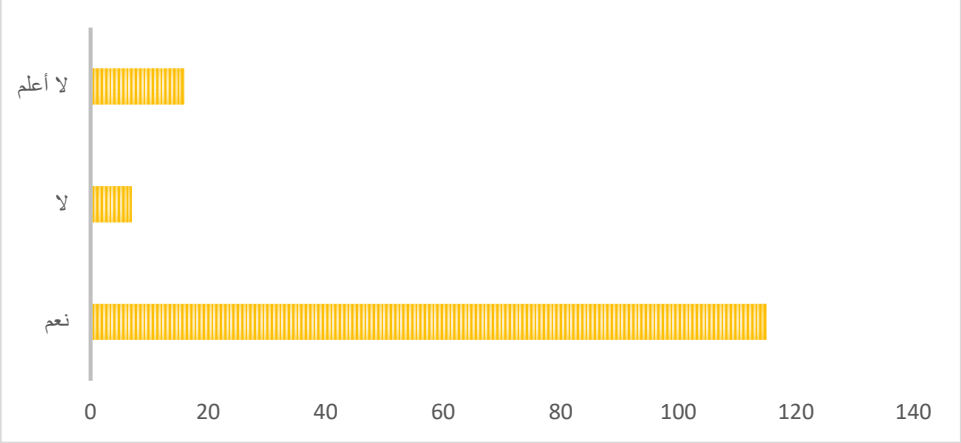
11. برأيك هل يلعب النظام الغذائي دور في الوقاية من الإجهاد التأكسدي؟



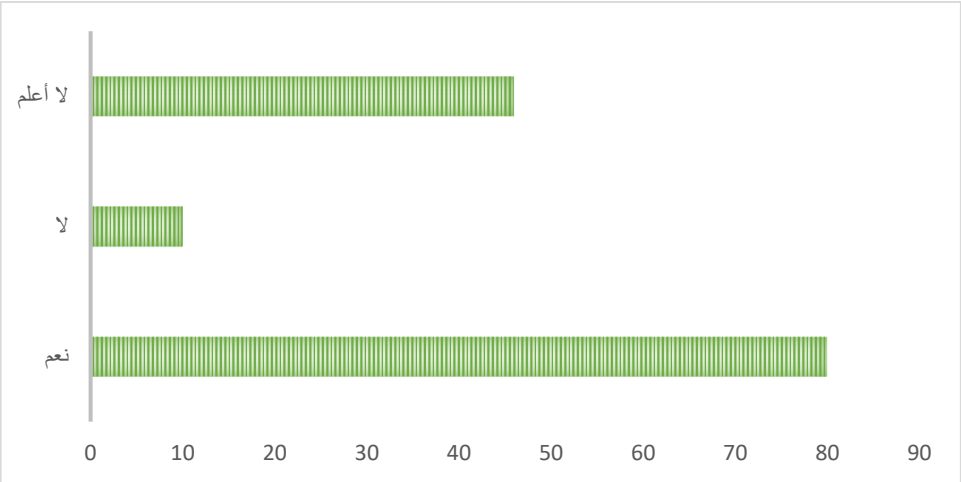
12. ما هي المركبات الطبيعية التي تمتلك خصائص مضادة للأكسدة؟



13. هل تعتقد أن النظام الغذائي (الحاوي على الفواكه والخضراوات والمركبات السابقة) يملك دور في تقليل المضاعفات الناتجة عن السكري ومضاعفات القلب والأوعية الدموية؟



14. برأيك هل يؤدي استخدام بعض الأدوية الشائعة التي تمتلك خصائص مضادة للأكسدة في تقليل المضاعفات القلبية والوعائية والمضاعفات الناجمة عن السكري؟



References

1. IDF. *IDF Diabetes Atlas*, 7th ed.; IDF: Brussels, Belgium, 2015. [**Google Scholar**]
2. Nolan, C.J.; Damm, P.; Prentki, M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet* **2011**, *378*, 169–181. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
3. Orasanu, G.; Plutzky, J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2009**, *53* (Suppl. S5), S35–S42. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
4. Rosolova, H.; Petrlova, B.; Simon, J.; Sifalda, P.; Sipova, I.; Sefrna, F. Macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes patients. *Vnitrni lekarstvi* **2008**, *54*, 229–237. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
5. Sena, C.M.; Pereira, A.M.; Seica, R. Endothelial dysfunction—A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta* **2013**, *1832*, 2216–2231. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**] [**Green Version**]
6. Droge, W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* **2002**, *82*, 47–95. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
7. Valko, M.; Leibfritz, D.; Moncol, J.; Cronin, M.T.; Mazur, M.; Telser, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2007**, *39*, 44–84. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
8. Chong, Z.Z.; Maiese, K.; Targeting, W.N.T. protein kinase B, and mitochondrial membrane integrity to foster cellular survival in the nervous system. *Histol. Histopathol.* **2004**, *19*, 495–504. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
9. You, Z.; Saims, D.; Chen, S.; Zhang, Z.; Guttridge, D.C.; Guan, K.L.; MacDougald, O.A.; Brown, A.M.; Evan, G.; Kitajewski, J.; et al. Wnt signaling promotes oncogenic transformation by inhibiting c-Myc-induced apoptosis. *J. Cell Biol.* **2002**, *157*, 429–440. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
10. Ness, A.R.; Powles, J.W. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: A review. *Int. J. Epidemiol.* **1997**, *26*, 1–13. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
11. Van'T Veer, P.; Jansen, M.C.; Klerk, M.; Kok, F.J. Fruits and vegetables in the prevention of cancer and cardiovascular disease. *Public Health Nutr.* **2000**, *3*, 103–107. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
12. Bazzano, L.A.; Serdula, M.K.; Liu, S. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* **2003**, *5*, 492–499. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
13. Joshipura, K.J.; Hu, F.B.; Manson, J.E.; Stampfer, M.J.; Rimm, E.B.; Speizer, F.E.; Colditz, G.; Ascherio, A.; Rosner, B.; Spiegelman, D.; et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* **2001**, *134*, 1106–1114. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
14. Joshipura, K.J.; Ascherio, A.; Manson, J.E.; Stampfer, M.J.; Rimm, E.B.; Speizer, F.E.; Hennekens, C.H.; Spiegelman, D.; Willett, W.C. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* **1999**, *282*, 1233–1239. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
15. Dodda, D.; Ciddi, V. Plants used in the management of diabetic complications. *Indian J. Pharm. Sci.* **2014**, *76*, 97–106. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
16. Zatalia, S.R.; Sanusi, H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta Med. Indones.* **2013**, *45*, 141–147. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
17. Maritim, A.C.; Sanders, R.A.; Watkins, J.B., 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2003**, *17*, 24–38. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
18. Vincent, H.K.; Innes, K.E.; Vincent, K.R. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes. Metab.* **2007**, *9*, 813–839. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]

