

## *Ferroptozun Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarındaki rolü*

Zeynep Mine COŞKUN YAZICI<sup>a</sup>, Aynur ACAR<sup>b</sup>

### ÖZET

Diabetes Mellitus (DM) ve komplikasyonları insan sağlığını ciddi şekilde tehdit eden önemli metabolik hastalıklardır. DM ve komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisine yönelik yeni stratejiler oluşturulmasına rağmen optimal bir tedavi henüz mevcut değildir. Yeni tedavi stratejilerinin keşfedilmesinde DM ve komplikasyonlarının moleküler mekanizmalarını anlamak büyük önem taşımaktadır. Demir aracılı lipid peroksit birikimi ile karakterize edilen ve apoptotik olmayan bir hücre ölüm türü olan ferroptozun hücre metabolizma, oksidatif stres ve hastalık patolojisinin kesişim noktasını araştırmak için yeni yollar sağladığı bilinmektedir. Bir metabolik hastalık olan DM ve komplikasyonlarının ortaya çıkışında da ferroptozun rolü olduğu öne sürülmektedir. Bununla birlikte DM'nin patofizyolojisi ve patogenezinde ferroptozun önemli bir rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu derlemenin amacı programlı bir ölüm şekli olan ferroptozu neden olan mekanizmaları, ferroptoz ile DM ve komplikasyonları arasındaki ilişkiyi gözden geçirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, ferroptoz, hücre ölümü, diyabetik komplikasyonlar

*The role of ferroptosis in Diabetes Mellitus and its complications*

### ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) and its complications are important metabolic diseases that threaten human health. Although new strategies have been developed for the prevention and treatment of DM and its complications, an optimal treatment is not yet available. Understanding the molecular mechanisms of DM and its complications is important in discovering these new treatment strategies. It is known that ferroptosis, a type of non-apoptotic cell death characterized by iron-mediated lipid peroxide accumulation, provides new ways to investigate the intersection of cellular metabolism, oxidative stress, and disease pathology. It is also suggested that ferroptosis plays a role in the emergence of DM, a metabolic disease, and its complications. However, many studies have been published showing that ferroptosis plays an important role in the pathophysiology and pathogenesis of DM. This review aims to review the mechanisms that cause ferroptosis, a form of programmed death, and the relationship between ferroptosis and DM and its complications.

**Keywords:** Diabetes, ferroptosis, cell death, diabetic complications

Geliş Tarihi: 15.11.2024

Kabul Tarihi: 15.03.2025

<sup>a</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye e-posta: zeynepmine.coskun@demiroglu.bilim.edu.tr ORCID: 0000-0003-4791-6537

<sup>b</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye e-posta: aynuracar@yahoo.com ORCID: 0000-0003-1875-6319

Sorumlu Yazar/Correspondence: Zeynep Mine Coşkun Yazıcı e-posta: zeynepmine.coskun@demiroglu.bilim.edu.tr

Atıf/Citation: Coşkun Yazıcı ZM, Acar A. Ferroptozun Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarındaki rolü. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi* 2025;7(1):39-46.

## GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), yetersiz insülin sekresyonu ve insülin direncinin neden olduğu, hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır.<sup>1,2</sup> DM gittikçe büyüyen önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Dünya çapında DM'li yetişkin hasta sayısının 2030 yılına kadar 643 milyona, 2045 yılına kadar ise 783 milyona ulaşması beklenmektedir.<sup>3,4</sup> DM, temel olarak Tip 1 DM (T1DM) ve Tip 2 DM (T2DM) olarak sınıflandırılmaktadır. T1DM, pankreasın insülin üretmez duruma gelmesinden kaynaklanırken, T2DM insülin direncinin neden olduğu ilerleyici insülin salgılama bozukluklarının meydana gelmesi sonucu oluşur.<sup>1</sup> DM uygun bir şekilde kontrol altına alınmadığı takdirde zamanla ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar diyabetik böbrek hastalığı (DBH), diyabetik retinopati (DR), diyabetik kardiyomiyopati (DKP), diyabetik ensefalopati, diyabetik nöropati, kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik kas nekrozu ve felç gibi hastalıklardır.<sup>5</sup>

DM ve komplikasyonları hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilerken, iş gücü kaybına da neden olabilir. Daha ciddi vakalarda ise önemli fiziksel hasarlar meydana gelebilir ve hatta yaşamları riske girebilir. Sürekli gelişen tıbbi ve teknolojik gelişmelerle birlikte DM'nin önlenmesi ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Fakat maalesef, DM'nin oluşumunu, gelişimini ve komplikasyonlarını kesin olarak kontrol altına alabilecek güvenilir bir çözüm henüz bulunamamıştır. Bu nedenle, DM ve komplikasyonlarındaki patolojik değişikliklerin ve moleküler mekanizmaların daha fazla araştırılması, daha iyi tedavi stratejileri geliştirmek için gerekli görülmektedir.

Hücre ölüm mekanizmaları geleneksel olarak enerji gerektiren programlı hücre ölüm mekanizmaları ve enerji gerektirmeyen nekrotik hücre ölüm mekanizmaları şeklinde ikiye ayrılır.<sup>6</sup> Programlı hücre ölümleri arasında apoptoz, nekroptoz, piroptoz ve otofajiye bağlı hücre ölümü sayılabilir.<sup>7-9</sup> Ferroptoz da programlanmış hücre ölümünün demir (Fe)'e bağımlı bir formu olarak bilinmektedir. Küçük moleküller veya glutatyon (GSH) biyosentezini veya GSH'a bağımlı antioksidan enzim glutatyon peroksidaz 4'ü (GPX4) inhibe eden koşullar tarafından tetiklenebilen bir hücre ölüm şekli olan ferroptoz, lipid reaktif oksijen türlerinin (L-ROS'un) Fe'ye bağlı birikimi ve plazma zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin tükenmesi ile karakterizedir.<sup>10-12</sup> Ferroptoz geçiren hücrelerde mitokondri hacminin azalması, membran yoğunluğunun artması ve kristallerin azalması veya kaybolması gibi bazı morfolojik değişiklikler gözlemlenebilir ve bu morfolojik değişiklikler ferroptozu diğer hücre ölüm formlarından ayırmaya yardımcı olur.<sup>13,14</sup>

