

METABOLİK SENDROMDA KUERSETİN:

OKSİDATİF STRES, ENDOPLAZMİK
RETİKULUM STRESİ VE KALSİYUM
HOMEOSTAZİNİN MOLEKÜLER
MEKANİZMALARI

YAZAR:

AYÇA BİLGİNOĞLU TOPCU



BİDGE Yayınları

Metabolik Sendromda Kuersetin: Oksidatif Stres, Endoplazmik Retikulum Stresi ve Kalsiyum Homeostazının Moleküler Mekanizmaları

Yazar: Ayça Bilginoğlu Topcu

ISBN: 978-625-8989-46-5

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 18.05.2026

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara



İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	4
METABOLİK SENDROMUN KLİNİK VE MOLEKÜLER TEMELLERİ	7
OKSİDATİF STRES VE METABOLİK SENDROM	12
KALSİYUM HOMEOSTAZI VE HÜCRESEL SİNYALİZASYON	17
KUERSETİN: KİMYASAL YAPI, KAYNAKLAR VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER	22
KUERSETİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ	26
KUERSETİN VE KALSİYUM HOMEOSTAZININ DÜZENLENMESİ	31
METABOLİK SENDROMDA KUERSETİNİN TERAPÖTİK POTANSİYELİ	34
SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKÇA	42

GİRİŞ

Metabolik sendrom, günümüzde dünya genelinde giderek artan prevalansı nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Abdominal obezite, insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik bozuklukların bir arada bulunmasıyla karakterize olan bu sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok kronik hastalığın gelişim riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Modern yaşam tarzının beraberinde getirdiği fiziksel aktivite yetersizliği, yüksek kalorili beslenme alışkanlıkları ve artan obezite sıklığı, metabolik sendromun küresel ölçekte yaygınlaşmasına katkıda bulunmaktadır (Hamooya ve ark., 2025).

Metabolik sendromun patogenezinde insülin direnci uzun yıllardır merkezi bir mekanizma olarak kabul edilmekle birlikte, son yıllarda yapılan araştırmalar oksidatif stres, kronik inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve hücre içi sinyalizasyon bozukluklarının da hastalığın gelişiminde kritik roller üstlendiğini ortaya koymuştur. Özellikle reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ve antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalması sonucu gelişen oksidatif stres, metabolik sendromun birçok bileşeninin ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde etkili olmaktadır. Oksidatif hasar yalnızca lipitleri, proteinleri ve nükleik asitleri etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda hücresel enerji metabolizmasını ve sinyal iletim mekanizmalarını da bozarak hastalığın şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır (Masenga ve ark., 2023).

Son yıllarda dikkat çeken bir diğer konu ise kalsiyum homeostazının metabolik hastalıklardaki rolüdür. Kalsiyum iyonları, hücre içerisinde evrensel ikinci haberci olarak görev yapmakta ve enerji metabolizması, hormon sekresyonu, kas kontraksiyonu, gen ekspresyonu ve hücre yaşamı gibi birçok temel süreci düzenlemektedir. Metabolik sendrom koşullarında ortaya çıkan

oksidatif stres ve inflamasyon, hücre içi kalsiyum dengesinin bozulmasına neden olmakta; bu durum endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal işlev bozukluğu ve hücrel hasarın ilerlemesine yol açmaktadır. Bu nedenle kalsiyum homeostazının korunması, metabolik sendromun moleküler mekanizmalarının anlaşılmasında ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir (Han ve ark., 2019).

Doğal biyoaktif bileşikler, metabolik sendromun çok yönlü patofizyolojisini hedefleyebilme potansiyelleri nedeniyle giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bu bileşikler arasında yer alan kuersetin, meyve, sebze ve çeşitli bitkisel kaynaklarda yaygın olarak bulunan bir flavonol olup güçlü antioksidan, antiinflamatuvar ve sitoprotektif özellikleriyle dikkat çekmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar, kuersetinin oksidatif stresin azaltılması, inflamatuvar yanıtların baskılanması, mitokondriyal fonksiyonların korunması ve metabolik parametrelerin iyileştirilmesi gibi çok sayıda biyolojik etki gösterebildiğini ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra kuersetinin hücre içi kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan mekanizmaları etkileyebildiğine ilişkin bulgular da giderek artmaktadır (Carrillo-Martinez ve ark., 2024; Guo ve ark., 2024).

Bu kitap, metabolik sendrom ile kuersetin arasındaki ilişkiyi oksidatif stres ve kalsiyum homeostazı ekseninde kapsamlı biçimde değerlendirmeyi amaçlamaktadır. İlk bölümde metabolik sendromun klinik ve moleküler temelleri ele alınmakta, ikinci bölümde oksidatif stresin metabolik sendrom patogeneziindeki rolü incelenmektedir. Üçüncü bölümde kalsiyum homeostazı ve hücrel sinyalizasyon mekanizmaları açıklanırken, dördüncü bölümde kuersetinin kimyasal yapısı, doğal kaynakları ve farmakolojik özellikleri değerlendirilmektedir. Beşinci bölüm kuersetinin oksidatif stres üzerindeki etkilerine odaklanmakta, altıncı bölümde ise kuersetinin kalsiyum homeostazının düzenlenmesindeki rolü güncel bilgiler ışığında tartışılmaktadır. Son bölümde ise metabolik sendromun

önlenmesi ve tedavisinde kuersetinin terapötik potansiyeli, klinik kullanım olanakları ve gelecekteki araştırma perspektifleri ele alınmaktadır.

Metabolik sendromun giderek artan küresel yükü göz önüne alındığında, hastalığın altında yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve yeni koruyucu ya da destekleyici tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda kuersetin, oksidatif stres ve kalsiyum homeostazı üzerindeki düzenleyici etkileri sayesinde dikkat çekici bir doğal molekül olarak öne çıkmaktadır. Bu kitabın, metabolik sendrom araştırmalarıyla ilgilenen araştırmacılar, sağlık profesyonelleri ve lisansüstü öğrenciler için kapsamlı ve güncel bir kaynak oluşturması amaçlanmaktadır.

METABOLİK SENDROMUN KLİNİK VE MOLEKÜLER TEMELLERİ

Metabolik Sendromun Tanımı ve Tarihçesi

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gelişme riskini artıran, birbiriyle ilişkili metabolik bozuklukların bir arada bulunduğu klinik bir tablodur. Bu sendromun temel bileşenleri insülin direnci, abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve glukoz metabolizmasındaki bozukluklardır. Metabolik sendrom, yalnızca bireysel risk faktörlerinin toplamından ibaret olmayıp, bu faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kompleks bir hastalık sürecini ifade etmektedir (Roberts ve ark., 2013).

Metabolik sendrom kavramının temelleri 1920'li yıllarda insülin direnci ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin fark edilmesiyle atılmıştır. Ancak sendromun modern anlamdaki tanımı, 1988 yılında Gerald Reaven tarafından ortaya atılan "Sendrom X" kavramı ile şekillenmiştir. Reaven, insülin direncinin birçok metabolik bozukluğun ortak nedeni olduğunu öne sürmüştür. Daha sonraki yıllarda abdominal obezitenin de bu süreçte önemli rol oynadığı anlaşılmış ve günümüzde kullanılan metabolik sendrom tanımları geliştirilmiştir (Huang, 2009).

