

DIYABET VE ANTIOKSİDAN VİTAMİNLER

Ar. Gör. Fatma ÇELİK*,
Yrd. Doç. Dr. Emine Akal YILDIZ*

ÖZET

Diabetes mellitus (DM) tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan, kötü glisemik kontrol ile karakterize kronik ve metabolik bir hastalıktır. Kan glikoz düzeylerindeki artış, diyabetin komplikasyonlarının gelişmesine ve kötüleşmesine yol açan oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda, A, E, C vitamini gibi antioksidanlardan zengin sebze ve meyve tüketiminin diyabet gelişimi riskini düşürdüğü gösterilse de, klinik çalışmalarda diyabette antioksidanların etkileri konusunda yeteri kadar net veriler elde edilememiştir. Ancak diyabetli bireylerdeki artmış oksidatif stres göstergeleri ve düşük antioksidan düzeyleri göz önünde bulundurulduğunda, antioksidanların kullanımının, özellikle diyabetik komplikasyonların gelişiminin önlenmesi ya da iyileştirilmesi açısından umut vaat eden terapötik bir strateji olabileceği ortaya çıkmaktadır. Bu derlemede diyabette oksidatif stresin rolü ve oksidatif stresin azaltılmasında A, E, C vitamini gibi antioksidan özelliği bulunan vitaminlerin ve alfa lipoik asit ile koenzim Q10 gibi vitamin benzeri antioksidan maddelerin etkileri irdelenecektir.

Anahtar Sözcükler: *Diyabet, oksidatif stres, antioksidanlar, vitaminler, alfa lipoik asit, koenzim Q10*

ABSTRACT

Diabetes and Antioxidant Vitamins

Diabetes mellitus (DM) is a chronic and metabolic disease which is characterized by poor glycemic

control with an increasing prevalence worldwide. A rise in blood glucose levels causes an increase in oxidative stress which leads to the development and deterioration of diabetic complications. Although epidemiological studies have shown that the risk of development of diabetes is decreased by vegetable and fruit intake rich in antioxidants, no clear effects of antioxidants in diabetes can be obtained from clinical trials. However, when increased levels of oxidative stress markers and decreased levels of antioxidants in diabetic subjects are considered, it appears that the use of antioxidants is a promising therapeutic strategy particularly in prevention of development or improvement of diabetic complications. In this review, the role of oxidative stress in diabetes and the effects of antioxidant vitamins such as A, C and E, and vitamin like substances such as alpha lipoic acid and coenzyme Q10 for reducing oxidative stress will be discussed.

Key Words: *Diabetes, oxidative stress, antioxidants, vitamins, alpha lipoic acid, coenzyme Q10*

GİRİŞ

Diabetes mellitus, insülin salınımında ve/veya fonksiyonunda tam ya da kısmi yetersizliklerin olduğu; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklarla karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Ekzojen insülin ve diğer medikal tedavilerle diyabet kontrol altına alınsa da; vasküler sistem, böbrekler, retina, lens, periferik sinirler ve deride yaygın olarak pek çok komplikasyon görülebilmekte ve bu komplikasyonlar hastanın yaşam süresini ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (1,2).

* Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) kan şekerinin sıkı kontrolünün klinik komplikasyonları azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Ancak, kan şekerinin optimal düzeyde kontrolünün dahi komplikasyonları önleyememesi, alternatif stratejilerin gerekli olduğunu ortaya çıkarmıştır (3). Son olarak, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artması ve/veya organizmadaki antioksidan düzeylerinin azalması nedeniyle oluşan oksidatif stresin, diyabetin ve komplikasyonlarının patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (4-6). Diyabette görülen kronik hipergliseminin çeşitli mekanizmalar yoluyla ROS üretimini artıran başlıca etmen olduğu düşünülmektedir (7). Bu mekanizmalar arasında glikozun oto-oksidasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumu ve polyol yolunun aktivasyonu yer almaktadır (8).

Oksidatif stresin, diyabetin ve komplikasyonlarının gelişimine ve ilerlemesine yol açtığını gösteren çok sayıda çalışmadan sonra, çeşitli antioksidanların (E vitamini, C vitamini, α -lipoik asit vb) kullanımı, diyabetik komplikasyonların azaltılmasında etkili bir strateji olarak görülmüştür (9). Bu derlemede, başlıca antioksidan vitaminlerin (A, C ve E vitaminleri) ve vitamin benzeri bazı maddelerin (alfa lipoik asit ve koenzim Q10) diyabetik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde kullanımı ele alınacaktır.

Diyabet ve Oksidatif Stres

Atomik yapısında bir veya birden fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküller serbest radikal olarak adlandırılır ve bu moleküller ortaklanmamış elektronları nedeniyle oldukça reaktiftir. (10,11). Bu radikallerin içerisinde süperoksit, hidroksil, peroksil, hidroperoksil gibi reaktif oksijen türleri (ROS) ile nitrik oksit, nitrojen dioksit gibi reaktif nitrojen türleri (RNT) yer almaktadır (9,12). Oksijen radikallerinin oluşumu endojen biyokimyasal reaksiyonların doğal bir sonucudur. Oksidazlar ve elektron taşıma zinciri ROS'un başlıca endojen kaynaklarıdır. Ayrıca ekzojen kaynaklı serbest radikaller (sigara dumanı, hava kirliliği, pestisitler, radyasyon gibi) de bulunmaktadır (10).

Normal koşullarda ROS oluşumu ile bunları ortamdaki temizleyen antioksidan savunma sistemi arasında bir denge bulunmaktadır (10). Vücuttaki antioksidan maddelerin yetersizliğinde ROS oluşumunun artması ve/veya bu moleküllerin ortamdaki yeterince temizlenememesi oksidatif stres olarak ifade edilmektedir (9). ROS'lar yüksek reaktiviteleri nedeniyle organizmada proteinlere, lipidlere ve DNA'ya önemli ölçüde zarar verebilmektedir (9,10).