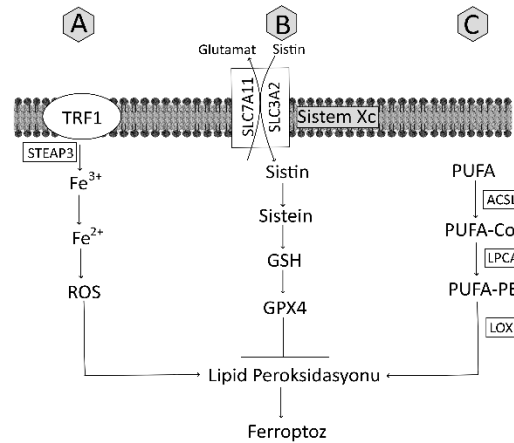
Son zamanlarda ferroptozun, lipid peroksidasyonu ve inflamatuvar aktivasyonun patolojik süreçlerinde yer

almasına bağlı olarak DM'nin ilerlemesinde ve bununla ilgili komplikasyonların ortaya çıkmasında rol oynadığına ilişkin bulgular elde edilmeye başlanmıştır.<sup>15,16</sup>

Bu derlemede ferroptozun altında yatan mekanizmaları, ferroptoz ile DM ve komplikasyonları olan DBH, DR, DKP, diyabetik osteoporoz (DOP), diyabetle ilişkili bilişsel işlev bozukluğu ve diyabet kaynaklı erektil disfonksiyon (ED) arasındaki ilişkilerin gözden geçirilmesi ve bu yolla, DM ve komplikasyonlarının tedavisi için yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi ve yeni teknolojiler ile ilaçların geliştirilmesi çalışmalarına ışık tutulması amaçlanmıştır.

## FERROPTOZUN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, ferroptozun Fe, amino asit ve lipid metabolizmalarına ait yollar dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar tarafından tetiklenebileceği ve düzenlenebileceği rapor edilmiştir (Şekil 1).



**Şekil 1.** Ferroptoz mekanizmaları. Demir (Fe) metabolizması (A), amino asit Metabolizması (B) ve lipid metabolizması (C). ACSL4 asil-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4; GSH glutatyon; GPX4 glutatyon peroksidaz 4; LOX lipoksijenaz; LPCAT3 lizofosfatidilkolin asiltransferaz 3; PUFA serbest çoklu doymamış yağ asidi; PUFA-CoA: Koenzim-A ile aktive olan çoklu doymamış yağ asitleri; PUFA-PE çoklu doymamış yağ asidi içeren fosfolipitler; ROS reaktif oksijen türleri; STEAP3 prostatın altı-transmembran epitelyal antijeni 3; TRF1 transferrin reseptörü 1

### Demir (Fe) Metabolizması

Fe tüm canlı organizmalarda çeşitli biyolojik reaksiyonlar için kritik öneme sahip bir eser elementtir. Fe oksijeni taşımak için hemoglobin oluşumunda rol oynar ve mitokondriyal solunum sırasında elektron transferi yoluyla enerji üretir. Bunlara ek olarak, gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve DNA onarımı gibi metabolik süreçlerde de Fe'nin rolü vardır.<sup>17,18</sup>

Vücudtaki Fe metabolizması Fe'nin emilmesi ve depolanması şeklinde iki aşamadan oluşur. Ayrıca dışarıdan gelen besinler de vücudun Fe kaybını

destekler. Fe esas olarak hem olmayan Fe<sup>3+</sup> (ferrik) ve hemli Fe<sup>2+</sup> (ferröz) formunda bulunur. Fe<sup>3+</sup>, duodenal sitokrom B redüktaz yoluyla Fe<sup>2+</sup> formuna indirgenebilir, daha sonra iki divalan metal taşıyıcı (DMT1) yoluyla bağırsak epitel hücrelerine (BEH'e) aktarılabilir. Fe<sup>2+</sup>, hem oksijenaz 1(HO-1) tarafından doğrudan katabolize edilebilir ve BEH'de emilebilir. Ferroportin (FPN), Fe<sup>2+</sup>'yi BEH'in bazolateral membranında taşır.<sup>19-21</sup>

Fe<sup>2+</sup> seruloplazmin veya hephaestin tarafından Fe<sup>3+</sup>'ya oksitlenir ve daha sonra Fe<sup>3+</sup> hücre zarı üzerindeki transferrin (TF) ile birleşerek TF-Fe<sup>3+</sup> bileşiğini oluşturur. Kanda dolaşan TF-Fe<sup>3+</sup> daha sonra membran proteini transferrin reseptörü 1 (TFR1) aracılığı ile hücreye girer.<sup>22</sup> Fe<sup>3+</sup>, STEAP3 (prostatin altı-transmembran epitelyal antijeni 3) metalloredüktaz tarafından çekirdekte Fe<sup>2+</sup>'ya indirgenir ve DMT1 tarafından sitoplazmadaki kararsız Fe havuzuna ve ferritine taşınır.<sup>11,23</sup> Yakalanan Fe ferritin içinde depolanabilir veya hücrel toksisiteyi önlemek amacıyla kararsız Fe havuzunu düşük bir seviyede tutmak için FPN tarafından taşınabilir. FPN, Fe<sup>2+</sup>'yi Fe<sup>3+</sup>'ya oksitleyen çözünen taşıyıcı aile 40 üyesi 1 (SLC40A1)'in aracılık ettiği bir Fe çıkış pompasıdır.<sup>14,24</sup>

Fe girişi, depolanması ve çıkışı arasındaki dengesizlik, Fe homeostazisinin bozulmasına ve aşırı Fe yüklenmesine neden olabilir. Hücrelerdeki aşırı Fe, Fenton reaksiyonu yoluyla daha güçlü oksidatif kapasiteye sahip hidroksil radikalleri üretmek için hidrojen peroksit ile reaksiyona girebilir, bu yolla hücre içi ROS seviyesini artırır ve ferroptozu tetikleyen lipid peroksidasyonunu teşvik eder.<sup>25,26</sup>

### Amino Asit Metabolizması

Güncel çalışmalar amino asit metabolik yolunun düzenlenmesiyle ilgili olarak sistem Xc- (bir sistin/glutamat antiporter sistemi) ve GPX4'e odaklanmaktadır.