19. Al-Awwadi, N.; Azay, J.; Poucheret, P.; Cassanas, G.; Krosniak, M.; Auger, C.; Gasc, F.; Rouanet, J.M.; Cros, G.; Teissedre, P.L. Antidiabetic activity of red wine polyphenolic extract, ethanol, or both in streptozotocin-treated rats. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 1008–1016. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
20. Al-Awwadi, N.A.; Bornet, A.; Azay, J.; Araiz, C.; Delbosc, S.; Cristol, J.P.; Linck, N.; Cros, G.; Teissedre, P.L. Red wine polyphenols alone or in association with ethanol prevent hypertension, cardiac hypertrophy, and production of reactive oxygen species in the insulin-resistant fructose-fed rat. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 5593–5597. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
21. Schini-Kerth, V.B.; Etienne-Selloum, N.; Chataigneau, T.; Auger, C. Vascular protection by natural product-derived polyphenols: In vitro and in vivo evidence. *Planta Med.* **2011**, *77*, 1161–1167. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
22. Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* **2001**, *414*, 813–820. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
23. Yamagishi, S.; Maeda, S.; Matsui, T.; Ueda, S.; Fukami, K.; Okuda, S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta* **2012**, *1820*, 663–671. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
24. Giacco, F.; Brownlee, M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.* **2010**, *107*, 1058–1070. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
25. Pitocco, D.; Tesauro, M.; Alessandro, R.; Ghirlanda, G.; Cardillo, C. Oxidative stress in diabetes: Implications for vascular and other complications. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 21525–21550. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
26. Anjaneyulu, M.; Chopra, K. Nordihydroguairetic acid, a lignin, prevents oxidative stress and the development of diabetic nephropathy in rats. *Pharmacology* **2004**, *72*, 42–50. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
27. Kowluru, R.A.; Koppolu, P.; Chakrabarti, S.; Chen, S. Diabetes-induced activation of nuclear transcriptional factor in the retina, and its inhibition by antioxidants. *Free Radic. Res.* **2003**, *37*, 1169–1180. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
28. Chung, Y.S.; Choi, Y.H.; Lee, S.J.; Choi, S.A.; Lee, J.H.; Kim, H.; Hong, E.K. Water extract of Aralia elata prevents cataractogenesis in vitro and in vivo. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *101*, 49–54. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
29. Sytze Van Dam, P.; Cotter, M.A.; Bravenboer, B.; Cameron, N.E. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* **2013**, *719*, 180–186. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
30. Hosseini, A.; Abdollahi, M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: Therapeutic perspectives. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2013**, *2013*, 168039. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
31. Kilpatrick, E.S.; Rigby, A.S.; Atkin, S.L. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: Data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* **2008**, *31*, 2198–2202. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
32. Marcovecchio, M.L.; Dalton, R.N.; Chiarelli, F.; Dunger, D.B. A1C variability as an independent risk factor for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **2011**, *34*, 1011–1013. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
33. Waden, J.; Forsblom, C.; Thorn, L.M.; Gordin, D.; Saraheimo, M.; Groop, P.H. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* **2009**, *58*, 2649–2655. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
34. Sugawara, A.; Kawai, K.; Motohashi, S.; Saito, K.; Kodama, S.; Yachi, Y.; Hirasawa, R.; Shimano, H.; Yamazaki, K.; Sone, H. HbA(1c) variability and the development of microalbuminuria in type 2 diabetes: Tsukuba Kawai Diabetes Registry 2. *Diabetologia* **2012**, *55*, 2128–2131. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]

35. Penno, G.; Solini, A.; Bonora, E.; Fondelli, C.; Orsi, E.; Zerbini, G.; Morano, S.; Cavalot, F.; Lamacchia, O.; Laviola, L.; et al. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: The Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* **2013**, *36*, 2301–2310. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**] [**Green Version**]
36. Group, A.C.; Patel, A.; MacMahon, S.; Chalmers, J.; Neal, B.; Billot, L.; Woodward, M.; Marre, M.; Cooper, M.; Glasziou, P.; et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 2560–2572. [**Google Scholar**]
37. Wellen, K.E.; Hotamisligil, G.S. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Investig.* **2005**, *115*, 1111–1119. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
38. Touyz, R.M. Molecular and cellular mechanisms in vascular injury in hypertension: Role of angiotensin II. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **2005**, *14*, 125–131. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
39. Ishibashi, T. Molecular hydrogen: New antioxidant and anti-inflammatory therapy for rheumatoid arthritis and related diseases. *Curr. Pharm. Des.* **2013**, *19*, 6375–6381. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
40. Westermann, D.; Van Linthout, S.; Dhayat, S.; Dhayat, N.; Schmidt, A.; Noutsias, M.; Song, X.-Y.; Spillmann, F.; Riad, A.; Schultheiss, H.-P.; et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism protects from myocardial inflammation and fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy. *Basic Res. Cardiol.* **2007**, *102*, 500–507. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
41. Rolfe, D.F.; Brown, G.C. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol. Rev.* **1997**, *77*, 731–758. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
42. Koppenol, W.H. The Haber-Weiss cycle--70 years later. *Redox Rep.* **2001**, *6*, 229–234. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
43. Derosa, G.; Fogari, E.; D'Angelo, A.; Bianchi, L.; Bonaventura, A.; Romano, D.; Maffioli, P. Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: An observational study. *Inflammation* **2013**, *36*, 914–920. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
44. Zhang, L.; Wheatley, C.M.; Richards, S.M.; Barrett, E.J.; Clark, M.G.; Rattigan, S. TNF-alpha acutely inhibits vascular effects of physiological but not high insulin or contraction. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2003**, *285*, E654–E660. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
45. Moriwaki, Y.; Inokuchi, T.; Yamamoto, A.; Ka, T.; Tsutsumi, Z.; Takahashi, S.; Yamamoto, T. Effect of TNF-alpha inhibition on urinary albumin excretion in experimental diabetic rats. *Acta Diabetol.* **2007**, *44*, 215–218. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
46. Yubero-Serrano, E.M.; Delgado-Lista, J.; Pena-Orihuela, P.; Perez-Martinez, P.; Fuentes, F.; Marin, C.; Tunez, I.; Tinahones, F.J.; Perez-Jimenez, F.; Roche, H.M.; et al. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. *Exp. Mol. Med.* **2013**, *45*, e28. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
47. Gerschman, R.; Gilbert, D.L.; Nye, S.W.; Dwyer, P.; Fenn, W.O. Oxygen poisoning and x-irradiation: A mechanism in common. *Science* **1954**, *119*, 623–626. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
48. Harman, D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* **1956**, *11*, 298–300. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
49. McCord, J.M.; Fridovich, I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 6049–6055. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
50. McCord, J.M.; Fridovich, I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. I. Radicals generated by the interaction of sulfite, dimethyl sulfoxide, and oxygen. *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 6056–6063. [**Google Scholar**] [**PubMed**]