Epidemiyoloji ve Küresel Yükü

Metabolik sendrom, dünya genelinde giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sedarer yaşam tarzının yaygınlaşması,

yüksek kalorili beslenme alışkanlıkları ve obezite prevalansındaki artış nedeniyle metabolik sendrom sıklığı son yıllarda belirgin şekilde yükselmiştir (Lusis ve ark., 2008).

Erişkin popülasyonda metabolik sendrom prevalansının ülkeden ülkeye değişmekle birlikte yaklaşık %20–40 arasında olduğu bildirilmektedir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmakta ve özellikle obez bireylerde daha yüksek oranlara ulaşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde kentleşme ve yaşam tarzı değişiklikleri, metabolik sendrom sıklığındaki artışın başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Noubiap ve ark., 2025).

Metabolik sendromun ekonomik yükü oldukça büyüktür. Diyabet, koroner arter hastalığı, inme ve kronik böbrek hastalığı gibi komplikasyonların gelişme riskini artırarak sağlık harcamalarında önemli bir artışa yol açmaktadır. Ayrıca iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinde azalma gibi sosyal sonuçlar da doğurmaktadır (Ferdinand ve ark., 2023).

Tanı Kriterleri

Metabolik sendromun tanısında farklı kuruluşlar tarafından çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterler arasında temel farklılıklar bulunmakla birlikte ortak amaç, yüksek kardiyometabolik risk taşıyan bireylerin erken dönemde belirlenmesidir.

WHO Kriterleri: Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1998 yılında metabolik sendrom için ilk resmi tanımlardan birini yapmıştır. Bu tanımda insülin direnci temel bileşen olarak kabul edilmektedir. WHO kriterlerine göre tip 2 diyabet, bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glikozu ve insülin direnci durumlarından biri bulunmalıdır. Bunlara ek olarak aşağıdaki hipertansiyon, dislipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüri kriterlerinden en az ikisinin bulunması gerekir. Bu yaklaşım, insülin direncinin metabolik sendrom gelişimindeki merkezi rolünü vurgulamaktadır (Kassi ve ark., 2011).

ATP III Kriterleri: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III), metabolik sendromun klinik uygulamada daha kolay tanınmasını amaçlayan kriterler geliştirmiştir. Bel çevresinde artış, trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, kan basıncı yüksekliği ve açlık glikoz yüksekliği kriterlerinden en az üçünün bulunması tanı için yeterlidir. ATP III kriterleri, pratik kullanımı nedeniyle dünya genelinde yaygın olarak benimsenmiştir (Grundy ve ark., 2005).

IDF Kriterleri: Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2005 yılında abdominal obeziteyi metabolik sendromun temel bileşeni olarak kabul eden yeni bir tanım sunmuştur. IDF kriterlerine göre etnik kökene özgü bel çevresi artışı zorunlu kriterdir. Buna ek olarak trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve açlık glikoz yüksekliği veya diyabet kriterlerinden en az ikisi bulunmalıdır. Bu yaklaşım, visseral yağ dokusunun metabolik bozuklukların gelişimindeki kritik rolünü ön plana çıkarmaktadır (Alberti ve ark., 2006).

Metabolik Sendromun Temel Bileşenleri

İnsülin Direnci

İnsülin direnci, hedef dokuların insülin etkisine yeterli yanıt verememesi durumudur. Kas, karaciğer ve yağ dokusunda glukoz kullanımının azalmasına neden olur. Sonuç olarak pankreas daha fazla insülin salgılamak zorunda kalır ve hiperinsülinemi gelişir (Petersen ve Shulman, 2018).

Uzun dönemde pankreas β -hücrelerinin fonksiyonu bozulur ve tip 2 diyabet ortaya çıkabilir. İnsülin direnci aynı zamanda hipertansiyon, dislipidemi ve inflamasyon gelişimine de katkıda bulunur (DeFronzo ve ark., 2015).

Abdominal Obezite

Abdominal veya visseral obezite, karın içi yağ dokusunun aşırı birikmesi ile karakterizedir. Metabolik sendromun en önemli belirteçlerinden biridir (Longo ve ark., 2019).

Visseral yağ dokusu yalnızca enerji deposu değildir; aynı zamanda birçok biyolojik olarak aktif molekül salgılayan bir endokrin organdır. Bu dokudan salgılanan proinflamatuvar sitokinler ve adipokinler, insülin direncinin gelişimini hızlandırmaktadır (Zatterale ve ark., 2020).

Hipertansiyon

Metabolik sendromlu bireylerde hipertansiyon sıklıkla görülmektedir. İnsülin direnci, sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırmakta ve böbreklerde sodyum tutulmasına neden olmaktadır (Çelik ve ark., 2023).

Ayrıca endotelyal disfonksiyon sonucu nitrik oksit üretimi azalmakta ve damar sertliği gelişmektedir. Bu mekanizmalar kan basıncının yükselmesine katkıda bulunmaktadır (Muniyappa ve ark., 2020).

Dislipidemi

Metabolik sendromda görülen tipik lipid bozukluğu; yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL kolesterol düzeyi ve küçük ve yoğun LDL partiküllerinin artışı ile karakterizedir. Bu lipid profili ateroskleroz gelişimini hızlandırarak kardiyovasküler riskin önemli ölçüde artmasına neden olmaktadır (Klop ve ark., 2013).

Hiperglisemi

Hiperglisemi, glukoz metabolizmasının bozulmasının bir sonucudur. İnsülin direnci ve β -hücre fonksiyon kaybı birlikte ilerledikçe kan glukoz düzeyleri yükselmektedir (Cerf, 2013).

Uzun süreli hiperglisemi, protein glikasyonu, oksidatif stres ve damar hasarına yol açarak diyabet komplikasyonlarının gelişimini hızlandırmaktadır (Gonzalez ve ark., 2023).

Moleküler Patofizyoloji

Kronik Düşük Dereceli İnflamasyon

Metabolik sendromun temel özelliklerinden biri kronik ve düşük dereceli sistemik inflamasyondur. Özellikle visseral yağ dokusunda biriken makrofajlar, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmaktadır. Bu inflamatuvar ortam, insülin sinyal iletimini bozarak insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Kawai ve ark., 2021).

Adipokin Düzensizlikleri

Yağ dokusu tarafından salgılanan biyolojik aktif moleküller adipokin olarak adlandırılır. Metabolik sendromda adipokin profili önemli ölçüde değişmektedir. Başlıca adiponektin düzeylerinde azalma, leptin düzeylerinde artış veya rezistin ve visfatin gibi proinflamatuvar adipokinlerde yükselme görülebilir. Bu değişiklikler inflamasyonun şiddetlenmesine ve insülin duyarlılığının azalmasına neden olmaktadır (Koleva-Tyutyundzhieva ve ark., 2025).

Mitokondriyal Disfonksiyon

Mitokondriler hücrenin enerji üretim merkezleridir. Metabolik sendromda mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gelişerek ATP üretiminde azalma ve reaktif oksijen türlerinde artış meydana gelir. Mitokondriyal disfonksiyon; yağ asidi oksidasyonunun azalmasına, lipid birikimine, insülin direncine ve hücresel hasara katkıda bulunmaktadır (Zong ve ark., 2024).

OKSİDATİF STRES VE METABOLİK SENDROM

Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektron taşıyan ve bu nedenle oldukça reaktif olan moleküllerdir. Hücresel metabolizmanın doğal ürünleri olarak oluşurlar ve düşük düzeylerde hücresel sinyal iletiminde önemli görevler üstlenirler. Ancak üretimlerinin artması veya antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalması durumunda hücresel yapılarda hasara neden olabilirler (Martemucci ve ark., 2022).