Radikallerin yer aldığı reaksiyonların başlıca hedefleri hücre membranı yapısındaki fosfolipidlerin doymamış bağlarıdır. Bu reaksiyonlar sonucunda lipid peroksidasyonu oluşmakta ve membranının akışkanlığı bozulmaktadır (13). Ayrıca ROS, LDL oksidasyonunu uyarmaktadır. LDL reseptörleri tarafından tanınamayan okside LDL, makrofajlardaki süpürücü reseptörler tarafından tanınır, köpük hücrelerin ve aterosklerotik plakların oluşumuna yol açar (14). Serbest radikaller sülfür içeren enzimler ve diğer proteinlere de zarar vererek, enzimlerin inaktivasyon ve denatürasyona yol açar. Bunlara ek olarak nükleik asitlerin radikaller nedeniyle zarar görmesi sonucunda DNA'da oluşan hasar karsinojenik olabilen mutasyonlara yol açabilir (13,15). Serbest radikallere bağlı tüm bu hücresel ve moleküler bozukluklar, yaşlanma ve diyabet gibi kronik hastalıkların gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (15).

Oksidatif stresin, diyabetik komplikasyonların patogenezinde yer alan farklı mekanizmaları birbirine bağlayan, ortak bir yol olduğu öne sürülmüştür (1). Pek çok çalışmada oksidatif stres göstergeleri ölçüldüğünde, oksidatif stres ve diyabet arasında doğrudan bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır (9). Oksidatif stresin hem tip 1, hem de tip 2 diyabetin patogenezinde yer aldığına dair veriler bulunmaktadır (16,17).

Oksidatif stres, adacık fonksiyonlarının bozulmasına, insülin direncine ve mikro ve makrovasküler hastalıklara yol açabilmektedir (4). Hem hayvan, hem de insanlarda ROS'un insülin duyarlılığı, sekresyonu ve fonksiyonu üzerinde doğrudan bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (18-20). Oksidatif stresin tip 2 DM'li bireylerde insülin direncine eşlik ettiği bulunmuştur (21,22). Yine, tip 2 diya-

betli bireylerin antioksidan savunmalarının azaldığı ve bunun kan şekeri düzeyleri ve diyabetin süresi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Bu nedenle kontrolsüz diyabetli hastaların oksidatif stres ve komplikasyonların gelişimi açısından risk altında olduğu ve oksidatif stresin bu bireylerde antioksidan özelliği bulunan vitaminlere olan gereksinimi artırabileceği düşünülmektedir (4).

Diyabette oksidatif stresin enzimatik ve enzimatik olmayan çeşitli kaynakları bulunmaktadır. Diyabette görülen hiperglisemi, doğrudan ROS üretimini artırabilmektedir (24). Hiperglisemi ve hiperinsülineminin ROS ve RNT üretiminde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (18,25-29). Hiperglisemik koşullarda glikoz oto-oksidasyona uğrayarak hidroksil radikallerinin ortaya çıkmasına ve glikozun enzim varlığı olmaksızın protein ya da lipidlere bağlanması sonucunda ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşmasına yol açabilir (4,9,24,30-34). Yüksek glikoza maruz kalındığında endotelial hücrelerde bir hafta içinde AGE oluşumu gözlenmiştir (30,34). Hipergliseminin serbest radikalleri artırdığı bir diğer mekanizma ise polyol yolunun aktivasyonudur (24). Kan şekerinin yüksek olduğu durumlarda kullanılan glikoz polyol yoluna girerek, aldoz redüktaz tarafından sorbitole indirgenmektedir. Aşırı sorbitol üretimi indirgenmiş glutatyonun ve nitrik oksidin geri dönüşümünü sağlayan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) tüketimini artırır. Sonuç olarak, hiperglisemik durumda polyol yolunun aşırı aktivasyonu sorbitol birikimine, ROS üretiminin artışına ve bir antioksidan olan glutatyon ve damar dilatasyonunu sağlayan nitrik oksit düzeylerinin azalmasına yol açar (34).

Diyabette oksidatif stresin enzimatik kaynakları arasında nitrik oksit sentaz, NADPH oksidaz ve ksantin oksidaz yer alır. Ayrıca diyabette uyarılan protein kinaz C (PKC) de NADPH oksidazı aktive ederek serbest radikal oluşumunu artırabilir (24). Mitokondriyal solunum zinciri de enzimatik olmayan ROS üretiminin bir başka kaynağıdır.

Reaktif oksijen türleri bir takım enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla elimine edilebilmektedir. Oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidanlar denir (9). ROS'un

etkileri süperoksit dismutaz, tiyoredoksin, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerle enzimatik yollardan ve A, C, E vitaminleri, koenzim Q10, alfa lipoik asit, çinko, bakır, selenyum, magnezyum gibi antioksidanlar ile enzimatik olmayan yollardan düzeltilebilir (24,32).