51. Moureu, C.D.C. Sur l'autoxydation: Essai sur le mécanisme de l'action antioxygène. *CR Acad. Sci. (Paris)* **1923**, *176*, 624–629. [**Google Scholar**]
52. Mittal, C.K.; Murad, F. Activation of guanylate cyclase by superoxide dismutase and hydroxyl radical: A physiological regulator of guanosine 3′,5′-monophosphate formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1977**, *74*, 4360–4364. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
53. Boffetta, P.; Nyberg, F. Contribution of environmental factors to cancer risk. *Br. Med. Bull.* **2003**, *68*, 71–94. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
54. Youn, Y.K.; Lalonde, C.; Demling, R. Oxidants and the pathophysiology of burn and smoke inhalation injury. *Free Rad. Biol. Med.* **1992**, *12*, 409–415. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
55. Black, H.S. Potential involvement of free radical reactions in ultraviolet light-mediated cutaneous damage. *Photochem. Photobiol.* **1987**, *46*, 213–221. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
56. Grattagliano, I.; Palmieri, V.O.; Portincasa, P.; Moschetta, A.; Palasciano, G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: A unifying hypothesis. *J. Nutr. Biochem.* **2008**, *19*, 491–504. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
57. Cai, H.; Harrison, D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circ. Res.* **2000**, *87*, 840–844. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
58. Ducrocq, C.; Servy, C.; Cudic, M.; Blanchard, E.B. Intervention by nitric oxide, NO, and its oxide derivatives particularly in mammals. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2001**, *79*, 95–102. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
59. Nishikawa, T.; Edelstein, D.; Du, X.L.; Yamagishi, S.; Matsumura, T.; Kaneda, Y.; Yorek, M.A.; Beebe, D.; Oates, P.J.; Hammes, H.P.; et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* **2000**, *404*, 787–790. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
60. Al Ghouleh, I.; Khoo, N.K.; Knaus, U.G.; Griendling, K.K.; Touyz, R.M.; Thannickal, V.J.; Barchowsky, A.; Nauseef, W.M.; Kelley, E.E.; Bauer, P.M.; et al. Oxidases and peroxidases in cardiovascular and lung disease: New concepts in reactive oxygen species signaling. *Free Rad. Biol. Med.* **2011**, *51*, 1271–1288. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
61. Selemidis, S.; Sobey, C.G.; Wingler, K.; Schmidt, H.H.; Drummond, G.R. NADPH oxidases in the vasculature: Molecular features, roles in disease and pharmacological inhibition. *Pharmacol. Ther.* **2008**, *120*, 254–291. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
62. Dal-Ros, S.; Zoll, J.; Lang, A.L.; Auger, C.; Keller, N.; Bronner, C.; Geny, B.; Schini-Kerth, V.B. Chronic intake of red wine polyphenols by young rats prevents aging-induced endothelial dysfunction and decline in physical performance: Role of NADPH oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2011**, *404*, 743–749. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
63. Dal-Ros, S.; Oswald-Mammosser, M.; Pestrikova, T.; Schott, C.; Boehm, N.; Bronner, C.; Chataigneau, T.; Geny, B.; Schini-Kerth, V.B. Losartan prevents portal hypertension-induced, redox-mediated endothelial dysfunction in the mesenteric artery in rats. *Gastroenterology* **2010**, *138*, 1574–1584. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
64. Dal-Ros, S.; Bronner, C.; Schott, C.; Kane, M.O.; Chataigneau, M.; Schini-Kerth, V.B.; Chataigneau, T. Angiotensin II-induced hypertension is associated with a selective inhibition of endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in the rat mesenteric artery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, *328*, 478–486. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
65. Li, J.M.; Shah, A.M. ROS generation by nonphagocytic NADPH oxidase: Potential relevance in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2003**, *14* (8 Suppl. S3), S221–S226. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]

66. Dal, S.; Jeandidier, N.; Seyfritz, E.; Bietiger, W.; Peronet, C.; Moreau, F.; Pinget, M.; Maillard, E.; Sigrist, S. Oxidative stress status and liver tissue defenses in diabetic rats during intensive subcutaneous insulin therapy. *Exp. Biol. Med.* **2016**, *241*, 184–192. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
67. Dal, S.; Jeandidier, N.; Schaschkow, A.; Spizzo, A.H.; Seyfritz, E.; Sookhareea, C.; Bietiger, W.; Peronet, C.; Moreau, F.; Pinget, M.; et al. Portal or subcutaneous insulin infusion: Efficacy and impact on liver inflammation. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2015**, *29*, 488–498. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
68. Newsholme, P.; Morgan, D.; Rebelato, E.; Oliveira-Emilio, H.C.; Procopio, J.; Curi, R.; Carpinelli, A. Insights into the critical role of NADPH oxidase(s) in the normal and dysregulated pancreatic beta cell. *Diabetologia* **2009**, *52*, 2489–2498. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
69. Brandes, R.P.; Weissmann, N.; Schroder, K. Nox family NADPH oxidases in mechano-transduction: Mechanisms and consequences. *Antioxid. Redox Signal.* **2014**, *20*, 887–898. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
70. Butler, R.; Morris, A.D.; Belch, J.J.; Hill, A.; Struthers, A.D. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* **2000**, *35*, 746–751. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
71. Halliwell, B.; Gutteridge, J.M. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Methods Enzymol.* **1990**, *186*, 1–85. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
72. Bonnefont-Rousselot, D.; Raji, B.; Walrand, S.; Gardes-Albert, M.; Jore, D.; Legrand, A.; Peynet, J.; Vasson, M.P. An intracellular modulation of free radical production could contribute to the beneficial effects of metformin towards oxidative stress. *Metabolism* **2003**, *52*, 586–589. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
73. Evans, P.; Halliwell, B. Micronutrients: Oxidant/antioxidant status. *Br. J. Nutr.* **2001**, *85* (Suppl. 2), S67–S74. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
74. Fukai, T.; Ushio-Fukai, M. Superoxide dismutases: Role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid. Redox Signal.* **2011**, *15*, 1583–1606. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
75. Alfonso-Prieto, M.; Biarnes, X.; Vidossich, P.; Rovira, C. The molecular mechanism of the catalase reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11751–11761. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
76. Prabhakar, R.; Vreven, T.; Morokuma, K.; Musaev, D.G. Elucidation of the mechanism of selenoprotein glutathione peroxidase (GPx)-catalyzed hydrogen peroxide reduction by two glutathione molecules: A density functional study. *Biochemistry* **2005**, *44*, 11864–11871. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
77. Pietta, P.G. Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1035–1042. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
78. Bounous, G. Whey protein concentrate (WPC) and glutathione modulation in cancer treatment. *Anticancer Res.* **2000**, *20*, 4785–4792. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
79. Thornalley, P.J.; McLellan, A.C.; Lo, T.W.; Benn, J.; Sonksen, P.H. Negative association between erythrocyte reduced glutathione concentration and diabetic complications. *Clin. Sci.* **1996**, *91*, 575–582. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
80. Grankvist, K.; Marklund, S.L.; Taljedal, I.B. CuZn-superoxide dismutase, Mn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Biochem. J.* **1981**, *199*, 393–398. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
81. Lenzen, S.; Drinkgern, J.; Tiedge, M. Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Rad. Biol. Med.* **1996**, *20*, 463–466. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
82. Acharya, J.D.; Ghaskadbi, S.S. Islets and their antioxidant defense. *Islets* **2010**, *2*, 225–235. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]