Reaktif oksijen türleri (ROS), oksijen kökenli reaktif moleküllerden oluşmaktadır. Süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\bullet OH$) ve singlet oksijen (1O_2) başlıca ROS türleridir (Zheng ve ark., 2025).

ROS oluşumunun temel kaynakları arasında mitokondriyal elektron taşıma zinciri, NADPH oksidaz enzimleri, ksantin oksidaz sistemi ve inflamatuvar hücreler bulunmaktadır. Metabolik sendromda artmış yağ dokusu, kronik inflamasyon ve hiperglisemi ROS üretimini önemli ölçüde artırmaktadır (de Almeida ve ark., 2022).

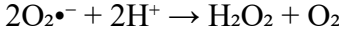
Antioksidan Savunma Sistemleri

Canlı organizmalar, serbest radikallerin zararlı etkilerini sınırlandırmak amacıyla enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma mekanizmalarına sahiptir. Bu sistemler

oksidatif dengeyi koruyarak hücrel fonksiyonların devamlılığını sağlar (Chaudhary ve ark., 2023).

Süperoksit Dismutaz (SOD): Süperoksit dismutaz, hücrelerin ilk savunma hattını oluşturan önemli bir antioksidan enzimdir. Süperoksit anyonunu hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürerek toksik etkilerini azaltır.

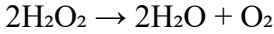
Reaksiyon:



SOD'un sitozolik (Cu/Zn-SOD), mitokondriyal (Mn-SOD) ve ekstraselüler formları bulunmaktadır. Metabolik sendromlu bireylerde SOD aktivitesinde azalma bildirilmektedir (Zhang, 2026).

Katalaz (CAT): Katalaz enzimi, hidrojen peroksidi su ve oksijene dönüştürerek hücreleri oksidatif hasardan korur.

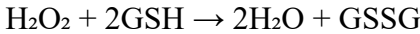
Reaksiyon:



Özellikle peroksizomlarda yüksek miktarda bulunan katalaz, hidrojen peroksit birikimini önleyerek hidroksil radikali oluşumunu engeller (Nandi ve ark., 2019).

Glutasyon Peroksidaz (GPx): Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitleri indirger. Bu süreçte indirgenmiş glutasyonu (GSH) kullanır.

Reaksiyon:



GPx enzimi hücrel membranların korunmasında önemli rol oynar ve metabolik sendromda aktivitesinin azalması oksidatif hasarın artmasına katkıda bulunur (Pei ve ark., 2023).

Metabolik Sendromda Oksidatif Hasarın Kaynakları

Metabolik sendromda oksidatif stresin ortaya çıkmasında birden fazla mekanizma görev almaktadır.

Hiperglisemi: Yüksek kan glukoz düzeyleri, mitokondriyal ROS üretimini artırır. Ayrıca ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumuna neden olarak oksidatif hasarı şiddetlendirir.

Obezite: Özellikle visseral yağ dokusu, inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açar. TNF- α , IL-6 ve diğer proinflamatuvar mediyatörler ROS oluşumunu artırır.

Kronik İnflamasyon: Metabolik sendrom düşük dereceli kronik inflamasyon ile karakterizedir. Aktive makrofajlar ve diğer bağışıklık hücreleri yüksek miktarda serbest radikal üretir.

Mitokondriyal Disfonksiyon: Mitokondrilerin enerji üretimindeki bozulmalar elektron kaçaklarını artırarak aşırı ROS oluşumuna neden olur.

NADPH Oksidaz Aktivasyonu: NADPH oksidaz enzim sistemi metabolik sendromda aşırı aktive olur ve süperoksit üretiminin önemli bir kaynağı haline gelir.

Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin hücre membranlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerine saldırması sonucu meydana gelen zincirleme reaksiyonlardır. Bu süreç üç aşamada gerçekleşir:

Başlatma: Hidroksil radikali gibi güçlü oksidanlar yağ asidinden hidrojen koparır ve lipid radikali oluşur.

Yayılma: Lipid radikali oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikali oluşturur. Bu radikal komşu lipidlere saldırarak reaksiyonu sürdürür.

Sonlanma: Antioksidanlar veya radikallerin birbirleriyle birleşmesi sonucu reaksiyon sona erer.

Malondialdehit (MDA), 4-Hidroksinonenal (4-HNE) ve F₂-izoprostanlar lipid peroksidasyonunun başlıca ürünleridir. Bu ürünler hücre membran bütünlüğünü bozmakta, sinyal iletimini değiştirmekte ve metabolik sendromun ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (Sabanna Patil ve Ratan Wadekar, 2021).

Protein ve DNA Hasarı

Protein Hasarı

ROS, proteinlerin amino asit yan zincirlerini oksitleyerek yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Protein oksidasyonunun sonuçları şunlardır: enzim aktivitesinde azalma, reseptör fonksiyonlarında bozulma, hücre sinyalizasyonunda değişiklik ve protein agregasyonu. Protein karbonilleri protein oksidasyonunun önemli biyobelirteçleri arasında yer almaktadır (Manoharan ve ark., 2024).

DNA Hasarı

Serbest radikaller nükleik asitlere zarar vererek genetik materyalde değişikliklere yol açabilir. DNA hasarının sonuçları şunlardır: baz modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, mutasyonlar, gen ekspresyonunda değişiklikler. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), oksidatif DNA hasarının en yaygın biyobelirteçlerinden biridir (Chandimali ve ark., 2025).

Metabolik sendromda artan DNA hasarı, kardiyovasküler komplikasyonlar ve diyabet gelişimiyle ilişkilendirilmektedir (Abd el Aziz ve ark., 2018).

Oksidatif Stres ve İnsülin Direnci İlişkisi

İnsülin direnci, metabolik sendromun temel patofizyolojik bileşenlerinden biridir ve oksidatif stres ile çift yönlü bir ilişki içerisinde.

Artmış ROS üretimi, insülin sinyal yollarında görev alan proteinleri etkileyerek insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Özellikle:

- İnsülin reseptör substratı-1'in (IRS-1) serin fosforilasyonu artar.
- PI3K/Akt sinyal yolu baskılanır.
- GLUT4 translokasyonu azalır.

- Hücresel glukoz alımı düşer.

Bunun sonucunda kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin etkisi zayıflar ve hiperglisemi gelişir.

Öte yandan insülin direnci de serbest yağ asitlerinin dolaşımdaki düzeylerini artırarak mitokondriyal ROS üretimini yükseltir. Böylece oksidatif stres ve insülin direnci arasında bir "kısır döngü" oluşur (Feng ve ark., 2025).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, oksidatif stresin azaltılmasının insülin duyarlılığını iyileştirebildiğini ve metabolik sendromun komplikasyonlarının önlenmesinde önemli bir strateji olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle antioksidan özellik gösteren doğal bileşikler, özellikle kuersetin gibi flavonoidler, metabolik sendrom tedavisinde umut verici moleküller olarak değerlendirilmektedir (Krawczyk ve ark., 2023; Özer ve ark., 2025).

KALSIYUM HOMEOSTAZI VE HÜCRESEL SİNYALİZASYON

Kalsiyum (Ca^{2+}), hücrelerde en önemli ikinci haberci (second messenger) moleküllerden biridir. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki küçük değişiklikler bile çok sayıda biyolojik süreci etkileyebilmektedir. Kalsiyum homeostazı; hücre membranı, endoplazmik retikulum, mitokondri ve çeşitli taşıyıcı proteinler tarafından hassas bir şekilde düzenlenmektedir. Bu dengenin bozulması metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar (Gu ve ark., 2025).