Diyabet ve Antioksidanlar

Normal sağlıklı kişilerde serbest radikaller ve antioksidanlar denge halindeyken, diyabette bu denge serbest radikaller lehine bozulmuştur. Antioksidan mekanizmalar daha aktif hale getirildiğinde veya bozulmuş olan bu denge antioksidanlar lehine artırıldığında, diyabetin komplikasyonlarıyla başa çıkılabilmektedir (35). Diyabet hastalarının hem oksidatif stres göstergelerinde, hem de antioksidan savunma düzeylerinde de azalma gözlenmektedir. Vesby ve diğerleri (36), tip 1 diyabetlilerin plazmadaki toplam antioksidan kapasitenin, sağlıklı bireylere oranla %16 düşük olduğunu göstermiştir. Ahmad ve diğerlerinin (37) çalışmasında ise, tip 2 DM'li bireylerde antioksidan vitamin düzeylerinin (beta-karoten, E, ve C) önemli oranda düşük olduğu bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise diyabetik hastaların plazma ve tükürüklerinde toplam antioksidan gücün daha yüksek olduğu ve bunun serbest radikal üretimindeki artışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (38). Ayrıca, serum antioksidan düzeyleri yüksek bireylerde (özellikle serum tokoferol) tip 2 DM gelişimi riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (39). Ancak hastalar ve sağlıklı kontrollerin antioksidan düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (40,41).

E Vitamini

E vitamini tokoferoller ve tokotrienollerden oluşan bir dizi bileşiği temsil etmektedir. Alfa-tokoferol en fazla bulunan ve biyolojik olarak en aktif olan türüdür. E vitamini potansiyel lipofilik bir antioksidandır ve etkilerini başlıca hücre membranlarında ve lipoprotein partiküllerinde gösterirler (31,34). E vitamininin lipid peroksidasyonunu önleyici ve lipid peroksil radikallerini süpürücü aktivitesi bulunmaktadır. Bu özellikleri ile hücre membranlarını ve lipoproteinleri (özellikle LDL) oksidatif hasardan korumaktadır (24). Alfa toko-

ferol bir serbest radikali nötralize ettiğinde antioksidan özelliğini yitirse de, diğer antioksidanlar tarafından (koenzim Q10, C vitamini vb) yeniden antioksidan özelliğini alabilir (42). E vitamininden zengin kaynaklar arasında bitkisel yağlar (soya, mısır, pamuk ve ayçiçeği yağı), bitkisel yağ ürünleri (margarin, mayonez), tam tahıllar, ruşeym, yağlı tohumlar ve bazı yeşil yapraklı sebzeler bulunmaktadır (31).

Yapılan çalışmalarda düşük E vitamini düzeylerinde diyabet insidansı artarken, diyetle alımı artığında tip 2 DM gelişme riskinin düştüğü saptanmıştır (43,44). Ancak bir çalışmada günlük 600 IU E vitamini desteğinin tip 2 DM gelişimi açısından kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık yaratmadığı bulunmuştur (45).

Küçük ölçekli çalışmalarda, E vitamininin kardiyovasküler açıdan yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Çift-kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada, tip 1 DM hastalarında 3 aylık bir E vitamini desteği (1000 IU/gün) endotelyuma-bağımlı vazorelaksasyonu anlamlı oranda iyileştirmiştir (46). Bir başka çalışmada Beckman ve diğerleri (47), 6 ay boyunca E vitamini (800 IU/gün) ve C vitaminini (1000 mg/gün) birlikte uyguladığında, tip 1 DM'li hastalarda endotelyuma-bağımlı vazorelaksasyonun geliştiği, ancak tip 2 DM'lilerde bu etkinin görülmediği bildirilmiştir.

Gaede ve diğerleri (48), E vitamini (680 mg/gün) ve C vitamini (1250 mg/gün) kombinasyonunun tip 2 DM'lilerde renal fonksiyonu anlamlı şekilde iyileştirdiğini (idrarla albümin atımında azalma) göstermiştir. Bir başka çalışmada ise 12 ay boyunca tip 1 diyabeti ve ısrarcı mikroalbuminüri-si olan 10 genç hastaya yüksek dozda (1200 mg/gün) E vitamini desteği sonucunda oksidatif stres göstergelerinin ve antioksidan düzeyin geliştiği, ancak albümin atım hızının azalmadığı görülmüş ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimini azaltabilmek için E vitamini suplementasyonuna hastalığın daha erken dönemlerinde başlanması gerektiği belirtilmiştir (49).

E vitamini suplementasyonunun glisemik kontrol üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar ise tutarsızdır.

Toplam 22 tip 2 DM hastasına, bir yıl boyunca rastgele günlük 400 mg E vitamini ve 500 mg C vitamini kombinasyonu ya da plasebonun verildiği bir çalışmada, glisemik kontrolde ya da AGE düzeylerinde iyileşme sağlamamıştır (50). Buna karşın bir başka küçük çaplı bir çalışmada (n=12) tip 2 diyabetli bireylerde diyetle ek olarak verilen E vitamininin (300 mg/gün) ya da E vitamini ile zenginleştirilen diyetin (20 g ruşeym ve 10 g fındık) glisemik kontrolü olumlu yönde etkilediği ve serum lipitlerinin E vitamini içeriğini artırdığı saptanmıştır (51). Benzer şekilde tip 2 diyabetlilerde günlük 900 mg (52) ve 600 mg E vitamini desteğinin (53) lipid, glikoz, HbA1c ve insülin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.