83. Ammon, H.P.; Hagele, R.; Youssif, N.; Eujen, R.; El-Amri, N. A possible role of intracellular and membrane thiols of rat pancreatic islets in calcium uptake and insulin release. *Endocrinology* **1983**, *112*, 720–726. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
84. Sies, H. Role of reactive oxygen species in biological processes. *Klini. Wochenschr.* **1991**, *69*, 965–968. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
85. Valko, M.; Rhodes, C.J.; Moncol, J.; Izakovic, M.; Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biol. Interact.* **2006**, *160*, 1–40. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
86. Thannickal, V.J.; Fanburg, B.L. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **2000**, *279*, L1005–L1028. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
87. Lowenstein, C.J.; Dinerman, J.L.; Snyder, S.H. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann. Intern. Med.* **1994**, *120*, 227–237. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
88. Storz, P. Reactive oxygen species in tumor progression. *Front. Biosci.* **2005**, *10*, 1881–1896. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
89. Sun, Y.; Oberley, L.W. Redox regulation of transcriptional activators. *Free Rad. Biol. Med.* **1996**, *21*, 335–348. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
90. Frenette, P.S.; Wagner, D.D. Adhesion molecules--Part 1. *N. Engl. J. Med.* **1996**, *334*, 1526–1529. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
91. Schroder, K. NADPH oxidases in redox regulation of cell adhesion and migration. *Antioxid. Redox Signal.* **2014**, *20*, 2043–2058. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
92. Keisari, Y.; Braun, L.; Flescher, E. The oxidative burst and related phenomena in mouse macrophages elicited by different sterile inflammatory stimuli. *Immunobiology* **1983**, *165*, 78–89. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
93. Scherz-Shouval, R.; Elazar, Z. Regulation of autophagy by ROS: Physiology and pathology. *Trends Biochem. Sci.* **2011**, *36*, 30–38. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
94. Zhang, L.; Wang, K.; Lei, Y.; Li, Q.; Nice, E.C.; Huang, C. Redox signaling: Potential arbitrator of autophagy and apoptosis in therapeutic response. *Free Rad. Biol. Med.* **2015**, *89*, 452–465. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
95. Murry, C.E.; Richard, V.J.; Reimer, K.A.; Jennings, R.B. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ. Res.* **1990**, *66*, 913–931. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
96. Kalikiri, P.C.; Sachan, R.S.G.S. Ischemic and anesthetic preconditioning of the heart: An insith into concepts and mechanisms. *Internet J. Anesthesiol.* **2004**, *8*, 2. [**Google Scholar**]
97. Zhao, T.C.; Hines, D.S.; Kukreja, R.C. Adenosine-induced late preconditioning in mouse hearts: Role of p38 MAP kinase and mitochondrial K(ATP) channels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2001**, *280*, H1278–H1285. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
98. Laude, K.; Favre, J.; Thuillez, C.; Richard, V. NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2003**, *284*, H2053–H2060. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
99. Katsuki, S.; Arnold, W.; Mittal, C.; Murad, F. Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine. *J. Cycl. Nucleotide Res.* **1977**, *3*, 23–35. [**Google Scholar**]
100. Furchgott, R.F.; Zawadzki, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **1980**, *288*, 373–376. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]

101. Vanhoutte, P.M. Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension* **1989**, *13 6 Pt 2*, 658–667. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
102. Vanhoutte, P.M. Role of the endothelium in control of vascular smooth muscle function. *Verhandelingen—Koninklijke Academie voor Geneeskunde van Belgie* **1982**, *44*, 411–418. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
103. Schini-Kerth, V.B. Vascular biosynthesis of nitric oxide: Effect on hemostasis and fibrinolysis. *Transfusion clinique et biologique* **1999**, *6*, 355–363. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
104. Prosser, B.L.; Ward, C.W.; Lederer, W.J. X-ROS signaling: Rapid mechano-chemo transduction in heart. *Science* **2011**, *333*, 1440–1445. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
105. Czech, M.P.; Lawrence, J.C., Jr.; Lynn, W.S. Evidence for the involvement of sulfhydryl oxidation in the regulation of fat cell hexose transport by insulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, *71*, 4173–4177. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
106. Higaki, Y.; Mikami, T.; Fujii, N.; Hirshman, M.F.; Koyama, K.; Seino, T.; Tanaka, K.; Goodyear, L.J. Oxidative stress stimulates skeletal muscle glucose uptake through a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2008**, *294*, E889–E897. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
107. Christon, R.; Drouin, O.; Marette, A. Redox modulation of insulin signaling and endothelial function. *Antioxid. Redox Signal.* **2005**, *7*, 1062–1070. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
108. May, J.M.; de Haen, C. The insulin-like effect of hydrogen peroxide on pathways of lipid synthesis in rat adipocytes. *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 9017–9021. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
109. Tiganis, T. Reactive oxygen species and insulin resistance: The good, the bad and the ugly. *Trends Pharmacol. Sci.* **2011**, *32*, 82–89. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
110. Loh, K.; Deng, H.; Fukushima, A.; Cai, X.; Boivin, B.; Galic, S.; Bruce, C.; Shields, B.J.; Skiba, B.; Ooms, L.M.; et al. Reactive oxygen species enhance insulin sensitivity. *Cell Metab.* **2009**, *10*, 260–272. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
111. Cadet, J.; Bellon, S.; Berger, M.; Bourdat, A.G.; Douki, T.; Duarte, V.; Frelon, S.; Gasparutto, D.; Muller, E.; Ravanat, J.L.; et al. Recent aspects of oxidative DNA damage: Guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. *Biol. Chem.* **2002**, *383*, 933–943. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
112. Hehner, S.P.; Breitkreutz, R.; Shubinsky, G.; Unsoeld, H.; Schulze-Osthoff, K.; Schmitz, M.L.; Droge, W. Enhancement of T cell receptor signaling by a mild oxidative shift in the intracellular thiol pool. *J. Immunol.* **2000**, *165*, 4319–4328. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
113. Zarkovic, N. 4-hydroxynonenal as a bioactive marker of pathophysiological processes. *Mol. Asp. Med.* **2003**, *24*, 281–291. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
114. Petersen, D.R.; Doorn, J.A. Reactions of 4-hydroxynonenal with proteins and cellular targets. *Free Rad. Biol. Med.* **2004**, *37*, 937–945. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
115. Dalle-Donne, I.; Giustarini, D.; Colombo, R.; Rossi, R.; Milzani, A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol. Med.* **2003**, *9*, 169–176. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
116. Esterbauer, H.; Gebicki, J.; Puhl, H.; Jurgens, G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad. Biol. Med.* **1992**, *13*, 341–390. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
117. Fraley, A.E.; Tsimikas, S. Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* **2006**, *17*, 502–509. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]