Sistem Xc- hücrede önemli bir antioksidan işlevi görür. Sistem Xc- iki temel alt birimden (SLC7A11 ve SLC3A2) oluşan fosfolipit çift katmanlarında yaygın olarak dağılmış bir amino asit antiporteridir. Plazma membranı boyunca ekstraselüler sistin ve hücre içi glutamatın değişimini sağlar.<sup>12</sup> Hücre içine alınan sistin, hücrelerde GSH sentezinde rol oynayan sisteine indirgenir. GSH; glutamat, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptit bileşiğidir ve vücudun hemen hemen her hücresinde bulunur.<sup>27,28</sup> GSH, glutatyon peroksidazların (GPX'ler) etkisi altında ROS ve reaktif nitrojeni azaltır. Sistem Xc- aktivitesinin küçük moleküller (örn. erastin) tarafından inhibe edilmesi, sistin emilimini inhibe ederek GSH seviyesinde bir düşüşe neden olur, bu da GPX aktivitesinde ve hücre antioksidan kapasitesinde azalmaya, L-ROS birikimine

ve sonuçta oksidatif hasara ve ferroptotik hücre ölümüne yol açar.<sup>29,30</sup>

GPX ailesinin birçok üyesi arasından GPX4, ferroptoz oluşumunda önemli bir rol oynar ve esas olarak lipid peroksit oluşumunu inhibe ederek ferroptoz oluşumunun ana düzenleyicisi olarak iş görür. GPX4, GSH'yi oksitlenmiş glutatyona (GSSG) dönüştürür ve sitotoksik lipid peroksitleri (L-OOH) ilgili alkollere (L-OH) indirger. GPX4 aktivitesinin inhibisyonu, ferroptozun bir belirtici olan lipid peroksitlerin birikmesine yol açabilir. Yapılan araştırmalarda GPX4 ekspresyonu azalan hücrelerin ferroptozu daha duyarlı olduğu, GPX4 ekspresyonu artan hücrelerin ise ferroptozu engellediği rapor edilmiştir. RSL3 (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) ve FIN56 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>) gibi ferroptoz indükleyicileri, doğrudan GPX4 aktivitesini inhibe eder ve böylece hücrelerin antioksidan kapasitesini azaltır ve ROS biriktirerek ferroptozu yol açar.<sup>31,32</sup>

### Lipit Metabolizması

Lipit metabolizması ferroptoz ile yakından ilişkili olup bozulmuş lipit metabolizması ferroptozu tetikleyebilir.<sup>33</sup> Lipit peroksidasyonu hem serbest çoklu doymamış yağ asitlerinde (PUFA'lar) hem de fosfatidiletanolaminler (PE'ler) gibi PUFA içeren membran fosfolipitlerinde (PUFA-PE'ler) meydana gelebilir. PUFA'ları içeren membran fosfolipit ailesi, en yaygın olarak ferroptozu neden olan lipit ailesidir.<sup>34,35</sup> Plazma membranlarında, PUFA-PE'lerin sentezi ve yeniden şekillenmesi için asil-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4 (ACSL4) ve lizofosfatidilkolin asiltransferaz 3 (LPCAT3) enzimleri gereklidir. Bu nedenle, ACSL4 ve LPCAT3 ekspresyonunun azaltılması ya da devre dışı bırakılması, hücrelerdeki lipit peroksit substratlarının birikimini azaltır ve böylece ferroptozun ilerlemesini engeller. Lipoksijenazlar (LOX'lar) da ferroptozun temel düzenleyicileri olabilir. PUFA-PE, LOX katalizi altında daha fazla oksidatif rol oynayabilir ve sonunda hücrelerde ferroptozu indükleyebilir.<sup>36,37</sup> ACSL4, yağ asidi oksidasyonu ve lipit biyosentezi için araşidonik asit (AA) ve adrenik asit (AdA) gibi uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin aktivasyonunu destekler.<sup>38</sup> Golej ve ark. ACSL4'ün fosfolipit metabolizması yoluyla PUFA-CoA oluşumunu katalize ederek ferroptozu aracılık edebileceğini rapor etmişlerdir.<sup>39</sup>

### FERROPTOZUN DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Birçok çalışma, ferroptozun diyabet komplikasyonlarının gelişimi ve ilerlemesinde rol oynadığını göstermiştir.<sup>40,41</sup> Diyabetli hastaların pankreasında, özellikle adacıklardaki beta hücrelerinde aşırı Fe birikimi olduğu bulunmuştur.<sup>42,43</sup> Altamura ve ark. Fe seviyesindeki artışın metabolik sendrom ve T2DM ile ilişkili semptomların kötüleşmesine neden

olabileceğini göstermiştir.<sup>44</sup> Sun ve ark.'nın çalışmasında ise yetişkin bireylerde yüksek plazma ferritin düzeyi ile T2DM geliştirme riski arasında bir korelasyon olduğu vurgulanmıştır.<sup>45</sup> Ayrıca ferroptozun inflamasyonu tetiklediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>46,47</sup> İnflamasyon diyabet patogenezinde de rol oynamaktadır.<sup>48</sup> Ferroptozun inhibe edilmesi ve inflamasyonun azaltılmasıyla diyabet komplikasyonlarının ilerlemesinin yavaşlatılabileceği öne sürülmektedir.<sup>49</sup>