Ancak büyük ölçekli çalışmalarda E vitamininin kardiyovasküler açıdan yararlı etkilerinin olduğu desteklenmemiştir. Diyabette antioksidanların kullanımına ilişkin en büyük çalışma olan HOPE çalışmasında, günlük 400 IU E vitamini desteğinin 4.5 yıllık takipten sonra kardiyovasküler sonuçlarda ya da nefropatide herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (54). HOPE çalışmasının bir alt çalışması olarak tasarlanan SECURE çalışmasında ise uzun dönemli ramipril ve E vitamini tedavisinin, yüksek risk altında bulunan hastalarda aterosklerotik progresyon üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir (55). Vasküler hastalığı ya da diyabeti olan 732 hastaya rastgele 2 doz (2,5 ya da 10 mg/gün) ramipril ve E vitamini (400 IU/gün) ya da plasebo verilmiştir. Ramipril, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında aterosklerotik değişimleri yavaşlatırken, E vitamini herhangi bir etki göstermemiştir. Bu iki büyük çalışmanın aksine, kardiyovasküler hastalığı bulunan 196 hemodiyaliz hastasının dahil edildiği SPACE çalışmasında, bu hastalara 2 yıl boyunca plasebo ya da 800 IU/gün E vitamini verilmiştir. Her iki gruptaki hastaların %43'ünün diyabetli olduğu bu çalışmanın sonunda, E vitamini ile kardiyovasküler olaylarda %46 oranında bir düşüş gerçekleşmiş, bunun %70'i miyokardiyal infarktüsteki düşüşle sağlanmıştır (56).

PPP çalışması ise düşük doz aspirin (100 mg/gün) ve E vitamininin (300 mg/gün) yüksek risk altındaki hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları önlemedeki etkilerini değerlendirmek üzere ya-

pılan randomize bir çalışmadır. Çalışmaya alınan 4784 hastanın 1031'i diyabetlidir. Çalışmanın sonunda hem diyabetli, hem de diyabetli olmayan bireylerde E vitamini tedavisi anlamlı bir etki yapmamıştır (57).

Son olarak, Steno-2 çalışması tip 2 DM'li hastalarda, kardiyovasküler hastalıklar için değiştirilebilir risk faktörlerinde multifaktöriyel yoğun bir tedavi ile geleneksel tedavinin etkilerini karşılaştırmıştır (58). Yoğun tedavi grubunda hastalar hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve mikroalbuminüriyi hedefleyen bir ilaç tedavisiyle birlikte günde 250 mg C vitamini, 100 mg E vitamini, 400 mg folik asit ve 100 mg krom pikolinat desteği ve davranış değişikliği tedavisi (düşük-yağlı diyet, egzersiz ve sigarayı bırakma) almıştır. Kontrol grubuna ise ulusal rehberlerde önerilen geleneksel tedavi uygulanmıştır. Yoğun tedavi kardiyovasküler olay riskinde yaklaşık %50 oranında bir düşüş sağlamıştır. Bu veri, diyabette oksidatif stresle-uyarılan vasküler komplikasyonların önlenmesinde, antioksidan vitamin ve minerallerin de bulunduğu multifaktöriyel bir yaklaşımın, konvansiyonel tedaviye karşı olan üstünlüğünü göstermiştir.

Sonuç olarak küçük çaplı çalışmalar E vitamini desteğinin kardiyovasküler ve glisemik kontrol açısından yararlı etkilerini gösterse de, büyük çaplı klinik çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. E vitamini desteğinin diyabetik hastalarda komplikasyonların gelişim insidansını azaltıp azaltmayacağını değerlendirmek için uzun dönemde ve büyük hasta popülasyonlarında yapılacak çalışmalar gereklidir.

C Vitamini

C vitamini (askorbik asit veya askorbat) insan plazmasında bulunan başlıca hidrofilik antioksidandır. İmmün fonksiyonlarda ve çeşitli oksidatif/inflamatuvar süreçlerde ROS ve RNS radikallerinin süpürülmesi, protein glikasyonuna yol açan zincir reaksiyonlarının önlenmesi ve lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu olması gibi önemli rolleri vardır. Ayrıca askorbat, E vitamini ve glutatyonun okside formlarından antioksidan formlarına yeniden dönüşümlerinde görev alır (32,33). C vitamininden zengin kaynaklar meyveler (özellikle tu-

runçgiller) ve sebzelerdir (yeşil yapraklı sebzeler, yeşil/kırmızı biber, domates vb) (31).

C vitamini konsantrasyonlarının diyabetli bireylerde düşük olduğu (59,60) ve yüksek plazma C vitamini düzeylerine sahip diyabetik bireylerin daha düşük HbA1c düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (69). C vitamininin antioksidan mekanizması sayesinde insülin direncini azalttığı düşünülmektedir ve ayrıca serbest radikallerin β -hücrelerine verdiği hasarı önleyebildiği varsayılmaktadır (60).

Epidemiyolojik çalışmalarda plazma C vitamini düzeyleri ile diyabet riski arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca sebze ve meyve tüketimi ile tip 2 DM riski arasında da benzer bir ilişki gözlenmiştir (61). Epidemiyolojik çalışmaların aksine müdahale çalışmalarında tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Tip 2 DM'li bireylerde yapılan küçük çaplı (n=20) randomize, çift kör bir çalışmada 2 hafta boyunca 3000 mg/gün C vitamini suplementasyonundan sonra, başlangıç düzeyleriyle kıyaslandığında, açlık plazma glikoz düzeyinde, inflamasyon göstergelerinde ya da okside LDL düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (62). Yine, Chen ve diğerlerinin çalışmasında (63), diyabetli bireylere 4 hafta boyunca günlük 800 mg C vitamini desteği yapıldığında açlık glikoz ya da açlık insülin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşmamıştır. Diğer küçük çaplı bazı çalışmalarda ise olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Eriksson ve diğerlerinin (64) yaptığı çalışmada (n=56), diyabetli bireylerde günlük 2000 mg C vitamini plazma glikoz, HbA1c, kolesterol ve trigliserit düzeylerinde iyileşme sağlamıştır. Benzer şekilde Paolisso ve diğerleri (65), 40 diyabetli bireyde 1000 mg/gün C vitamini ile 4 ay sonunda LDL ve total kolesterol, açlık plazma insülin düzeyleri ve serbest radikaller üzerinde olumlu sonuçlar sağladığını, ancak trigliserit ve HDL düzeylerinin etkilenmediğini saptamıştır. Tousoulis ve diğerlerinin (66) çalışmasında ise tip 2 DM ve koroner arter hastalığı bulunan bireylerde kısa dönemde (4 hafta) uygulanan yüksek dozda (2 g/gün) C vitamini desteğinin endotelyum-kaynaklı trombozis/fibrinolitik componentlerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, 4 hafta boyunca günlük 500 mg C vitamini suplementasyonu sistolik ve diyas-

tolik kan basıncını iyileştirmiştir (67). Ancak aynı süre boyunca günde 1500 mg'lık C vitamini desteği kan basıncı, oksidatif stres ya da endotelial fonksiyon üzerinde herhangi bir etki yapmamıştır (68).