Kalsiyumun Hücresel Fonksiyonları

Kalsiyum iyonları, hücresel işlevlerin düzenlenmesinde temel rol oynayan evrensel sinyal molekülleridir. Dinlenim durumunda sitozolik kalsiyum düzeyi yaklaşık 100 nM civarında tutulurken, çeşitli uyaranlar sonucunda bu düzey geçici olarak yükselir ve hücresel yanıtların oluşmasını sağlar (Bootman ve Bultynck, 2020).

Kalsiyumun başlıca görevleri şunlardır:

- Hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesi
- Gen ekspresyonunun kontrolü
- Enzim aktivasyonunun sağlanması
- Kas kasılması

- Hormon ve nörotransmitter salınımı
- Hücre metabolizmasının düzenlenmesi
- Apoptoz ve hücre ölüm mekanizmalarının kontrolü
- İnsülin sekresyonunun düzenlenmesi

Kalsiyum sinyalleri, kalmodulin, protein kinazlar ve fosfatazlar gibi birçok sinyal molekülünü aktive ederek hücre fonksiyonlarının koordinasyonunu sağlar (Wang ve ark., 2026).

Hücre İçi Kalsiyum Depoları

Hücre içindeki serbest kalsiyum düzeyi oldukça düşük tutulurken, toplam kalsiyumun büyük kısmı organeller içerisinde depolanmaktadır. Başlıca hücre içi kalsiyum depoları:

Endoplazmik Retikulum (ER): Hücrenin en büyük kalsiyum rezervuarıdır. Kalsiyumun depolanması ve gerektiğinde sitoplazmaya salınmasından sorumludur.

Mitokondri: Kalsiyumu geçici olarak depolayarak hem enerji üretimini hem de hücrel sinyalizasyonu düzenler.

Golgi Aygıtı: Protein işlenmesi sırasında kalsiyum bağımlı enzimlerin çalışmasına katkı sağlar.

Lizozomlar: Son yıllarda lizozomların da önemli kalsiyum depoları olduğu gösterilmiştir.

Bu organeller arasındaki koordinasyon, hücrel kalsiyum sinyallerinin şekillenmesinde kritik öneme sahiptir.

ER ve Kalsiyum Dengesi

ER, hücre içi kalsiyum homeostazının merkezi düzenleyicisidir. ER lümenindeki kalsiyum konsantrasyonu sitozole göre yaklaşık 1000 kat daha yüksektir. ER'nin temel görevleri:

- Kalsiyum depolanması
- Protein katılanmasının düzenlenmesi

- Hücresel sinyal iletimi
- Kalsiyum salınımının kontrolü

ER'den kalsiyum salınımı başlıca İnozitol-1,4,5-trifosfat reseptörleri (IP₃R) ve Ryanodin reseptörleri (RyR) olmak üzere iki kanal aracılığıyla gerçekleşir. ER'deki kalsiyum düzeyinin azalması protein yanlış katlanmasına yol açarak endoplazmik retikulum stresini tetikler. Uzun süreli ER stresi inflamasyon, insülin direnci ve hücre ölümüne neden olabilir. Metabolik sendromda lipotoksiste ve hiperglisemi ER stresini artırarak kalsiyum dengesini bozmaktadır (Shkryl, 2024).

Mitokondriyal Kalsiyum Düzenlenmesi

Mitokondriler enerji üretiminin yanında önemli bir kalsiyum tampon sistemi olarak görev yaparlar. Mitokondriyal kalsiyumun temel işlevleri:

- ATP sentezinin düzenlenmesi
- Oksidatif fosforilasyonun desteklenmesi
- Reaktif oksijen türlerinin üretiminin kontrolü
- Hücre yaşamı ve ölümünün düzenlenmesi

Fizyolojik düzeylerde mitokondriye alınan kalsiyum enerji üretimini artırır. Ancak aşırı kalsiyum yüklenmesi mitokondriyal membran potansiyelinin kaybı, oksidatif stres artışı, sitokrom c salınımı ve apoptozun başlatılması sonuçlarına yol açabilir (Matuz-Mares ve ark., 2022).

Metabolik sendromda görülen kronik oksidatif stres, mitokondriyal kalsiyum taşınmasını bozarak enerji metabolizmasının bozulmasına katkıda bulunmaktadır (Pietrangelo ve ark., 2025).

Kalsiyum Kanalları ve Taşıyıcıları

Kalsiyum homeostazı, çeşitli membran proteinleri tarafından düzenlenmektedir.

SERCA (Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase): Sitoplazmadaki kalsiyumu ATP kullanarak endoplazmik retikuluma geri pompalar. Sitozolik kalsiyumun düşürülmesi, ER kalsiyum depolarının doldurulması ve kas gevşemesinin sağlanması görevleri içinde yer almaktadır. SERCA aktivitesinin azalması ER stresini ve oksidatif hasarı artırabilir (Lümmen, 2013).

NCX ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Exchanger): Hücre zarında bulunan bir antiporter olup sodyum ve kalsiyum iyonlarının değişimini sağlar. Hücre içindeki fazla kalsiyumun uzaklaştırılması, kardiyak hücrelerde kalsiyum dengesinin korunması ve kasılma ve gevşeme döngüsünün düzenlenmesi görevleri içinde yer almaktadır (Scognamiglio ve ark., 2025).

Metabolik bozukluklarda NCX fonksiyonunun değişmesi hücre içi kalsiyum birikimine neden olabilir.

PMCA (Plasma Membrane Ca^{2+} -ATPase): ATP kullanarak kalsiyumu hücre dışına taşıyan yüksek afiniteli bir pompadır. Bazal kalsiyum seviyesinin korunması, uzun süreli kalsiyum homeostazının sürdürülmesi ve hücre içi sinyal sonlandırılması görevleri içinde yer almaktadır. PMCA aktivitesindeki azalma sitozolik kalsiyum artışına neden olabilir (Peggion ve ark., 2025).

IP₃R: ER membranında bulunan ve IP₃ tarafından aktive edilen kalsiyum salınım kanalıdır (Piamsiri ve ark., 2024). Aktivasyonu sonucunda:

- ER'den sitoplazmaya kalsiyum salınır
- Hücresel sinyal yolları aktive edilir
- Gen ekspresyonu düzenlenir

Metabolik hastalıklarda IP₃R aktivitesindeki değişiklikler insülin sinyalizasyonunu etkileyebilir.

RyR (Ryanodine Receptor): Özellikle kas hücrelerinde bulunan önemli bir kalsiyum salınım kanalıdır. Kas kasılmasının başlatılması, kardiyak uyarılma-kasılma eşleşmesinin düzenlenmesi ve hücre içi kalsiyum dalgalarının oluşturulması fonksiyonları içinde yer almaktadır. Oksidatif stres RyR kanallarında anormal açılmalara neden olarak kalsiyum kaçağı oluşturabilir (Kobayashi ve ark., 2021).

Metabolik Sendromda Kalsiyum Düzensizliği

Metabolik sendromda insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi ve kronik inflamasyonun etkisiyle kalsiyum homeostazi bozulmaktadır. Başlıca mekanizmalar şunlardır:

Endoplazmik Retikulum Stresi: ER kalsiyum depolarının azalması protein katlanma bozukluklarına ve inflamatuvar yanıtların aktivasyonuna neden olur (Chen ve ark., 2023).