118. Torzewski, M.; Klouche, M.; Hock, J.; Messner, M.; Dorweiler, B.; Torzewski, J.; Gabbert, H.E.; Bhakdi, S. Immunohistochemical demonstration of enzymatically modified human LDL and its colocalization with the terminal complement complex in the early atherosclerotic lesion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **1998**, *18*, 369–378. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
119. Makita, Z.; Yanagisawa, K.; Kuwajima, S.; Bucala, R.; Vlassara, H.; Koike, T. The role of advanced glycosylation end-products in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **1996**, *11* (Suppl. S5), 31–33. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
120. Ramasamy, R.; Vannucci, S.J.; Yan, S.S.; Herold, K.; Yan, S.F.; Schmidt, A.M. Advanced glycation end products and RAGE: A common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology* **2005**, *15*, 16R–28R. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
121. Grimsrud, P.A.; Picklo, M.J., Sr.; Griffin, T.J.; Bernlohr, D.A. Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance: Identification of adipocyte fatty acid-binding protein as a cellular target of 4-hydroxynonenal. *Mol. Cell. Proteom. MCP* **2007**, *6*, 624–637. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
122. Morgan, P.E.; Sturgess, A.D.; Davies, M.J. Increased levels of serum protein oxidation and correlation with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **2005**, *52*, 2069–2079. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
123. Boldogh, I.; Bacsi, A.; Choudhury, B.K.; Dharajiya, N.; Alam, R.; Hazra, T.K.; Mitra, S.; Goldblum, R.M.; Sur, S. ROS generated by pollen NADPH oxidase provide a signal that augments antigen-induced allergic airway inflammation. *J. Clin. Investig.* **2005**, *115*, 2169–2179. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
124. Castro, S.M.; Guerrero-Plata, A.; Suarez-Real, G.; Adegboyega, P.A.; Colasurdo, G.N.; Khan, A.M.; Garofalo, R.P.; Casola, A. Antioxidant treatment ameliorates respiratory syncytial virus-induced disease and lung inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2006**, *174*, 1361–1369. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
125. Madamanchi, N.R.; Runge, M.S. Redox signaling in cardiovascular health and disease. *Free Rad. Biol. Med.* **2013**, *61*, 473–501. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
126. Bloch-Damti, A.; Bashan, N. Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* **2005**, *7*, 1553–1567. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
127. Maxwell, S.R.; Thomason, H.; Sandler, D.; Leguen, C.; Baxter, M.A.; Thorpe, G.H.; Jones, A.F.; Barnett, A.H. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Investig.* **1997**, *27*, 484–490. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
128. Rocic, B.; Vucic, M.; Knezevic-Cuca, J.; Radica, A.; Pavlic-Renar, I.; Profozic, V.; Metelko, Z. Total plasma antioxidants in first-degree relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **1997**, *105*, 213–217. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
129. Santini, S.A.; Marra, G.; Giardina, B.; Cotroneo, P.; Mordente, A.; Martorana, G.E.; Manto, A.; Ghirlanda, G. Defective plasma antioxidant defenses and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. *Diabetes* **1997**, *46*, 1853–1858. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
130. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* **1993**, *329*, 977–986. [**Google Scholar**]
131. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **1998**, *352*, 837–853.

132. Gaede, P.; Lund-Andersen, H.; Parving, H.H.; Pedersen, O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 580–591. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
133. Luscher, T.F.; Creager, M.A.; Beckman, J.A.; Cosentino, F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation* **2003**, *108*, 1655–1661. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
134. Creager, M.A.; Luscher, T.F.; Cosentino, F.; Beckman, J.A. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* **2003**, *108*, 1527–1532. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
135. Du, X.L.; Edelstein, D.; Rossetti, L.; Fantus, I.G.; Goldberg, H.; Ziyadeh, F.; Wu, J.; Brownlee, M. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2000**, *97*, 12222–12226. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
136. Yao, D.; Brownlee, M. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands. *Diabetes* **2010**, *59*, 249–255. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
137. Bonnefont-Rousselot, D. Glucose and reactive oxygen species. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2002**, *5*, 561–568. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
138. Spitaler, M.M.; Graier, W.F. Vascular targets of redox signalling in diabetes mellitus. *Diabetologia* **2002**, *45*, 476–494. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
139. Figueroa-Romero, C.; Sadidi, M.; Feldman, E.L. Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **2008**, *9*, 301–314. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
140. Defraigne, J.O. A central pathological mechanism explaining diabetic complications? *Revue medicale de Liege* **2005**, *60*, 472–478. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
141. Suarez, G.; Rajaram, R.; Bhuyan, K.C.; Oronsky, A.L.; Goidl, J.A. Administration of an aldose reductase inhibitor induces a decrease of collagen fluorescence in diabetic rats. *J. Clin. Investig.* **1988**, *82*, 624–627. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
142. Cai, W.; He, J.C.; Zhu, L.; Chen, X.; Zheng, F.; Striker, G.E.; Vlassara, H. Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related diseases, and lifespan. *Am. J. Pathol.* **2008**, *173*, 327–336. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
143. Cai, W.; He, J.C.; Zhu, L.; Chen, X.; Wallenstein, S.; Striker, G.E.; et al. Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotoxin diet: Association with increased AGER1 expression. *Am. J. Pathol.* **2007**, *170*, 1893–1902. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
144. Zhao, Z.; Zhao, C.; Zhang, X.H.; Zheng, F.; Cai, W.; Vlassara, H.; Ma, Z.A. Advanced glycation end products inhibit glucose-stimulated insulin secretion through nitric oxide-dependent inhibition of cytochrome c oxidase and adenosine triphosphate synthesis. *Endocrinology* **2009**, *150*, 2569–2576. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
145. Beyan, H.; Riese, H.; Hawa, M.I.; Beretta, G.; Davidson, H.W.; Hutton, J.C.; Burger, H.; Schlosser, M.; Snieder, H.; Boehm, B.O.; et al. Glycotoxin and autoantibodies are additive environmentally determined predictors of type 1 diabetes: A twin and population study. *Diabetes* **2012**, *61*, 1192–1198. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
146. Uribarri, J.; Cai, W.; Peppa, M.; Goodman, S.; Ferrucci, L.; Striker, G.; Vlassara, H. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: Two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2007**, *62*, 427–433. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
147. Chung, S.S.; Ho, E.C.; Lam, K.S.; Chung, S.K. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2003**, *14* (Suppl. S3), S233–S236. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]