### Ferroptoz ve Diyabetik Böbrek Hastalığı (DBH)

DBH, dünya çapında böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir ve diyabetli hastalarda mortalitenin en güçlü belirleyicisidir.<sup>50</sup> Diyabetli yetişkinlerin yaklaşık 3'te 1'inde böbrek hastalığı bulunmaktadır.<sup>51</sup> Yapılan bir çalışmada, DBH olan hastaların böbrek biyopsi örneklerinde GPX4 ve SLC7A11 ekspresyon seviyelerinin diyabetli olmayan sağlıklı bireylere göre azaldığı saptanmıştır ve DBH durumunda tübüler epitel hücrelerinin ferroptozu kanıtlanmıştır. Ayrıca DBH olan farelere empagliflozin uygulamasının renal tübül vakuolasyonunu ve interstisyel fibrozisi etkin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. DBH olan farelerde kontrol grubuna kıyasla, Fe içeriği, TFR1, malondialdehit (MDA) ve ACSL4 ekspresyonlarında artış ve GSH, GPX4 ve SLC7A11 ekspresyonlarında ise azalma olduğu rapor edilmiş ve hücre deneyleri ile de bu sonuçlar desteklenmiştir. Bulgular, empagliflozinin diyabetik farelerde renal tübüler ferroptoz gelişimini önlemek için 5'-adenozin monofosfat (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz/ Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (AMPK/NRF2) yolunun aktivasyonunu kullandığını göstermektedir.<sup>52</sup>

Ferroptozun DBH gelişimindeki rolünün gösterildiği güncel bir çalışmada ise streptozotosin (STZ) ile oluşturulan diyabetik farelere bir sodyum-glukoz eş taşıyıcısı 2 (SGLT2) inhibitörü olan dapagliflozin (DAPA) uygulamasının renal fibröz iyileştirdiği ve ferroptozu inhibe ettiği rapor edilmiştir. Ayrıca DAPA'nın yüksek glikoza maruz bırakılan HK-2 insan böbrek proksimal hücrelerinde yüksek glikoza bağlı olarak oluşan ferroptozu ve oksidatif stresi azaltarak hücre düzeyde etki ettiği ve böylece ROS ve Fe birikimi seviyelerini azaltırken antioksidan belirteçlerin ekspresyonunu artırdığı da gösterilmiştir. Moleküler yerleştirme (docking) ve ağ farmakolojisi analizleri DAPA'nın anti-fibrotik ve anti-ferroptotik etkilerinin nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (NRF2) ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β) sinyal yolları ile etkileşimi sonucu ortaya çıktığını göstermiştir.<sup>53</sup>

Hücrel strese yanıt olarak indüklenen bir sitoprotektif enzim olan HO-1'in ferroptotik hücre ölümünü düzenlemede rolü olduğu gösterilmiştir.<sup>54,55</sup> Jin ve Chen umbelliferon tedavisinin db/db farelerinin

renal patolojik hasarını ve ROS seviyesini önemli ölçüde düzenleyebileceğini göstermişlerdir. Ayrıca, ACSL4 ekspresyonunun azaldığını ve GPX4, NRF2 ve HO-1 ekspresyonunun ise arttığını rapor etmişlerdir. Umbelliferonun NRF2/HO-1 yolağını aktive ederek ferroptozu azaltabileceği ve DBH üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür.<sup>56</sup> Benzer şekilde Adedoyin ve ark. renal proksimal tübül hücrelerinde yaptıkları çalışmalarında HO-1'in bu hücrelerde antiferroptotik bir öneme sahip olduğunu vurgulamışlardır.<sup>55</sup> Bu çalışmalara göre HO-1, DBH'ye bağlı ferroptozun iyileştirilmesinde potansiyel bir hedef olabilir; ancak spesifik mekanizmaların daha fazla araştırılması gerekmektedir.

### Ferroptoz ve Diyabetik Retinopati (DR)

Diyabetin en önemli göz komplikasyonu olan DR tüm dünyada körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. Bu nedenle de zamanında önlenmesi ve tedavisi büyük önem taşımaktadır.<sup>57,58</sup> Wang ve ark. DR'li sıçan modeli üzerine uyguladıkları resveratrol (RSV) tedavisinin Fe2+, MDA ve prostaglandin-endoperoksit sentaz 2 (PTGS2)'yi azaltarak ve DM sıçanlarının retinasında GSH, NRF2 ve GPX4'ü artırarak ferroptozu tersine çevirdiğini gösterdi. Aynı çalışmadaki *in vitro* sonuçlara göre de yüksek glikoza kültürlenmiş retinal müller hücre soyuna RSV uygulamasının MDA ve PTGS2'yi azalttığı ve hücre canlılığını, GSH, NRF2 ve GPX4'ü artırdığı ve böylece ferroptozu inhibe ettiği bildirilmiştir.<sup>59</sup>

Ayrıca, DR modeli oluşturulan kemirgenlerin retina dokusunda oksidatif stres düzeyinin arttığı, GPX4 ekspresyonunun ve GSH/GSSG oranının azaldığı, belirgin retina dokusu hasarı olduğu ve ferroptoz inhibitörü olan Fer-1'in bu durumu baskıladığı belirlendi. *In vitro* deneyler de bu sonuçları doğrulamaktadır.<sup>60-62</sup> Bir biyoinformatik analiz çalışmasında, HO-1 ve PTGS2 hub genlerinin DR'nin ferroptoz sürecinde yer alan merkez genler olduğu rapor edilmiştir.<sup>63</sup>