Mitokondriyal Disfonksiyon: Aşırı mitokondriyal kalsiyum yüklenmesi oksidatif stres ve ATP üretim bozukluğuna yol açar (Walkon ve ark., 2022).

Oksidatif Stres: Reaktif oksijen türleri SERCA, RyR ve PMCA gibi kalsiyum düzenleyici proteinlerin fonksiyonlarını bozabilir (Hu ve ark., 2025).

İnsülin Direnci: Kalsiyum sinyalizasyonundaki değişiklikler insülin reseptör sinyal yollarını etkileyerek glukoz alımını azaltır (Romero-Garcia ve ark., 2025).

β -Hücre Disfonksiyonu: Pankreatik β -hücrelerde kalsiyum girişinin bozulması insülin sekresyonunu azaltarak hiperglisemiye kötüleştirir (Dludla ve ark., 2023)

KUERSETİN: KİMYASAL YAPI, KAYNAKLAR VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Bu bölümde kuersetinin kimyasal özellikleri, doğal kaynakları, organizmadaki davranışı ve biyolojik etkileri ayrıntılı olarak ele alınmaktadır. Ayrıca biyoyararlanım sorunları ve güvenlik profili değerlendirilerek kuersetinin terapötik potansiyeli incelenmektedir.

Kuersetinin Keşfi ve Tarihçesi

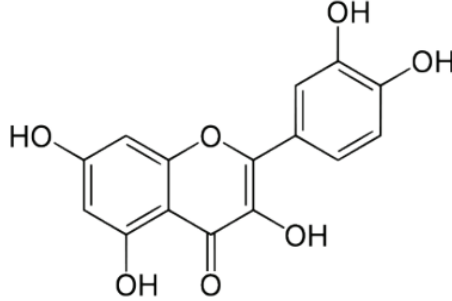
Kuersetin ilk kez 19. yüzyılda çeşitli bitkilerden izole edilmiş ve zamanla flavonol sınıfının en önemli üyelerinden biri olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta bitkilerdeki pigment oluşumuna katkıda bulunan bir bileşik olarak değerlendirilirken, sonraki yıllarda güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu anlaşılmıştır. Günümüzde kuersetin; kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, metabolik sendrom, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi birçok sağlık sorununun önlenmesi ve tedavisindeki potansiyel rolü nedeniyle yoğun şekilde araştırılmaktadır (Qi ve ark., 2022).

Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Kuersetin, flavonoidlerin flavonol alt grubunda yer alan polifenolik bir bileşiktir. Moleküler formülü $C_{15}H_{10}O_7$ olup yapısında beş adet hidroksil grubu bulunmaktadır. Bu hidroksil grupları, kuersetinin serbest radikalleri nötralize etme kapasitesinin temelini oluşturmaktadır. Molekül ayrıca metal iyonlarını bağlayabilmekte ve oksidatif reaksiyonları baskılayabilmektedir. Kimyasal yapısındaki

çift bağ sistemi ve aromatik halkalar, yüksek antioksidan aktivitesine katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte kuersetinin suda çözünürlüğünün düşük olması biyoyararlanımını sınırlayan önemli faktörlerden biridir (Michala ve Pritsa, 2022) (Şekil 1).

Şekil 1 Kuersetinin Kimyasal Yapısı



Kaynak: Yalçın ve ark., 2017

Doğal Kaynakları

Kuersetin doğada en yaygın bulunan flavonoidlerden biridir ve insanların günlük diyetlerinde çeşitli bitkisel gıdalar aracılığıyla alınmaktadır. Bitkilerde genellikle glikozit formunda bulunan kuersetin, meyve ve sebzelerin renklenmesinde, ultraviyole ışınlar karşısı korunmasında ve çeşitli çevresel streslere yanıt verilmesinde rol oynar. Günlük kuersetin alım miktarı bireylerin beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak değişmekle birlikte, sebze ve meyve açısından zengin diyetlerde daha yüksek düzeylere ulaşabilmektedir (Volmannova ve ark., 2024).

Soğan: Özellikle kırmızı ve sarı çeşitleri, en zengin kuersetin kaynakları arasında yer almaktadır. Kuersetin büyük oranda dış katmanlarda bulunduğundan aşırı soyma işlemleri bileşik kaybına neden olabilmektedir. Düzenli soğan tüketimi günlük flavonoid alımına önemli katkı sağlamaktadır (Muscolo ve ark., 2025).

Elma: Özellikle kabuk kısmında yüksek miktarda kuersetin içermektedir. Elma kabuğunda bulunan kuersetin, diğer

polifenollerle birlikte antioksidan kapasiteyi artırmaktadır. Bu nedenle elmanın kabuğuyla birlikte tüketilmesi flavonoid alımını desteklemektedir (Sanoner, 2005).

Üzüm: Üzüm ve üzüm ürünleri kuersetin açısından önemli kaynaklardır. Özellikle kırmızı üzüm kabuğunda kuersetin konsantrasyonu daha yüksektir. Kuersetin, üzümde bulunan resveratrol ve diğer fenolik bileşiklerle birlikte kardiyovasküler sistem üzerinde yararlı etkiler gösterebilmektedir (Garcia-Martinez ve ark., 2021).

Brokoli: Kuersetin içeriğinin yanı sıra vitaminler, mineraller ve diğer fitokimyasallar açısından da zengin bir sebzedir. Düzenli brokoli tüketimi antioksidan savunma sistemlerini destekleyerek metabolik hastalıkların önlenmesine katkıda bulunabilir (Syed ve ark., 2023).

Çay: Yeşil ve siyah çay, çeşitli flavonoidlerle birlikte kuersetin de içermektedir. Çayın düzenli tüketimi toplam polifenol alımını artırmakta ve oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlayabilmektedir. Kuersetin miktarı çayın türüne, yetiştirilme koşullarına ve demleme süresine bağlı olarak değişebilmektedir (Stoeva ve ark., 2025).

Emilim, Dağılım ve Metabolizma

Kuersetinin biyolojik etkilerinin ortaya çıkabilmesi için gastrointestinal sistemden emilmesi ve hedef dokulara ulaşması gerekmektedir. Besinlerle alınan kuersetin çoğunlukla glikozit formunda bulunur ve ince bağırsakta çeşitli enzimlerin etkisiyle hidrolize edilir. Emilimin ardından portal dolaşıma geçen kuersetin karaciğerde glukuronidasyon, sülfatlama ve metilasyon gibi metabolik dönüşümlere uğrar. Oluşan metabolitler kan dolaşımı aracılığıyla farklı dokulara taşınır ve daha sonra idrar veya safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılır (Terao, 2023).

Biyoyararlanım Sorunları

Kuersetin klinik kullanımını sınırlandıran en önemli faktörlerden biri düşük biyoyararlanımdır. Bu durumun temel nedenleri arasında düşük suda çözünürlük, sınırlı bağırsak emilimi ve yoğun ilk geçiş metabolizması bulunmaktadır. Alınan kuersetinin yalnızca belirli bir kısmı sistemik dolaşıma ulaşabilmektedir. Son yıllarda bu sorunu aşmak amacıyla nanoformülasyonlar, liposomal sistemler, fosfolipid kompleksleri ve çeşitli taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Bu teknolojiler kuersetinin çözünürlüğünü artırarak emilimini ve biyolojik etkinliğini iyileştirmeyi hedeflemektedir (Mirza ve ark., 2023).