148. Mohamed, F.; Monge, J.C.; Gordon, A.; Cernacek, P.; Blais, D.; Stewart, D.J. Lack of role for nitric oxide (NO) in the selective destabilization of endothelial NO synthase mRNA by tumor necrosis factor-alpha. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **1995**, *15*, 52–57. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
149. De Keulenaer, G.W.; Alexander, R.W.; Ushio-Fukai, M.; Ishizaka, N.; Griendling, K.K. Tumour necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. *Biochem. J.* **1998**, *329 Pt 3*, 653–657. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
150. Pfaffe, T.; Cooper-White, J.; Beyerlein, P.; Kostner, K.; Punyadeera, C. Diagnostic potential of saliva: Current state and future applications. *Clin. Chem.* **2011**, *57*, 675–687. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
151. Lee, Y.H.; Wong, D.T. Saliva: An emerging biofluid for early detection of diseases. *Am. J. Dent.* **2009**, *22*, 241–248. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
152. Su, H.; Velly, A.M.; Salah, M.H.; Benarroch, M.; Trifiro, M.; Schipper, H.M.; Gornitsky, M. Altered redox homeostasis in human diabetes saliva. *J. Oral Pathol. Med.* **2012**, *41*, 235–241. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
153. Gumus, P.; Buduneli, N.; Cetinkalp, S.; Hawkins, S.I.; Renaud, D.; Kinane, D.F.; Scott, D.A. Salivary antioxidants in patients with type 1 or 2 diabetes and inflammatory periodontal disease: A case-control study. *J. Periodontol.* **2009**, *80*, 1440–1446. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
154. Reznick, A.Z.; Shehadeh, N.; Shafir, Y.; Nagler, R.M. Free radicals related effects and antioxidants in saliva and serum of adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Arch. Oral Biol.* **2006**, *51*, 640–648. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
155. Astaneie, F.; Afshari, M.; Mojtahedi, A.; Mostafalou, S.; Zamani, M.J.; Larijani, B.; Abdollahi, M. Total antioxidant capacity and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in blood and saliva of insulin-dependent diabetic patients. *Arch. Med. Res.* **2005**, *36*, 376–381. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
156. Pendyala, G.; Thomas, B.; Joshi, S.R. Evaluation of Total Antioxidant Capacity of Saliva in Type 2 Diabetic Patients with and without Periodontal Disease: A Case-Control Study. *N. Am. J. Med. Sci.* **2013**, *5*, 51–57. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
157. Wang, J.; Schipper, H.M.; Velly, A.M.; Mohit, S.; Gornitsky, M. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Rad. Biol. Med.* **2015**, *85*, 95–104. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
158. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* **1995**, *310*, 83–88. [**Google Scholar**]
159. De Caterina, R. Endothelial dysfunctions: Common denominators in vascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* **2000**, *11*, 9–23. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
160. Stehouwer, C.D.; Lambert, J.; Donker, A.J.; van Hinsbergh, V.W. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc. Res.* **1997**, *34*, 55–68. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
161. Desouza, C.V.; Bolli, G.B.; Fonseca, V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 1389–1394. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
162. Paneni, F.; Beckman, J.A.; Creager, M.A.; Cosentino, F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Eur. Heart J.* **2013**, *34*, 2436–2443. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
163. Beckman, J.A.; Paneni, F.; Cosentino, F.; Creager, M.A. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Eur. Heart J.* **2013**, *34*, 2444–2452. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
164. John, S.; Schmieder, R.E. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: Potential mechanisms and differences. *J. Hypertens.* **2000**, *18*, 363–374. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]

165. Hutchison, S. Smoking as a risk factor for endothelial dysfunction. *Can. J. Cardiol.* **1998**, *14*, 20D–22D. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
166. Arcaro, G.; Zamboni, M.; Rossi, L.; Turcato, E.; Covi, G.; Armellini, F.; Bosello, O.; Lechi, A. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **1999**, *23*, 936–942. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
167. Kawano, H.; Motoyama, T.; Hirashima, O.; Hirai, N.; Miyao, Y.; Sakamoto, T.; Kugiyama, K.; Ogawa, H.; Yasue, H. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1999**, *34*, 146–154. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
168. Vehkavaara, S.; Seppala-Lindroos, A.; Westerbacka, J.; Groop, P.H. Yki-Jarvinen H.in vivo endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* **1999**, *22*, 2055–2060. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
169. Steinberg, H.O.; Chaker, H.; Leaming, R.; Johnson, A.; Brechtel, G.; Baron, A.D. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J. Clin. Investig.* **1996**, *97*, 2601–2610. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
170. Defronzo, R.A. Is insulin resistance atherogenic? Possible mechanisms. *Atheroscler. Suppl.* **2006**, *7*, 11–15. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
171. Cersosimo, E.; DeFronzo, R.A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: The road map to cardiovascular diseases. *Diabetes/Metab. Res. Rev.* **2006**, *22*, 423–436. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
172. Patel, T.P.; Rawal, K.; Bagchi, A.K.; Akolkar, G.; Bernardes, N.; Dias, D.D.; Gupta, S.; Singal, P.K. Insulin resistance: An additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Heart Fail. Rev.* **2016**, *21*, 11–23. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
173. Vanhoutte, P.M. Hypercholesterolaemia, atherosclerosis and release of endothelium-derived relaxing factor by aggregating platelets. *Eur. Heart J.* **1991**, *12* (Suppl.), E:25–E:32. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
174. Vanhoutte, P.M.; Boulanger, C.M. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertens. Res.* **1995**, *18*, 87–98. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
175. Cleland, S.J.; Sattar, N.; Petrie, J.R.; Forouhi, N.G.; Elliott, H.L.; Connell, J.M. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin. Sci.* **2000**, *98*, 531–535. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
176. Ng, C.Y.; Kamisah, Y.; Faizah, O.; Jaarin, K. The role of repeatedly heated soybean oil in the development of hypertension in rats: Association with vascular inflammation. *Int. J. Exp. Pathol.* **2012**, *93*, 377–387. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
177. Becker, L.; Prado, K.; Foppa, M.; Martinelli, N.; Aguiar, C.; Furian, T.; Clausell, N.; Rohde, L.E. Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock. *J. Crit. Care* **2012**, *27*, 316 e9–316 e14. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
178. Ridker, P.M.; Cannon, C.P.; Morrow, D.; Rifai, N.; Rose, L.M.; McCabe, C.H.; Pfeffer, M.A.; Braunwald, E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *352*, 20–28. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
179. Henry, R.M.; Ferreira, I.; Kostense, P.J.; Dekker, J.M.; Nijpels, G.; Heine, R.J.; Kamp, O.; Bouter, L.M.; Stehouwer, C.D. Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not; The Hoorn Study. *Atherosclerosis* **2004**, *174*, 49–56. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]