### Ferroptoz ve Diyabetik Kardiyomiyopati (DKP)

DKP, diyabetin yaygın kardiyovasküler komplikasyonlarından ve diyabetik hastalarda önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Diyabetli bireylerde ölümlerin yaklaşık %80'i kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklandığı öne sürülmüştür.<sup>64,65</sup> *In vivo* ve *ex vivo* DKP modeli üzerine yapılan bir çalışmada, DKP'nin önemli bir patojenik faktörü olan ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler), PTGS2 ve lipid peroksit seviyelerinin arttığı, bunun aksine ferritin ve SLC7A11 seviyelerinin azaldığı gösterilmiş ve bu sonuçlara dayanarak ferroptozun DKP patogenezinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Sülfurafan uygulamasının ise AMPK aracılı NRF2 aktivasyonu yoluyla ferroptozu önlediği rapor edilmiştir.<sup>41</sup> Benzer olarak Du ve ark.'nın DKP modeli oluşturdukları

fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında; DKP farelerinde, toplam Fe ve Fe<sup>2+</sup> içeriğinin, TFR1 ve ferritin ağır zincirinin (FTN-H) ifadesinin önemli ölçüde arttığı buna karşılık GSH içeriği, FPN ve sistin-glutamat antiporterleri (xCT) ifadesinin ise normal farelere kıyasla önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir.<sup>66</sup> Araştırmacılar canagliflozin tedavisinin DKP'de kardiyak Fe homeostazını dengeleyerek ve sistem Xc-/GSH/GPX4'ü destekleyerek ferroptozu inhibe ettiğini öne sürmüşlerdir.<sup>66</sup> Wei ve ark.'nın diyabetik tavşan modeli ve H9C2 sıçan kardiyomiyoblast hücrelerine kurkumin uygulamasıyla yaptıkları çalışmalarında, kurkuminin NRF2'nin nükleer transferini, GPX4 ve HO-1 ekspresyonunu artırabildiğini, glikoz kaynaklı miyokardiyal hücre hasarını azaltabildiğini ve ferroptoz indükleyici erastin tarafından meydana getirilen miyokardiyal hücre hasarını tersine çevirebildiğini göstermişlerdir.<sup>67</sup>

### Ferroptoz ve Diyabetik Osteoporoz (DOP)

DM kemik metabolizmasını etkiler ve osteoporozu yol açar. DOP, diyabetin önemli bir komplikasyonu olarak giderek daha fazla tanınmakta ancak patogenetik mekanizmaları hala tam olarak bilinmemektedir.<sup>68,69</sup> DOP geleneksel menopozal osteoporozla karşılaştırıldığında, diyabette görülen uzun süreli yüksek glikoz mikroçevresi hastaların kırık ve osteonekroz riskini artırmaktadır.<sup>70</sup> DOP'lu fareler ve IDG-SW3 fare osteosit hücre hattı üzerine yapılan bir çalışmada, NRF2:c-JUN heterodimerinin diyabetik mikroçevrede HO-1 transkripsiyonunu arttırdığı gözlenmiştir ve böylece ferroptozun hem *in vitro* hem de *in vivo* anormal HO-1 aktivasyonu yoluyla osteosit ölümüne neden olduğu ve DOP'un patogenezinde rolü olduğu kanıtlanmıştır.<sup>71</sup> Jin ve ark. tarafından T2DM farelerde oluşturulan osteoporoz modeline ve yüksek glikoz ortamında kültürlen kemik iliği mezenkimal kök hücrelerine K2 vitamininin uygulandığı bir çalışmada, K2 vitamininin yüksek glikoz kaynaklı kemik kaybını ve ferroptozu inhibe ettiği gösterilmiştir. K2 vitamininin AMPK/SIRT1 sinyal yolağının aktivasyonu yoluyla ferroptozu inhibe ederek T2DM farelerde oluşturulan osteoporozu iyileştirebileceği öne sürülmüştür.<sup>70</sup> Farklı bir çalışmada, Wistar sıçan femurundan elde edilen endotel hücrelerine (THVEC) uygulanan yüksek glikozun neden olduğu LOX-1 gen ekspresyonundaki, Fe<sup>2+</sup> konsantrasyonundaki ve ROS/lipit peroksidasyonundaki artışın, mitokondriyal membran potansiyelindeki ve GSH seviyesindeki düşüşün ferroptozu indüklediğinin bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca LOX-1'in aşağı regülasyonunun, hipoksi ile indüklenebilen faktör 1-alfa (HIF-1α)/SLC7A11 yoluyla THVEC'lerde yüksek glikoz kaynaklı ferroptozu hafiflettiği rapor edilmiştir.<sup>72</sup> Wang ve ark. Fe iyonlarını depolayan ve hücrelerin mitokondrilerindeki toksik Fe iyonlarını yakalayan bir protein olan mitokondriyal ferritin (FtMt'nin) aşırı Fe iyonlarının neden olduğu oksidatif stresi azaltarak

osteoblastlarda ferroptoz oluşumunu engellediğini ve FtMt eksikliğinin mitokondriyal otofaji yoluyla T2DM osteoporoz osteoblastlarının ferroptozuna katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>73</sup>

### Ferroptoz ve Diğer Diyabet Komplikasyonları

Bilişsel işlev bozukluğu, anormal beyin yapısı ve işlevine dair kanıtlarla desteklenerek diyabetin bir komplikasyonu ve komorbiditesi olarak giderek daha fazla tanınmaktadır.<sup>74</sup> T2DM'li hastaların sağlıklı bireylerle kıyaslandığı klinik bir çalışmada, T2DM'li bireylerin plazma Fe<sup>2+</sup> ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) seviyelerinin arttığı ve bu durumun deneklerdeki bilişsel yetenekle negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir.<sup>75</sup> Bu çalışmadaki hayvan deney sonuçlarına göre, T2DM modeli oluşturulan farelerin hipokampusunda ve hipokampal nöronlarında ferroptozun varlığı gösterildi. Caveolin-1 ve Fer-1'in nöronal ferroptozu inhibe ettiği ve bilişsel işlev bozukluğunun gelişimini geciktirdiği belirlendi. Caveolin-1'in, mitokondriyal homeostaziyi düzenleyerek nöronal ferroptozu azaltabileceği ve diyabete bağlı bilişsel işlev bozukluğunu hafifletebileceği bildirildi.