Sonuç olarak C vitamini alımının diyabetle ilişkili etkileri tam bir sonuca ulaşmasa da, yeterli miktarda alımının kronik komplikasyonların önlenmesi ya da geciktirilmesi için yardımcı olabileceği düşünülmektedir (42). Epidemiyolojik veriler C vitamini alımının (diyetle ya da supleman olarak) inflamatuvar göstergeler ya da hastalık riski üzerinde yararlı olduğunu gösterse de, müdahale çalışmalarının sonuçları tutarsızlık göstermiştir. Müdahale çalışmalarındaki örneklemelerin küçük olması, genetik varyasyonlar, müdahale süresinin kısa olması, yetersiz doz ve hastalığın durumu gibi etmenler bu tutarsızlıkların nedeni olabilir. Bu nedenle C vitamininin diyabetteki rolü üzerine daha büyük çaplı ve uzun dönemli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (32).

A vitamini – Karotenoidler

Karotenoidler A vitamininin öncüsüdür. Alfa tokoferolle karşılaştırıldığında antioksidan özellikleri daha zayıftır. İnsan LDL'sinde alfa tokoferolün 1/20'si oranında bulunur ve alfa-tokoferol bittikten sonra kullanılır (35). Karotenoidlerden zengin kaynaklar arasında havuç, sarı/yeşil meyveler ve yeşil yapraklı sebzeler bulunmaktadır.

A vitamininin hem insülin sekresyonunda hem de insülin faaliyetlerinde rolü vardır (42). Faccini ve diğerleri (69), diyetle artmış A vitamini alımının sağlıklı bireylerde insülin aracılığında glikoz kullanımının artışıyla ilişkili olduğunu saptamıştır. Ancak, A vitamini desteğinin diyabetik hastalarda glikoz kontrolünü geliştirebileceğine yönelik herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (42). Çalışmaların çoğunda antioksidanlar, vitamin tabletleriyle supleman olarak verilmiştir. Besinlerdeki antioksidanların kullanıldığı bazı çalışmalarda diğerlerinden daha fazla etki olduğu saptanmıştır (70). Örneğin, tip 2 diyabetli hastalara kısa bir dönem (4 hafta) boyunca diyetlerine ek olarak günde 2 kez 250 mL domates suyu verildiğinde, plazma laykopen düzeylerinde yaklaşık olarak 3 kat artış

ve LDL oksidasyonunda ~%42'lik bir düşüş gözlenmiştir (70).

Akut ya da kronik olarak oldukça yüksek dozlarda alındığında, A vitamini toksik bulgulara yol açabilmektedir. Ancak, toksik bulgular genellikle hem besinlerden, hem de besin desteklerinden günlük 15.000 IU'yi aşan alımlarla birlikte ortaya çıkmaktadır. Bu toksik bulgular supleman olarak β -karoten verildiğinde gözlenmemiştir (10).

Besin desteklerinin haricinde, antioksidan vitaminlerden zengin sebze ve meyve tüketimleriyle ilişkili çalışmalar da yapılmıştır. 54 tip 2 DM'li bireyde yapılan bir çalışmada antioksidan vitaminlerden zengin olan sebze ve meyve tüketiminin (ortalama 508 g/gün) oksidatif stresle negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Yine, tip 2 diyabet hastalarında yapılan bir çalışmada 700-1000 g sebze ve meyve içeren bir diyet uygulandıktan sonra askorbik asit, beta karoten ve alfa tokoferol/kolesterol oranının ve indirgenmiş glutatyon düzeyinin arttığı; malonaldehid düzeyinin, beden kütle indeksinin ve kolesterolün de düştüğü gözlenmiştir (71).

Alfa Lipoik Asit

Alfa lipoik asit bitkiler ve hayvanlar tarafından sentezlenebilen vitamin benzeri bir maddedir. Okside olabilen ya da indirgenebilen iki adet sülfür molekülüne sahiptir. Birçok multi-enzim kompleksi için kofaktör olarak rol oynar. Aynı zamanda bir antioksidandır ve C vitamini, glutatyon ve koenzim Q10 gibi antioksidanların, antioksidan aktivitelerini yeniden kazanmalarını sağlar. Demir ve bakır gibi metal iyonlarını bağlayarak serbest radikallerin oluşumunu önlerler (33,42). Alfa lipoik asidin zengin kaynakları arasında böbrek, kalp ve karaciğer gibi hayvan dokuları ile ıspanak, brokoli ve domates gibi bitkisel dokular yer alır (42).

Diyabetli ya da bozulmuş glikoz toleransına sahip bireylerde alfa lipoik asit suplementasyonu insülinin etkisini artırdığından, kan glikoz düzeylerini düşürebilmektedir (72). Tip 2 DM'li bireylere 600 mg (73) ve 1000 mg alfa (72) lipoik asit infüzyonu insülin duyarlılığını sırasıyla %27 ve %51 oranında artırmıştır. Plasebo kontrollü bir başka çalışmada tip 2 DM'li bireylere 600 mg/gün, 1200

mg/gün ya da 1800 mg/gün alfa lipoik asit desteği yapıldığında 4 hafta sonunda insülin duyarlılığı, doza bağımlı olmadan, %25 oranında artmıştır (74).