Güvenlilik ve Toksikolojik Özellikler

Kuersetin genel olarak güvenli kabul edilen doğal bir flavonoiddir ve normal beslenme koşullarında önemli bir toksisite göstermemektedir. Hayvan deneyleri ve insan çalışmalarında orta düzey dozların genellikle iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımlarda bazı biyokimyasal değişiklikler ortaya çıkabilmekte, özellikle ilaç metabolizmasında görev alan enzimlerle etkileşimler görülebilmektedir. Bu nedenle kuersetin desteklerinin terapötik amaçlarla kullanımında doz, uygulama süresi ve olası ilaç etkileşimlerinin dikkate alınması önem taşımaktadır (Song ve ark., 2026).

KUERSETİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ

Antioksidan Etki Mekanizmaları

Kuersetin, flavonoidler arasında en güçlü antioksidan özelliklere sahip bileşiklerden biridir. Antioksidan etkisini hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalar aracılığıyla göstermektedir. Doğrudan etkisi, ROS ve reaktif azot türleri (RNS) gibi serbest radikalleri nötralize etmesine dayanır. Kuersetinin yapısında bulunan hidroksil grupları, serbest radikallere elektron veya hidrojen vererek onların daha kararlı moleküllere dönüşmesini sağlar. Böylece hücresel bileşenlerde meydana gelen oksidatif hasar azaltılır (Baqer ve ark., 2024).

Dolaylı antioksidan etkileri ise endojen antioksidan savunma sistemlerinin aktivasyonu ile ilişkilidir. Kuersetin, SOD, CAT ve GPx gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu ve aktivitesini artırmaktadır. Ayrıca demir ve bakır gibi geçiş metalleriyle şelat oluşturarak Fenton reaksiyonunu baskılar ve hidroksil radikali oluşumunu sınırlar. Bu özellikleri sayesinde kuersetin, metabolik sendromda artmış oksidatif stresin kontrol altına alınmasına katkı sağlamaktadır (Cizmarova ve ark., 2023).

Nrf2/Keap1 Yolağının Düzenlenmesi

Nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (Nrf2), hücresel antioksidan savunmanın temel düzenleyicilerinden biridir. Normal koşullarda Nrf2, sitoplazmada Kelch-benzeri ECH ilişkili protein 1

(Keap1) tarafından baskılanmaktadır. Oksidatif stres durumunda Nrf2 serbestleşerek çekirdeğe taşınır ve antioksidan yanıt elementlerine bağlanarak çeşitli koruyucu genlerin ekspresyonunu başlatır (Tripathi ve ark., 2024).

Kuersetin Nrf2 aktivasyonunu artırdığı birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir. Bu aktivasyon sonucunda hem oksijenaz-1 (HO-1), NAD(P)H kinon oksidoredüktaz-1 (NQO1), glutatyon S-transferaz (GST) ve diğer antioksidan enzimlerin sentezi artmaktadır. Metabolik sendrom modellerinde kuersetin uygulaması ile Nrf2 ekspresyonunda artış ve oksidatif stres belirteçlerinde azalma gözlenmiştir. Bu durum kuersetinin hücrel savunma mekanizmalarını güçlendirerek oksidatif hasarı önlemede önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Zhang ve ark., 2024).

NF-κB ve İnflamasyonun Baskılanması

Metabolik sendrom yalnızca oksidatif stres ile değil, aynı zamanda kronik düşük dereceli inflamasyon ile de karakterizedir. Nükleer faktör-kappa B (NF-κB), inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde merkezi bir transkripsiyon faktörüdür. Oksidatif stresin artması NF-κB aktivasyonuna yol açmakta ve böylece TNF-α, interlökin-1β (IL-1β) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artmaktadır (Mao ve ark., 2025).

Kuersetin, NF-κB aktivasyonunu çeşitli mekanizmalarla baskılamaktadır. Özellikle IκB proteinlerinin yıkımını önleyerek NF-κB'nin çekirdeğe taşınmasını engeller. Bunun sonucunda inflamatuvar sitokinlerin sentezi azalır ve inflamasyon kontrol altına alınır. Metabolik sendromlu bireylerde ve deneysel hayvan modellerinde kuersetin uygulamasının serum TNF-α, IL-6 ve C-reaktif protein düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir. Bu etkiler kuersetinin antiinflamatuvar özelliklerinin oksidatif stres üzerindeki koruyucu etkileriyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (Mamun ve ark., 2024).

Mitokondriyal Fonksiyonların Korunması

Mitokondriler, hücrenin temel enerji üretim merkezleri olmakla birlikte reaktif oksijen türlerinin de önemli kaynaklarıdır. Metabolik sendromda mitokondriyal disfonksiyon gelişmekte, ATP üretimi azalmakta ve aşırı ROS oluşumu meydana gelmektedir. Bu durum hücresel enerji metabolizmasını bozarak oksidatif hasarı artırmaktadır (Rodop ve Erbaş, 2023).

Kuersetinin mitokondriyal fonksiyonları koruduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Kuersetin, elektron taşıma zincirinin etkinliğini artırmakta ve mitokondriyal membran potansiyelinin korunmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca mitokondri kaynaklı ROS üretimini azaltarak mitokondriyal DNA, protein ve lipidlerin oksidatif hasardan korunmasını sağlar. Kuersetinin AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) ve peroksizom proliferatör aktive reseptör gama koaktivatör-1 alfa (PGC-1 α) yollarını etkileyerek mitokondriyal biyogenezi desteklediği de bildirilmiştir. Böylece enerji metabolizması iyileşmekte ve hücresel homeostaz korunmaktadır (Ho ve ark., 2022).

Lipid Peroksidasyonunun Azaltılması

Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin hücre zarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerine saldırması sonucu gelişen bir süreçtir. Bu süreç hücre membranlarının bütünlüğünü bozmakta ve çeşitli toksik ürünlerin oluşumuna neden olmaktadır. MDA ve 4-HNE, lipid peroksidasyonunun en önemli biyobelirteçleri arasında yer almaktadır (Ayala ve ark., 2014).

Kuersetin, serbest radikalleri temizleyerek lipid peroksidasyonunu azaltmaktadır. Ayrıca hücre membranlarında birikerek lipid yapıları oksidatif saldırılara karşı koruyabilmektedir. Deneysel metabolik sendrom modellerinde kuersetin uygulaması sonrasında MDA düzeylerinde anlamlı azalmalar ve toplam antioksidan kapasitede artışlar bildirilmiştir. Bu bulgular kuersetinin

hücre zarının yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü korumada etkili olduğunu göstermektedir (Aghababaei ve Hadidi, 2023).

Deneyisel Metabolik Sendrom Modellerinde Bulgular

Hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalar, kuersetinin metabolik sendromun birçok bileşeni üzerinde olumlu etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Yüksek yağlı diyet veya yüksek fruktozla oluşturulan metabolik sendrom modellerinde kuersetin tedavisi; oksidatif stres belirteçlerini azaltmış, antioksidan enzim aktivitelerini artırmış ve inflamatuvar yanıtı baskılamıştır Sannapa Gowda ve ark., 2024; Hala ve Lila, 2013).