Son çalışmalarda da benzer sonuçlara rastlandı. Wang ve ark. diyabetik farelere uygulanan artemisin tedavisinin diyabetik bilişsel bozuklukları tersine çevirdiğini, ROS, MDA ve Fe<sup>2+</sup> konsantrasyonlarını düşürürken fosforile edilmiş NRF2 (p-NRF2), HO-1, GPX4 ve GSH seviyelerini artırdığını gösterdiler. Böylece artemisin tedavisinin hipokampal CA1 bölgesindeki nöronal kaybı ve ferroptozu hafiflettiğini öne sürdüler.<sup>76</sup> Diğer bir çalışmada, BV2 fare mikroglia hücrelerinin ve HMC3 insan mikroglia hücrelerinin yüksek glikoz maruz bırakılarak *in vitro* model ve C57BL/6J farelerini yüksek yağlı diyet (HFD) + STZ ile indükleyerek *in vivo* diyabet modeli oluşturulmuştur. Her iki modelde de miyeloid hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptör 1 (TREM1)'in endoplazmik retikulum stresi (ERS)'nin protein kinaz-R benzeri ER kinaz (PERK) yoluyla T2DM ile ilişkili mikroglial Fe birikimini etkili bir şekilde kötüleştirdiği, bunun da antioksidan inaktivasyonuna ve lipid peroksidasyonuna yol açarak ROS'u arttırdığı ve böylece mikroglial ferroptozu açtığı gösterilmiştir. Bir TREM1 spesifik inhibitörü olan LP17'nin TREM1'i inhibe ederek, T2DM ile ilişkili mikroglial ferroptozu iyileştirdiği öne sürülmüştür.<sup>77</sup>

Bir diğer DM komplikasyonu olan ED, DM'li erkeklerde en önemli cinsel işlev bozukluğu olarak kabul edilmiştir. ED'nin yaygınlığı, DM'li erkeklerde DM'siz erkeklere göre yaklaşık 3,5 kat daha yüksektir.<sup>78</sup> Xu ve ark.'nın diyabete bağlı ED sıçan modeli ile yaptıkları bir çalışmada, diyabete bağlı ED grubunda erektil fonksiyon ve GPX4 ekspresyonunun diyabetik olmayan deneklere göre azaldığını, ACSL4

ve Fe seviyelerinin ise arttığını bulmuşlardır. Araştırmacılar uyguladıkları GPX4'ün, ferroptozu azaltarak diyabete bağlı ED üzerinde koruyucu etkiler sağlayabileceğini rapor etmişlerdir.<sup>79</sup>

## SONUÇ

Diyabet tüm dünyada giderek daha da artan, ciddi klinik sonuçları olan kronik bir glikoz metabolizması bozukluğudur. Diyabet ve komplikasyonları önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve sağlık bakım maliyetlerine önemli ölçüde katkıda bulunur. Diyabet ve komplikasyonları ile ilgili patolojik değişikliklerin ve moleküler mekanizmaların tam olarak anlaşılması, hastalığın önlenmesi ve kontrol stratejilerinin geliştirilmesi için çok önemlidir. Oksidatif stresin ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde rol oynayan ferroptozun DM ve komplikasyonlarındaki rolü gün geçtikçe daha da anlaşılır hale gelmektedir. Çalışmalar ferroptozu hedeflemenin diyabet ve bununla ilişkili komplikasyonlar için etkili tedavi stratejisi olabileceğini göstermektedir ancak altta yatan mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır.

Sonuç olarak, ferroptozla ilişkili faktörlerin izlenmesi ve kontrolü, diyabet hastalığının erken teşhisi ve tedavisinde umut verici olabilir. Ancak, uygun tanı ve tedavi hedeflerini belirlemek için ferroptoz ve diyabet hastalığındaki rolü hakkında daha ileri klinik öncesi ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. İleri araştırmalar ortaya çıktıkça, hücrel ferroptozun inhibisyon mekanizmaları, diyabet ve bununla ilişkili komplikasyonlar için potansiyel hedefler ve etkili tedavi stratejileri haline gelebilir.

## Yazar Katkıları

Çalışma fikri/tasarımı: ZMCY, AA

Veri toplama: ZMCY, AA

Veri analizi ve yorumlama: ZMCY, AA

Literatür tarama: ZMCY, AA

Eleştirel inceleme: ZMCY, AA

Son onay ve sorumluluk: ZMCY

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):8-16.
2. Xu L, Li Y, Dai Y, Peng J. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology and mechanisms. *Pharmaceutical Research*. 2018;130:451-65.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes

prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022;183:109119.

4. The IDF Diabetes Atlas (2021) reports. <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>, Erişim tarihi: 02.06.2024.
5. Zheng S, Huang K, Tong T. Efficacy and mechanisms of oleuropein in mitigating diabetes and diabetes complications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2021;69(22):6145-55.
6. Denton D, Kumar S. Autophagy-dependent cell death. *Cell Death & Differentiation*. 2019;26(4):605-16.
7. Mou Y, Wang J, Wu J, He D, Zhang C, Duan C, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12(1):34.
8. Tong X, Tang R, Xiao M, Xu J, Wang W, Zhang B, et al. Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022;15(1):174.
9. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18(5):1106-21.
10. Lei G, Mao C, Yan Y, Zhuang L, Gan B. Ferroptosis, radiotherapy, and combination therapeutic strategies. *Protein & Cell*. 2021;12(11):836-57.
11. Zhou RP, Chen Y, Wei X, Yu B, Xiong ZG, Lu C, et al. Novel insights into ferroptosis: Implications for age-related diseases. *Theranostics*. 2020;10(26):11976-97.
12. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060-72.
13. Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death & Disease*. 2020; 11:88.
14. Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Research*. 2021;31(2):107-25.
15. Zhang W, Liu Y, Zhou J, Qiu T, Xie H, Pu Z. Chicoric acid advanced PAQR3 ubiquitination to ameliorate ferroptosis in diabetes nephropathy through the relieving of the interaction between PAQR3 and P110α pathway. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2024;46(1):2326021.
16. Zhou D, Liang Q, Ge X, Xu J. Allogeneic platelet-rich plasma inhibits ferroptosis in promoting wound repair of type 2 diabetic ulcers. *Free Radical Biology and Medicine*. 2024;215:37-47.
17. Morales M, Xue X. Targeting iron metabolism in cancer therapy. *Theranostics*. 2021;11: 8412-29.
18. Tang D, Kroemer G. Ferroptosis. *Current Biology*. 2020;30:1292-7.
19. Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2009;25(2):129-35.
20. Facchinetti MM. Heme-oxygenase-1. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020;32(17):1239-42.
21. Waza AA. A review on heme oxygenase-1 induction: is it a necessary evil. *Inflammation Research*. 2018;67(7):579-88.
22. Chen H, Attieh ZK, Su T, Syed BA, Gao H, Alaeddine RM, et al. Hephastin is a ferroxidase that