Alfa lipoik asit tedavisinin diyabetik nöropatinin semptomları üzerindeki etkilerini inceleyen en az 15 klinik çalışma bulunmaktadır (42). “Diabetik Nöropatide Alfa Lipoik Asit” (ALADIN) çalışmasında, alfa lipoik asit infüzyonu (> 600 mg) hastaların semptomlarını anlamlı derecede iyileştirmiştir (75). ALADIN II çalışmasında uzun dönemli (24 aylık) alfa lipoik asit kullanımının (600 ya da 1200 mg) sinir fonksiyonlarını geliştirdiği gösterilmiştir (76). ALADIN III çalışması 509 hastada, 6 ay boyunca 600 mg’lık alfa lipoik asit uygulamasının, nöropati skorunu en erken 19 günde geliştirdiği ve bu etkinin 7 aya kadar devam ettiğini göstermiştir (77). Aynı şekilde SYDNEY çalışmasında da, alfa lipoik asit tedavisinin 3 haftayı aşkın bir süre verilmesi duyuşsal semptomları (ağrı, batma ve uyuşma gibi) iyileştirmiştir (78). Alfa-lipoik asitle yapılan çalışmaları kapsayan bir meta-analizde ise, 3 haftayı aşan IV alfa lipoik asit (600 mg/gün) tedavisinin güvenilir olduğu ve pozitif nöropatik semptomların gelişmesinde etkili olduğu sonucu çıkarılmıştır (79). Ayrıca, prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, 3 ay boyunca günlük 600 mg alfa lipoik asit, 100 mg selenyum ya da 1200 IU D alfa tokoferol uygulamasının hem idrarla albümin atım hızında hem de periferik nöropati semptomlarında anlamlı oranda bir azalma gerçekleştiği gösterilmiştir (80). İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda alfa lipoik asitle tedavi edilen diyabet hastalarında endotelyum fonksiyonunun da geliştiği bulunmuştur (81). Ancak alfa lipoik asit suplementasyonunun diyabetli bireylerde vasküler komplikasyonların riskini azaltıp azaltamayacağına karar verebilmek için uzun dönemli plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Koenzim Q10 (CoQ10)

Koenzim Q10 vitamin benzeri bir madde olarak tanımlanmaktadır. Mitokondriyal elektron transport zincirinin yapısal bir elemanıdır ve ATP sentezinde anahtar bir rol oynar. İndirgenmiş formu (ubikinol) etkili bir yağda-çözünür antioksidandır.

Ubikinol, indirgenmiş alfa tokoferolün yeniden antioksidan forma dönüşümünü sağlamaktadır. Yetişkinler için genelde terapötik dozu 100 ile 300 mg/gün arasındadır. CoQ10 vücutta sentezlenmesine rağmen, düzeylerinin yaşla birlikte çeşitli dokularda giderek azaldığı bulunmuştur (42,82).

CoQ10 desteği, aterosklerozun gelişimini önleme ve hipertansiyon tedavisinde faydalı olabilmektedir. Tip 2 DM’li bireylerde yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 12 hafta boyunca 200 mg/gün CoQ10’in, diastolik (-2.9+1.4 mmHg) ve sistolik (6.1+2.6 mmHg) kan basıncı ile HbA1c (-0.37+%17) seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır (83). Ancak, 3 ay boyunca uygulanan 100 mg/gün CoQ10 desteği, tip 1 DM’li bireylerde plasebo grubuyla karşılaştırıldığında ne glisemik kontrolü iyileştirmiş, ne de insülin gereksinimini azaltmıştır (84). Aynı şekilde Eriksson ve diğerlerinin çalışmasında (85), tip 2 DM’li hastalara 6 ay boyunca 200 mg/gün CoQ10 verilmiş, glisemik kontrolün ya da serum lipid profilinin düzelmesi açısından herhangi bir bulgu gözlenmemiştir. Çelişkili sonuçlara rağmen CoQ10 desteği iyi tolere edilebildiğinden ve glisemik kontrole engel olmadığından, diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıkların tedavisine yardımcı bir tedavi olarak güvenli bir şekilde kullanılabilir.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Kontrolsüz diyabet, çoğu zaman mikro besin ögesi yetersizlikleriyle ilişkilidir. Klinik çalışmalarda diyabetik hastalarda geleneksel antioksidanların kullanımının sınırlı etkiye sahip olduğu görülmüştür. Diyabet tedavisinde tek bir vitaminin, antioksidan olarak bir ya da daha fazla komplikasyonu önleyebilmesi olasıdır ancak, besinlerde olduğu gibi birden fazla vitaminin bir arada bulunması toplam oksidan durumun belirlenmesinde daha etkili olabilmektedir. Bu nedenle tedavide tüm antioksidan vitamin ve mineralleri bir arada içeren dengeli ve yeterli bir diyetin tüketilmesi önerilmektedir.

Diyabetli bireyler günlük vitamin ve mineral gereksinimlerini doğal besin kaynaklarından ve dengeli bir diyetten karşılamalı ve vitamin ve mineral

suplemanlarının megadozlarının potansiyel toksisitesi konusunda eğitilmelidir. Sağlık çalışanları, hastalarının metabolik kontrolünü sağlamak için mikro besin ögesi suplementasyonu yerine beslenme danışmanlığı üzerine odaklanmalıdır. Yaşlılar, gebe ya da emzikli kadınlar, katı vejetaryenler ya da kalori kısıtlı diyet yapan bireyler gibi özel gruplarda multivitamin suplemanına gerek duyulabilir (86).