180. Esser, N.; Paquot, N.; Scheen, A.J. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin. Belg.* **2015**, *70*, 193–199. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
181. Busse, R.; Fleming, I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J. Vasc. Res.* **1996**, *33*, 181–194. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
182. Barton, M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: Endothelin receptor antagonists as novel therapeutics. *Curr. Hypertens. Rep.* **2000**, *2*, 84–91. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
183. Bousette, N.; Giaid, A. Endothelin-1 in atherosclerosis and other vasculopathies. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2003**, *81*, 578–587. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
184. Tabas, I.; Garcia-Cardena, G.; Owens, G.K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J. Cell Biol.* **2015**, *209*, 13–22. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
185. Celermajer, D.S.; Sorensen, K.E.; Gooch, V.M.; Spiegelhalter, D.J.; Miller, O.I.; Sullivan, I.D.; Lloyd, J.K.; Deanfield, J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* **1992**, *340*, 1111–1115. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
186. Bonetti, P.O.; Lerman, L.O.; Lerman, A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2003**, *23*, 168–175. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
187. Andrawis, N.; Jones, D.S.; Abernethy, D.R. Aging is associated with endothelial dysfunction in the human forearm vasculature. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2000**, *48*, 193–198. [**Google Scholar**] [**PubMed**]
188. Fornoni, A.; Raij, L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Curr. Hypertens. Rep.* **2005**, *7*, 88–95. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
189. Ahirwar, A.K.; Jain, A.; Singh, A.; Goswami, B.; Bhatnagar, M.K.; Bhatacharjee, J. The study of markers of endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* **2015**, *24*, 131–136. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
190. Angulo, J.; Cuevas, P.; Fernandez, A.; Gabancho, S.; Allona, A.; Martin-Morales, A.; Moncada, I.; Videla, S.; de Tejada, I.S. Diabetes impairs endothelium-dependent relaxation of human penile vascular tissues mediated by NO and EDHF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *312*, 1202–1208. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
191. Von Scholten, B.J.; Reinhard, H.; Hansen, T.W.; Schalkwijk, C.G.; Stehouwer, C.; Parving, H.H.; Jacobsen, P.K.; Rossing, P. Markers of inflammation and endothelial dysfunction are associated with incident cardiovascular disease, all-cause mortality, and progression of coronary calcification in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J. Diabetes Complicat.* **2016**, *30*, 248–255. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
192. Pieper, G.M. Review of alterations in endothelial nitric oxide production in diabetes: Protective role of arginine on endothelial dysfunction. *Hypertension* **1998**, *31*, 1047–1060. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
193. De Vriese, A.S.; Verbeuren, T.J.; Van de Voorde, J.; Lameire, N.H.; Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *130*, 963–974. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
194. Nakagawa, T.; Tanabe, K.; Croker, B.P.; Johnson, R.J.; Grant, M.B.; Kosugi, T.; Li, Q. Endothelial dysfunction as a potential contributor in diabetic nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* **2011**, *7*, 36–44. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
195. Bianchi, E.; Ripandelli, G.; Taurone, S.; Feher, J.; Plateroti, R.; Kovacs, I.; Magliulo, G.; Orlando, M.P.; Micera, A.; Battaglione, E.; et al. Age and diabetes related changes of the retinal capillaries: An ultrastructural and immunohistochemical study. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **2016**, *29*, 40–53. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]

196. Angulo, J.; Cuevas, P.; Gabancho, S.; Gonzalez-Corrochano, R.; Videla, S.; Saenz de Tejada, I. Enhancement of both EDHF and NO/cGMP pathways is necessary to reverse erectile dysfunction in diabetic rats. *J. Sex. Med.* **2005**, *2*, 341–346. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
197. Triggle, C.R.; Ding, H.; Anderson, T.J.; Pannirselvam, M. The endothelium in health and disease: A discussion of the contribution of non-nitric oxide endothelium-derived vasoactive mediators to vascular homeostasis in normal vessels and in type II diabetes. *Mol. Cell. Biochem.* **2004**, *263*, 21–27. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
198. Griendling, K.K.; FitzGerald, G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: Animal and human studies. *Circulation* **2003**, *108*, 2034–2040. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
199. Rajagopalan, S.; Kurz, S.; Munzel, T.; Tarpey, M.; Freeman, B.A.; Griendling, K.K.; Harrison, D.G. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J. Clin. Investig.* **1996**, *97*, 1916–1923. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
200. Miller, F.J., Jr.; Gutterman, D.D.; Rios, C.D.; Heistad, D.D.; Davidson, B.L. Superoxide production in vascular smooth muscle contributes to oxidative stress and impaired relaxation in atherosclerosis. *Circ. Res.* **1998**, *82*, 1298–1305. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]
201. Bonnefont-Rousselot, D.T.P.; Delattre, J. Free radical and antioxidants (article in French). In Biochimie Pathologique Aspects moléculaires et cellulaires JDelattre, GDurand; Jardillier, J.C., Ed.; Médecine-Sciences: Flammarion, France, 2003; p. 317. [Google Scholar]
202. Esposito, K.; Maiorino, M.I.; Petrizzo, M.; Bellastella, G.; Giugliano, D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: Follow-up of a randomized trial. Diabetes Care 2014, 37, 1824–1830. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
203. Vincent, A.M.; Russell, J.W.; Sullivan, K.A.; Backus, C.; Hayes, J.M.; McLean, L.L.; Feldman, E.L. SOD2 protects neurons from injury in cell culture and animal models of diabetic neuropathy. Exp. Neurol. 2007, 208, 216–227. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
204. Shen, X.; Zheng, S.; Metreveli, N.S.; Epstein, P.N. Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy. Diabetes 2006, 55, 798–805. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
205. Di Tomo, P.; Canali, R.; Ciavardelli, D.; di Silvestre, S.; de Marco, A.; Giardinelli, A.; Pipino, C.; di Pietro, N.; Virgili, F.; Pandolfi, A. Beta-Carotene and lycopene affect endothelial response to TNF-alpha reducing nitro-oxidative stress and interaction with monocytes. Mol. Nutr. Food Res. 2012, 56, 217–227. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
206. Alissa, E.M.; Ferns, G.A. Functional foods and nutraceuticals in the primary prevention of cardiovascular diseases. J. Nutr. Metab. 2012, 2012, 569486. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
207. Chanwitheesuk, A.T.A.; Rakariyatham, N. Screening of antioxidant activity and antioxidant compounds of some edible plants of Thailand. Food Chem. 2005, 92, 491–497. [Google Scholar] [CrossRef]
208. Dixit, P.P.; Devasagayam, T.P.; Ghaskadbi, S. Formulated antidiabetic preparation Syndrex has a strong antioxidant activity. Eur. J. Pharmacol. 2008, 581, 216–225. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
209. Qiang, G.; Wenzhai, C.; Huan, Z.; Yuxia, Z.; Dongdong, Y.; Sen, Z.; Qiu, C. Effect of Sancaijiangtang on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and vascular dementia: A single-blind randomized controlled trial. J. Tradit. Chin. Med. 2015, 35, 375–380. [Google Scholar] [CrossRef]