- maintains partial activity in sex-linked anemia mice. *Blood*. 2004;103(10):3933-9.
23. Yan HF, Zou T, Tuo QZ, Xu S, Li H, Belaidi AA, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6:49.
24. Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death & Differentiation*. 2016; 23:369-79.
25. Zeng B, Zhang P, Zheng M, Xiao N, Han J, Wang C, et al. Detection and identification of the oxidizing species generated from the physiologically important Fenton-like reaction of iron(II)-citrate with hydrogen peroxide. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2019;668:39-45.
26. Wang H, Liu C, Zhao Y, Gao G. Mitochondria regulation in ferroptosis. *European Journal of Cell Biology*. 2020;99(1):151058.
27. Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999;27(9-10):916-21.
28. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Molecular Aspects of Medicine*. 2009;30(1-2):1-12.
29. Wang L, Liu Y, Du T, Yang H, Lei L, Guo M, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc. *Cell Death & Differentiation*. 2020;27(2):662-75.
30. Jiang L, Hickman JH, Wang SJ, Gu W. Dynamic roles of p53-mediated metabolic activities in ROS-induced stress responses. *Cell Cycle*. 2015;14(18):2881-5.
31. Sun Y, Berleth N, Wu W, Schlütermann D, Deitersen J, Stuhldreier F. et al. Fin56-induced ferroptosis is supported by autophagy-mediated GPX4 degradation and functions synergistically with mTOR inhibition to kill bladder cancer cells. *Cell Death & Disease*. 2021;12(11):1028.
32. Dächert J, Schoeneberger H, Rohde K, Fulda S. RSL3 and Erastin differentially regulate redox signaling to promote Smac mimetic-induced cell death. *Oncotarget*. 2016;7(39):63779-92.
33. Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling. *Molecular Cell*. 2022;82(12):2215-27.
34. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:5080843.
35. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017;171(2):273-85.
36. Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nature Chemical Biology*. 2017;13:81-90.
37. Dixon SJ, Winter GE, Musavi LS, Lee ED, Snijder B, Rebsamen M, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death. *ACS Chemical Biology*. 2015;10(7):1604-9.
38. Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nature Chemical Biology*. 2017;13(1):91-8.
39. Golej DL, Askari B, Kramer F, Barnhart S, Vivekanandan-Giri A, Pennathur S, et al. Long-chain acyl-CoA synthetase 4 modulates prostaglandin E<sub>2</sub> release from human arterial smooth muscle cells. *Journal of Lipid Research*. 2011;52(4):782-93.
40. Li D, Jiang C, Mei G, Zhao Y, Chen L, Liu J, et al. Quercetin alleviates ferroptosis of pancreatic  $\beta$  cells in type 2 diabetes. *Nutrients*. 2020;12(10):2954.
41. Wang X, Chen X, Zhou W, Men H, Bao T, Sun Y, et al. Ferroptosis is essential for diabetic cardiomyopathy and is prevented by sulforaphane via AMPK/NRF2 pathways. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2022;12(2):708-22.
42. Coffey R, Knutson MD. The plasma membrane metal-ion transporter ZIP14 contributes to nontransferrin-bound iron uptake by human beta-cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2017;312:169-75.
43. Kishimoto M, Endo H, Hagiwara S, Miwa A, Noda M. Immunohistochemical findings in the pancreatic islets of a patient with transfusional iron overload and diabetes: case report. *Journal of Medical Investigation*. 2010;57:345-9.
44. Altamura S, Müdder K, Schlotterer A, Fleming T, Heidenreich E, Qiu R, et al. Iron aggravates hepatic insulin resistance in the absence of inflammation in a novel db/db mouse model with iron overload. *Molecular Metabolism*. 2021;51:101235.
45. Sun L, Zong G, Pan A, Ye X, Li H, Yu Z, et al. Elevated plasma ferritin is associated with increased incidence of type 2 diabetes in middle-aged and elderly Chinese adults. *Journal of Nutrition*. 2013;143(9):1459-65.
46. Mu M, Huang CX, Qu C, Li PL, Wu XN, Yao W, et al. Targeting ferroptosis-elicited inflammation suppresses hepatocellular carcinoma metastasis and enhances sorafenib efficacy. *Cancer Research*. 2024;84(6):841-54.
47. Wang Y, Wan R, Peng W, Zhao X, Bai W, Hu C. Quercetin alleviates ferroptosis accompanied by reducing M1 macrophage polarization during neutrophilic airway inflammation. *European Journal of Pharmacology*. 2023;938:175407.
48. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(2):98-107.
49. Wu S, Zhu J, Wu G, Hu Z, Ying P, Bao Z, et al. 6-Gingerol alleviates ferroptosis and inflammation of diabetic cardiomyopathy via the Nrf2/HO-1 pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022:3027514.
50. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(6):2333-40.
51. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/diabetic-kidney-disease>. Erişim tarihi: 02.08.2024.
52. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;1830(5):3143-53.
53. Zhang Z, Li L, Dai Y, Lian Y, Song H, Dai X, et al. Dapagliflozin inhibits ferroptosis and ameliorates renal fibrosis in diabetic C57BL/6J mice. *Scientific Reports*. 2025;15(1):7117.