Antioksidan tedavi mutlaka diğer medikal tedavilerle birlikte uygulanmalıdır. Vitamin düzeyleri değerlendirilmeli ve eğer ölçülen değerler düşüğe mümkün olduğunca sebze ve meyve tüketiminin artırılması ile, eğer değilse besin destekleri ile kişi desteklenmelidir (4).

Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) diyabet tedavisinde antioksidan vitamin alımıyla ilgili önerilerinde de temelde bir yetersizlik saptanmayan diyabetli bireylerde vitamin ya da mineral suplemanlarının yararlarıyla ilgili net bir kanıt bulunmadığı ve etkinliği ve uzun-dönemli kullanımının güvenliği konusunda yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir. E ve C vitamini ya da beta karoten gibi antioksidanlarla rutin bir suplementasyon yapılması önerilmemektedir (86).

KAYNAKLAR

- Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother* 2005; 59:365-373.
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17:24-38.
- 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.
- Chertow B. Advances in Diabetes for the Millennium: Vitamins and Oxidant Stress in Diabetes and Its Complications. *Med GenMed* 2004; 6(Suppl 3):4.
- Asgard R, Rytter E, Basu S, et al. High intake of fruit and vegetables is related to low oxidative stress and inflammation in a group of patients with type 2 diabetes. *Scan J Food Nutr* 2007; 51:149-158.
- Liu S, Lee IM, Song Y, et al. Vitamin E and Risk of Type 2 Diabetes in the Women's Health Study Randomized Controlled Trial. *Diabetes* 2006; 55:2856-2862.
- Ceriello A. Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. *Diabet Med* 1997; 14 (Suppl 3):45-49.
- Khan CR, Vicent D, Doria A. Genetics of non insulin dependent type 2 diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1996; 47:509-531.
- Johansen JS, Haris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovas Diabetol* 2005; 4:5.
- Opara EC. Oxidative stress, micronutrients, diabetes mellitus and its complications. *J R Soc Promot Health* 2002; 122:28-34.
- Halifeoğlu İ, Karata F, Çolak R, et al. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10:117-122.
- Pop-Busui R, Sima A, Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:257-273.
- Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J* 1987; 1:441-445.
- Boullier A, Bird DA, Chang MK, et al. Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 947:214-222.
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:7915-7922.
- Paolisso G, Giugliano D. Oxidative stress and insulin action: is there a relationship? *Diabetologia* 1996; 39:357-363.
- Strain JJ. Disturbances of micronutrient and antioxidant status in diabetes. *Proc Nutr Soc* 1991; 50:591-604.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003; 52:1-8.
- Rudich A, Kozlowsky N, Potashnik R, Bashan N. Oxidant stress reduces insulin responsiveness in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol* 1997; 272:935-940.
- Tirosh A, Rudich A, Potashnik R, Bashan N. Oxidative stress impairs insulin but not platelet-derived growth factor signalling in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem J* 2001; 355:757-763.
- Bruce CR, Carey AL, Hawley JA, Febbraio MA. Intramuscular heat shock protein 72 and heme oxygenase-1 mRNA are reduced in patients with type 2 diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidant defense mechanism. *Diabetes* 2003; 52:2338-2345.
- Paolisso G, D'Amore A, Volpe C, et al. Evidence for a relationship between oxidative stress and insulin action in non-insulin-dependent (type II) diabetic patients. *Metabolism* 1994; 43:1426-1429.
- Colak E, Majkic-Singh N, Stankovic S, et al. Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications. *Ann Med* 2005; 37:613-620.
- Fardoun R Z. The Use of Vitamin E in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Exp Hypertens* 2007; 29:135-148.

25. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7:1040-1052.
26. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54:1615-1625.
27. Facchini FS, Hua NW, Reaven GM, Stoohs RA. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Radic Biol Med* 2000; 29:1302-1306.
28. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000; 49:1939-1945.
29. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003; 52:2882-2887.
30. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813-820.
31. Dickinson PJ, Carrington AL, Frost GS, Boulton AJM. Neurovascular disease, antioxidants and glycation in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:260-272.
32. Garcia-Bailo B, El-Soheily A, Haddad PS, et al. Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. *Biologics* 2011; 5:7-19.
33. Davi G, Santilli F, Patrono C. Nutraceuticals in diabetes and metabolic syndrome. *Cardiovasc Ther* 2010; 28:216-26.
34. Bartlett HE, Eperjesi F. Nutritional supplementation for type 2 diabetes: a systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008; 28:503-23.
35. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3:30-39.
36. Vessby J, Basu S, Mohsen R, et al. Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus. *J Intern Med* 2002; 251:69-76.
37. Ahmad M, Khan MA, Khan AS. Naturally occurring antioxidant vitamin levels in patients with type-II diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2003; 15:54-57.
38. Astaneie F, Afshari M, Mojtahedi A, et al. 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.
39. Reunanen A, Knekt P, Aaran RK, Aromaa A. Serum antioxidants and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:89-93.
40. Willems D, Dorchy H, Dufrasne D. Serum antioxidant status and oxidized LDL in well-controlled young type 1 diabetic patients with and without subclinical complications. *Atherosclerosis* 1998; 137:61-64.
41. Feillet C, Roche B, Tauveron I, et al. Susceptibility to oxidation and physicochemical properties of LDL in insulin-dependent diabetics. *Atherosclerosis* 1998; 136:405-407.
42. Triggiani V, Resta F, Guastamacchia E, et al. Role of Antioxidants, Essential Fatty Acids, Carnitine, Vitamins, Phytochemicals and Trace Elements in the Treatment of Diabetes Mellitus and its Chronic Complications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006; 6:77-93.
43. Salonen JT, Nyyssönen K, Tuomainen T-P, et al. Increased risk for non dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations: a four year study in men. *Brit Med J* 1995; 311:1124-1127.
44. Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A. Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:362-366.
45. Liu S, Lee IM, Song Y, et al. Vitamin E and Risk of Type 2 Diabetes in the Women's Health Study Randomized Controlled Trial. *Diabetes* 2006; 55:2856-2862.
46. Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Berry KL, Meredith IT. Vitamin E supplementation improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:94-102.
47. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, et al. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol* 2003; 285:2392-2398.
48. Gaede P, Poulsen HE, Parving HH, Pedersen O. Double-blind, randomised study of the effect of combined treatment with vitamin C and E on albuminuria in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2001; 18:756-760.
49. Giannini C, Lombardo F, Currò F, et al. Effects of high-dose vitamin E supplementation on oxidative stress and microalbuminuria in young adult patients with childhood onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:539-546.
50. Konen JC, Summerson JH, Kirk JK. Measurement feasibility of advanced glycated end-products from skin samples after antioxidant vitamin supplementation in patients with type 2 diabetes. *J Nutr Health Aging* 2000; 4:81-84.
51. Yıldız EA. Tip 2 diyabetiklerde E vitamini eklemesinin galisemie kontrol ve serum lipitlerine etkisi üzerine bir araştırma. *Uzmanlık Tezi, Ankara, 1998.*
52. Paolisso G, D'Amore A, Galzzerano D, et al. Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16:1433-1437.
53. Manzella D, Barbieri M, Ragno E, Paolisso G. Chronic administration of pharmacologic doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:1052-1057.
54. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, et al. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:154-160.
55. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103:919-925.
56. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356:1213-1218.

57. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and Vitamin E in Type 2 diabetic patients: Results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26:3264-3272.
58. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-393.
59. Will, J.C. and Byers, T. Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamin C? *Nutr Rev* 1996; 54:193-202.
60. Sargeant LA, Wareham NJ, Bingham S, et al. Vitamin C and hyperglycemia in the European Prospective Investigation into Cancer – Norfolk (EPIC-Norfolk) study: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23:726-732.
61. Harding AH, Wareham NJ, Bingham SA, et al. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: the European prospective investigation of cancer–Norfolk prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168:1493-1499.
62. Lu Q, Bjorkhem I, Wretling B, et al. Effect of ascorbic acid on microcirculation in patients with type II diabetes: a randomized placebo-controlled cross-over study. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108:507-513.
63. Chen H, Karne RJ, Hall G, et al. High-dose oral vitamin C partially replenishes vitamin C levels in patients with type 2 diabetes and low vitamin C levels but does not improve 2006; 290:137-145.
64. Eriksson J, Kohvakka A. Magnesium and ascorbic acid supplementation in diabetes mellitus. *Ann Nutr Metab* 1995; 39:217-223.
65. Paolisso G, Balbi V, Volpe C, et al. Metabolic benefits deriving from chronic vitamin C supplementation in aged non-insulin dependent diabetics. *J Am Coll Nutr* 1995; 14:387-392.
66. Tousoulis D, Antoniadou C, Tountas C, et al. Vitamin C Affects Thrombosis/ Fibrinolysis System and Reactive Hyperemia in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2003; 26:2749–2753.
67. Mullan BA, Young IS, Fee H, Mccance DR. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Hypertension* 2002; 40:804-809.
68. Darko D, Dornhorst A, Kelly FJ, et al. Lack of effect of oral vitamin C on blood pressure, oxidative stress and endothelial function in type II diabetes. *Clin Sci* 2002; 103:339-344.
69. Facchini F, Coulston AM, Reaven GM. Relation between dietary vitamin intake and resistance to insulin-mediated glucose disposal in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:946-949.
70. Upritchard JE, Sutherland WH, Mann JI. 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.
71. Giammarioli S, Filesi C, Vitale B, et al. Effect of high intakes of fruit and vegetables on redox status in type 2 onset diabetes: a pilot study. *Int J Vitam Nutr Res* 2004; 74:313-320.
72. Jacob S, Hendriksen EJ, Schieman AL, et al. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha-lipoic acid. *Arzneimittelforschung* 1995; 45:872-874.
73. Rett K, Wicklmayr R, Maerker P, et al. *Diabetologia* 1995; 38:41.
74. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ, Haring HU. Thioctic acid--effects on insulin sensitivity and glucose-metabolism. *Biofactors* 1999; 10:169-174.
75. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38:1425-1433.
76. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res* 1999; 31:171-179.
77. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care* 1999; 22:1296-1301.
78. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with {alpha}-Lipoic Acid: The SYDNEY Trial. *Diabetes Care* 2003; 26:770-776.
79. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21:114-121.
80. Kahler W, Kuklinski B, Ruhlmann C, Plotz C. Diabetes mellitus-a free radical-associated disease. Results of adjuvant antioxidant supplementation. *Z Gesamte Inn Med* 1993; 48:223-232.
81. Heitzer T, Finckh B, Albers S, et al. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2001; 31:53-61.
82. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404:787-790.
83. Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, et al. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:1137-1142.
84. Henriksen JE, Andersen CB, Hother-Nielsen O, et al. Impact of ubiquinone (coenzyme Q10) treatment on glycaemic control, insulin requirement and well-being in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:312-318.
85. Eriksson JG, Forsen TJ, Mortensen SA, Rohde M. The effect of coenzyme Q10 administration on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biofactors* 1999; 9:315-318.
86. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 1):61-78.