Bunun yanı sıra kuersetin uygulanan hayvanlarda insülin duyarlılığında artış, kan glukoz düzeylerinde düşüş, lipid profilinde iyileşme ve karaciğer yağlanması azalma gözlenmiştir. Kalp, böbrek ve pankreas gibi metabolik sendromdan etkilenen organlarda histopatolojik hasarın azaldığı da rapor edilmiştir. Bu deneysel veriler, kuersetinin metabolik sendromun patogenezinde yer alan oksidatif stres ve inflamasyon mekanizmalarını hedefleyebileceğini göstermektedir (Szkudlski ve ark., 2025).

Klinik Çalışmalardan Elde Edilen Veriler

İnsanlarda gerçekleştirilen klinik çalışmalar, kuersetinin metabolik sağlık üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yönelik önemli bilgiler sağlamıştır. Çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda kuersetin takviyesinin oksidatif stres belirteçlerini azalttığı ve antioksidan savunmayı güçlendirdiği bildirilmiştir. Özellikle MDA düzeylerinde azalma ve toplam antioksidan kapasitede artış gözlenmiştir (Yi ve ark., 2021).

Bazı çalışmalarda kuersetin kullanımının sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürdüğü, inflamatuvar belirteçleri azalttığı ve endotelial fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca insülin direnci ve lipid metabolizması üzerinde olumlu etkiler bildiren araştırmalar da bulunmaktadır. Bununla birlikte klinik

alışmalar arasında doz, uygulama süresi, hasta popölasyonu ve biyoyararlanım açısından farklılıklar bulunduğundan sonuçlar her zaman tutarlı değildir. Bu nedenle kuersetinin metabolik sendrom tedavisindeki yerinin daha net belirlenebilmesi için geniş örneklemlili ve uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Dagher ve ark., 2021).

KUERSETİN VE KALSIYUM HOMEOSTAZININ DÜZENLENMESİ

Metabolik Sendromda Kalsiyum Dengesizliğinin Patolojik Sonuçları

Metabolik sendromda ortaya çıkan insülin direnci, hiperglisemi, lipotoksisite ve kronik inflamasyon, hücresel kalsiyum homeostazını olumsuz yönde etkileyen temel faktörler arasında yer almaktadır. Artan oksidatif stres, kalsiyum taşıyıcı proteinlerinin fonksiyonlarını bozarken hücre içi kalsiyum yüklenmesine neden olabilmektedir. Bu durum endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptotik süreçlerin aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kuersetinin metabolik sendromda bozulan kalsiyum sinyalizasyonunu yeniden düzenleyebildiğini ve hücresel koruma sağlayabildiğini göstermektedir (Zhao ve ark., 2023).

Kuersetinin Kalsiyum Düzenleyici Proteinler Üzerindeki Etkileri

Kuersetinin kalsiyum homeostazını koruyucu etkilerinin önemli bir bölümü kalsiyum taşınmasından sorumlu proteinler üzerinden gerçekleşmektedir. Deneysel çalışmalar, kuersetinin oksidatif hasarı azaltarak SERCA aktivitesinin korunmasına katkı sağladığını göstermektedir. Bunun yanı sıra NCX ve PMCA gibi sistemlerin fonksiyonel bütünlüğünün sürdürülmesinde de rol oynayabilmektedir. Böylece hücre içi kalsiyum birikimi önlenmekte

ve sitozolik kalsiyum düzeyleri fizyolojik sınırlar içerisinde tutulmaktadır (Lu ve ark., 2026).

Endoplazmik Retikulum-Mitokondri İletişiminin Korunması

Endoplazmik retikulum ve mitokondriler arasındaki kalsiyum alışverişi hücrel enerji metabolizmasının devamı açısından kritik öneme sahiptir. Metabolik sendrom koşullarında bu organeller arasındaki iletişim bozulmakta ve kontrolsüz kalsiyum transferi meydana gelebilmektedir. Kuersetin, oksidatif stresin azaltılması ve membran bütünlüğünün korunması yoluyla ER-mitokondri etkileşimini desteklemektedir. Bu durum enerji üretiminin sürdürülmesine ve hücrel stres yanıtlarının azaltılmasına katkıda bulunmaktadır (Panda ve ark., 2021).

Kuersetinin Endoplazmik Retikulum Stresi Üzerindeki Koruyucu Etkileri

Endoplazmik retikulum stresi, metabolik sendromun moleküler patogeneğinde önemli rol oynayan mekanizmalardan biridir. Kalsiyum depolarındaki azalma protein katlanma bozukluklarını artırmakta ve hücre içi stres yanıtlarını aktive etmektedir. Kuersetinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri, ER stres belirteçlerinin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca kuersetinin UPR (Unfolded Protein Response) yollarını düzenleyerek hücrel adaptasyonu desteklediği bildirilmektedir. Bu etkiler insülin sinyalizasyonunun korunmasına da yardımcı olmaktadır (Wei ve ark., 2026).

Mitokondriyal Kalsiyum Aşırı Yüklenmesinin Önlenmesi

Mitokondrilerde aşırı kalsiyum birikimi, metabolik sendromda görülen enerji metabolizması bozukluklarının önemli nedenlerinden biridir. Kuersetin, mitokondriyal membran potansiyelini koruyarak ve ROS oluşumunu azaltarak mitokondriyal kalsiyum aşırı yüklenmesini sınırlandırmaktadır. Böylece ATP

üretimi korunmakta, sitokrom c salınımı baskılanmakta ve apoptotik hücre ölümü azaltılmaktadır. Bu mekanizma özellikle kardiyak ve pankreatik dokularda önem taşımaktadır (Davi ve ark., 2025).

İnsülin Sinyalizasyonu ve Kalsiyum Arasındaki Etkileşimde Kuersetinin Rolü

Kalsiyum sinyalizasyonu, insülin sekresyonu ve insülin etkisinin düzenlenmesinde önemli görevler üstlenmektedir. Hücre içi kalsiyum dengesindeki bozukluklar insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunabilmektedir. Kuersetinin kalsiyum homeostazını iyileştirici etkileri sayesinde insülin reseptör sinyal yollarının daha etkin çalıştığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda glukoz alımı artmakta ve metabolik kontrol iyileşmektedir (Shi ve ark., 2025).

Kardiyometabolik Koruma ve Gelecek Perspektifleri

Kuersetinin kalsiyum homeostazı üzerindeki düzenleyici etkileri, yalnızca hücresel düzeyde değil, organ fonksiyonları açısından da önemli sonuçlar doğurmaktadır. Özellikle kalp, pankreas, karaciğer ve damar dokusunda kalsiyum dengesinin korunması metabolik sendromun komplikasyonlarının azaltılmasına katkıda bulunmaktadır. Mevcut deneysel veriler kuersetinin kalsiyum sinyalizasyonunu hedefleyen yeni tedavi stratejileri içerisinde önemli bir aday olduğunu göstermektedir. Ancak klinik etkinliğinin net olarak ortaya konulabilmesi için daha kapsamlı insan çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır (Nizinski ve ark., 2025).

METABOLİK SENDROMDA KUERSETİNİN TERAPÖTİK POTANSİYELİ

İnsülin Duyarlılığının Artırılması

Metabolik sendrom tedavisinin temel hedeflerinden biri insülin duyarlılığının iyileştirilmesidir. Kuersetin, deneysel ve klinik çalışmalarda insülin yanıtını destekleyen doğal bileşiklerden biri olarak dikkat çekmektedir. Özellikle periferik dokularda glukoz kullanımının artırılması ve insülin etkinliğinin güçlendirilmesi ile ilişkilendirilmektedir (Salehi ve ark., 2020).