54. Hu Q, Zuo T, Deng L, Chen S, Yu W, Liu S, et al.  $\beta$ -Caryophyllene suppresses ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion via activation of the NRF2/HO-1 signaling pathway in MCAO/R rats. *Phytomedicine*. 2022;102:154112.
55. Adedoyin O, Boddu R, Traylor A, Lever JM, Bolisetty S, George JF, et al. Heme oxygenase-1 mitigates ferroptosis in renal proximal tubule cells. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2018;314(5):702-14.
56. Jin T, Chen C. Umbelliferone delays the progression of diabetic nephropathy by inhibiting ferroptosis through activation of the Nrf-2/HO-1 pathway. *Food and Chemical Toxicology*. 2022;163:112892.
57. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023;13:1077669.
58. Kour V, Swain J, Singh J, Singh H, Kour H. A review on diabetic retinopathy. *Current Diabetes Reviews*. 2024;20(6):e201023222418.
59. Wang Y, Song SY, Song Y, Wang Y, Wan ZW, Sun P, et al. Resveratrol protects müller cells against ferroptosis in the early stage of diabetic retinopathy by regulating the Nrf2/GPx4/PTGS2 pathway. *Molecular Neurobiology*. 2025;62(3):3412.
60. Zhan D, Zhao J, Shi Q, Lou J, Wang W. 25-hydroxyvitamin D3 inhibits oxidative stress and ferroptosis in retinal microvascular endothelial cells induced by high glucose through down-regulation of miR-93. *BMC Ophthalmology*. 2023;23(1):22.
61. Liu Q, Liu CQ, Yi WZ, Ouyang PW, Yang BF, Liu Q, et al. Ferroptosis contributes to microvascular dysfunction in diabetic retinopathy. *American Journal of Pathology*. 2024;194(6):1078-89.
62. Li S, Lu S, Wang L, Liu S, Zhang L, Du J, et al. Effects of amygdalin on ferroptosis and oxidative stress in diabetic retinopathy progression via the NRF2/ARE signaling pathway. *Experimental Eye Research*. 2023;234:109569.
63. Huang Y, Peng J, Liang Q. Identification of key ferroptosis genes in diabetic retinopathy based on bioinformatics analysis. *PLoS One*. 2023;18(1):e0280548.
64. Peng C, Zhang Y, Lang X, Zhang Y. Role of mitochondrial metabolic disorder and immune infiltration in diabetic cardiomyopathy: new insights from bioinformatics analysis. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):66.
65. Zhan J, Chen C, Wang DW, Li H. Hyperglycemic memory in diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Medicine*. 2022;16(1):25-38.
66. Du S, Shi H, Xiong L, Wang P, Shi Y. Canagliflozin mitigates ferroptosis and improves myocardial oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022;13:1011669.
67. Wei Z, Shaohuan Q, Pinfang K, Chao S. Curcumin attenuates ferroptosis-induced myocardial injury in diabetic cardiomyopathy through the Nrf2 pathway. *Cardiovascular Therapeutics*. 2022;2022:3159717.
68. Liu X, Koyama T. D-pinitol improved glucose metabolism and inhibited bone loss in mice with diabetic osteoporosis. *Molecules*. 2023;28(9):3870.
69. An Y, Zhang H, Wang C, Jiao F, Xu H, Wang X, et al. Activation of ROS/MAPKs/NF- $\kappa$ B/NLRP3 and inhibition of efferocytosis in osteoclast-mediated diabetic osteoporosis. *FASEB Journal*. 2019;33(11):12515-27.
70. Jin C, Tan K, Yao Z, Lin BH, Zhang DP, Chen WK, et al. A novel anti-osteoporosis mechanism of VK2: interfering with ferroptosis via AMPK/SIRT1 pathway in type 2 diabetic osteoporosis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2023;71(6):2745-61.
71. Yang Y, Lin Y, Wang M, Yuan K, Wang Q, Mu P, et al. Targeting ferroptosis suppresses osteocyte glucolipotoxicity and alleviates diabetic osteoporosis. *Bone Research*. 2022;10(1):26.
72. Zhang H, Chang X, Liu X, Zhang B, Wang R, Wang Y, et al. Silencing of LOX-1 attenuates high glucose-induced ferroptosis in THVECs via the HIF-1 $\alpha$ /SLC7A11 signaling pathway. *Experimental Cell Research*. 2025;446(2):114451.
73. Wang X, Ma H, Sun J, Zheng T, Zhao P, Li H, et al. Mitochondrial ferritin deficiency promotes osteoblastic ferroptosis via mitophagy in type 2 diabetic osteoporosis. *Biological Trace Element Research*. 2022;200(1):298-307.
74. Zhang S, Zhang Y, Wen Z, Yang Y, Bu T, Bu X, et al. Cognitive dysfunction in diabetes: abnormal glucose metabolic regulation in the brain. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023;14:1192602.
75. Tang W, Li Y, He S, Jiang T, Wang N, Du M, et al. Caveolin-1 alleviates diabetes-associated cognitive dysfunction through modulating neuronal ferroptosis-mediated mitochondrial homeostasis. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2022;37(13-15):867-86.
76. Wang B, Zhu S, Guo M, Ma RD, Tang YL, Nie YX, et al. Artemisinin ameliorates cognitive decline by inhibiting hippocampal neuronal ferroptosis via Nrf2 activation in T2DM mice. *Molecular Medicine*. 2024;30(1):35.
77. Zhao Y, Guo H, Li Q, Wang N, Yan C, Zhang S, et al. TREM1 induces microglial ferroptosis through the PERK pathway in diabetic-associated cognitive impairment. *Experimental Neurology*. 2025;383:115031.
78. Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M, Rossini G, Zamponi V, Olana S, et al. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2022;38(2):e3494.
79. Xu W, Sun T, Wang J, Wang T, Wang S, Liu J, et al. GPX4 alleviates diabetes mellitus-induced erectile dysfunction by inhibiting ferroptosis. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(10):1896.