210. Mizutani, K.; Tanaka, O. Stevia, the genus Stevia. Medicinal and aromatic plants—industrial profiles. In Use of Stevia Rebaudiana Sweeteners in Japan; Kinghorn, A.D., Ed.; Taylor and Francis: London, UK, 2002; Volume 19, pp. 178–195. [Google Scholar]
211. Kim, J.; Choi, C.H. Stevia, the genus Stevia. Medicinal and aromatic plants—Industrial profiles. In Use of Stevioside and Cultivation; Kinghorn, A.D., Ed.; Departement of medicinal chemistry and pharmacognosy, University of Illinois at Chicago: Chicago, IL, USA, 2002. [Google Scholar]
212. Gregersen, S.; Jeppesen, P.B.; Holst, J.J.; Hermansen, K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. Metabolism 2004, 53, 73–76. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
213. Barriocanal, L.A.; Palacios, M.; Benitez, G.; Benitez, S.; Jimenez, J.T.; Jimenez, N.; Rojas, V. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. Regul. Toxicol. Pharmacol. RTP 2008, 51, 37–41. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]Ford, E.S.;
214. Mokdad, A.H. Fruit and vegetable consumption and diabetes mellitus incidence among U.S. adults. Prev. Med. 2001, 32, 33–39. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
215. Burton, W.N.; Chen, C.Y.; Schultz, A.B.; Edington, D.W. The association between achieving low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal and statin treatment in an employee population. Popul. Health Manag. 2010, 13, 1–8. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
216. Upritchard, J.E.; Sutherland, W.H.; Mann, J.I. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. Diabetes Care 2000, 23, 733–738. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
217. Machha, A.; Schechter, A.N. Dietary nitrite and nitrate: A review of potential mechanisms of cardiovascular benefits. Eur. J. Nutr. 2011, 50, 293–303. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
218. Machha, A.; Schechter, A.N. Inorganic nitrate: A major player in the cardiovascular health benefits of vegetables? Nutr. Rev. 2012, 70, 367–372. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
219. Jain, S.K.; McVie, R.; Jaramillo, J.J.; Palmer, M.; Smith, T.; Meachum, Z.D.; Little, R.L. The effect of modest vitamin E supplementation on lipid peroxidation products and other cardiovascular risk factors in diabetic patients. Lipids 1996, 31 (Suppl), S87–S90. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
220. Engelen, W.; Keenoy, B.M.; Vertommen, J.; De Leeuw, I. Effects of long-term supplementation with moderate pharmacologic doses of vitamin E are saturable and reversible in patients with type 1 diabetes. Am. J. Clin. Nutr. 2000, 72, 1142–1149. [Google Scholar] [PubMed]
221. Blum, S.; Vardi, M.; Brown, J.B.; Russell, A.; Milman, U.; Shapira, C.; Levy, N.S.; Miller-Lotan, R.; Asleh, R.; Levy, A.P. Vitamin E reduces cardiovascular disease in individuals with diabetes mellitus and the haptoglobin 2–2 genotype. Pharmacogenomics 2010, 11, 675–684. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
222. Milman, U.; Blum, S.; Shapira, C.; Aronson, D.; Miller-Lotan, R.; Anbinder, Y.; Alshiek, J.; Bennett, L.; Kostenko, M.; Landau, M.; et al. Vitamin E supplementation reduces cardiovascular events in a subgroup of middle-aged individuals with both type 2 diabetes mellitus and the haptoglobin 2–2 genotype: A prospective double-blinded clinical trial. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008, 28, 341–347. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
223. Vardi, M.; Blum, S.; Levy, A.P. Haptoglobin genotype and cardiovascular outcomes in diabetes mellitus—Natural history of the disease and the effect of vitamin E treatment. Meta-analysis of the medical literature. Eur. J. Intern. Med. 2012, 23, 628–632. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
224. Bravo, L. Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. Nutr. Rev. 1998, 56, 317–333. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

225. Ovaskainen, M.L.; Torronen, R.; Koponen, J.M.; Sinkko, H.; Hellstrom, J.; Reinivuo, H.; Mattila, P. Dietary intake and major food sources of polyphenols in Finnish adults. J. Nutr. 2008, 138, 562–566. [Google Scholar] [PubMed]
226. Middleton, E., Jr.; Kandaswami, C.; Theoharides, T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. Pharmacol. Rev. 2000, 52, 673–751. [Google Scholar] [PubMed]
227. Khan, N.; Khymenets, O.; Urpi-Sarda, M.; Tulipani, S.; Garcia-Aloy, M.; Monagas, M.; Mora-Cubillos, X.; Llorach, R.; Andres-Lacueva, C. Cocoa polyphenols and inflammatory markers of cardiovascular disease. Nutrients 2014, 6, 844–880. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
228. Hanhineva, K.; Torronen, R.; Bondia-Pons, I.; Pekkinen, J.; Kolehmainen, M.; Mykkanen, H.; Poutanen, K. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. Int. J. Mol. Sci. 2010, 11, 1365–1402. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
229. Novelle, M.G.; Wahl, D.; Dieguez, C.; Bernier, M.; de Cabo, R. Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go? Ageing Res. Rev. 2015, 21, 1–15. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
230. Reddy, A.C.; Lokesh, B.R. Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron. Mol. Cell. Biochem. 1994, 137, 1–8. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
231. Ali Hussain, H.E. Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant properties of combination ofCurcumin fromCurcuma longa, Linn, and partially purified product fromAbroma augusta, Linn. in streptozotocin induced diabetes. Indian J. Clin. Biochem. IJCB 2002, 17, 33–43. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
232. Priyadarsini, K.I.; Maity, D.K.; Naik, G.H.; Kumar, M.S.; Unnikrishnan, M.K.; Satav, J.G.; Mohan, H. Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin. Free Rad. Biol. Med. 2003, 35, 475–484. [Google Scholar] [CrossRef]
233. Ghalib, H.; Modabber, F. Consultation meeting on the development of therapeutic vaccines for post kala azar dermal leishmaniasis. Kinetoplastid Biol. Dis. 2007, 6, 7. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
234. Ouslimani, N.; Peynet, J.; Bonnefont-Rousselot, D.; Therond, P.; Legrand, A.; Beaudeux, J.L. Metformin decreases intracellular production of reactive oxygen species in aortic endothelial cells. Metabolism 2005, 54, 829–834. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]