Hayvan çalışmaları kuersetin uygulamasının açlık insülin düzeylerinde azalma ve HOMA-IR indeksinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu bulgular, kuersetinin metabolik sendromun temel bileşeni olan insülin direncinin yönetiminde yardımcı bir ajan olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Ancak mevcut veriler, kuersetinin tek başına bir tedavi seçeneğinden ziyade yaşam tarzı değişiklikleri ve standart tedavileri destekleyici bir yaklaşım olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir (Arias ve ark., 2014).

Glukoz Metabolizmasının Düzenlenmesi

Kan glukoz düzeylerinin kontrolü, metabolik sendromun diyabete ilerlemesini önlemek açısından büyük önem taşımaktadır. Kuersetinin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri, bağırsaklardan glukoz emiliminin azaltılması, hepatik glukoz üretiminin sınırlandırılması ve periferik dokularda glukoz

kullanımının artırılması gibi çok yönlü mekanizmalarla açıklanmaktadır (Sok Yen ve ark., 2021).

Bazı deneysel çalışmalarda kuersetinin α -glukozidaz ve α -amilaz enzimlerini inhibe ederek yemek sonrası glukoz yükselmelerini azaltabildiği bildirilmiştir. Ayrıca karaciğerde glukoneogenezden sorumlu bazı enzimlerin aktivitesini baskılayarak glukoz üretimini sınırlandırabileceği öne sürülmektedir. Bu etkiler, kuersetinin prediyabetik bireylerde metabolik kontrolün desteklenmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (Günal-Köroğlu ve ark., 2025).

Obezite ve Adipoz Doku Üzerine Etkileri

Adipoz doku günümüzde yalnızca enerji depolayan bir yapı olarak değil, aynı zamanda metabolik düzenleyici bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromda özellikle visseral yağ dokusunun artması hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (Chait ve den Hartigh, 2020).

Kuersetinin yağ dokusu üzerindeki etkileri son yıllarda yoğun şekilde araştırılmaktadır. Çeşitli çalışmalar kuersetinin adiposit farklılaşmasını etkileyebildiğini ve yağ birikimini sınırlandırabildiğini göstermektedir. Bunun yanında enerji harcamasını artıran mekanizmalar üzerinde de etkili olabileceği bildirilmektedir (Chen ve ark., 2026).

Deneysel modellerde kuersetin uygulamasının vücut ağırlığında, yağ kütlelerinde ve bel çevresi göstergelerinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte insan çalışmalarında elde edilen sonuçlar daha değişken olup, kilo kaybı üzerindeki etkilerin net olarak ortaya konulabilmesi için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Huang ve ark., 2019).

Kardiyovasküler Koruyucu Özellikleri

Metabolik sendromlu bireylerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bu nedenle metabolik

sendrom tedavisinde kardiyovasküler riskin azaltılması temel hedeflerden biridir (Evans ve ark., 2026).

Kuersetin üzerine yapılan klinik çalışmalar, düzenli kullanımın bazı bireylerde kan basıncında düşüş sağlayabildiğini göstermektedir. Ayrıca damar fonksiyonlarının iyileştirilmesi, endotelial sağlığın korunması ve aterosklerotik süreçlerin yavaşlatılması üzerinde olumlu etkiler bildirilmiştir (Osorowski ve ark., 2025).

Bunun yanında kuersetinin lipid profili üzerinde de yararlı etkiler gösterebildiği, özellikle trigliserid düzeylerinin azaltılması ve HDL kolesterol seviyelerinin desteklenmesi açısından potansiyel faydalar sağlayabileceği belirtilmektedir. Bu özellikler kuersetini metabolik sendromun kardiyovasküler komplikasyonlarına karşı dikkat çekici bir destek molekülü haline getirmektedir (Jin ve ark., 2025).

Kombinasyon Tedavilerindeki Yeri

Metabolik sendrom çok faktörlü bir hastalık olduğundan tek bir tedavi yaklaşımı çoğu zaman yeterli olmamaktadır. Bu nedenle günümüzde farmakolojik tedaviler, beslenme düzenlemeleri ve biyolojik aktif bileşiklerin birlikte kullanıldığı kombinasyon stratejileri ön plana çıkmaktadır (Lillich ve ark., 2021).

Kuersetin, metformin, statinler, antihipertansif ilaçlar ve omega-3 yağ asitleri gibi tedavi yaklaşımları ile birlikte kullanılmasına yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Bazı araştırmalar kuersetinin mevcut tedavilerin etkinliğini artırabileceğini ve oksidatif hasarı azaltarak organ koruyucu etkiler sağlayabileceğini göstermektedir (Loson-Kawalec ve ark., 2026).

Ayrıca resveratrol, kurkumin ve epigallokateşin gallat gibi diğer polifenollerle birlikte kullanıldığında sinerjik etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte ilaç-besin etkileşimleri ve optimal dozların belirlenmesi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır (Cione ve ark., 2019).

Klinik Kullanım Potansiyeli

Kuersetin günümüzde besin takviyesi formunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Güvenlilik profilinin genel olarak olumlu olması, doğal kaynaklı olması ve çoklu biyolojik hedeflere etki edebilmesi klinik açıdan önemli avantajlar sağlamaktadır (Vollmannova ve ark., 2024).

Özellikle metabolik sendrom açısından yüksek risk taşıyan bireylerde koruyucu yaklaşımın bir parçası olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte klinik uygulamaya geçiş sürecinde standardizasyon önemli bir sorundur. Kullanılan preparatların içerikleri, biyoyararlanımları ve dozları arasında önemli farklılıklar bulunabilmektedir (Frent ve ark., 2024).

Gelecekte geliştirilmesi planlanan farmasötik formülasyonlar sayesinde kuersetinin terapötik etkinliğinin artırılması ve klinik kullanıma daha uygun hale getirilmesi beklenmektedir (Gupta ve ark., 2026).

Mevcut Kısıtlılıklar ve Gelecek Perspektifler

Kuersetin üzerine yapılan araştırmalar umut verici sonuçlar ortaya koymasına rağmen bazı önemli sınırlılıklar bulunmaktadır. Bunların başında düşük biyoyararlanım gelmektedir. Oral alım sonrasında emilimin sınırlı olması ve hızlı metabolizmaya uğraması, hedef dokularda yeterli konsantrasyonlara ulaşılmasını zorlaştırabilmektedir (Kandemir ve ark., 2022).

Diğer bir sorun ise klinik çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklardır. Çalışmalarda kullanılan dozlar, uygulama süreleri, hasta grupları ve değerlendirme kriterleri önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Bu durum sonuçların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir (Devi ve ark., 2024).

Gelecekte yapılacak araştırmaların özellikle aşağıdaki alanlara odaklanması beklenmektedir:

- Yüksek biyoyararlanıma sahip yeni kuersetin formülasyonlarının geliştirilmesi
- Uzun süreli randomize kontrollü klinik çalışmaların gerçekleştirilmesi
- Metabolik sendromun farklı alt gruplarında etkinliğin değerlendirilmesi
- Kişiselleştirilmiş beslenme ve hassas tıp yaklaşımlarında kullanım potansiyelinin araştırılması
- Kuersetinin diğer doğal biyoaktif bileşiklerle sinerjik etkilerinin belirlenmesi

SONUÇ VE ÖNERİLER

Metabolik sendrom, günümüzde giderek artan prevalansı ve yol açtığı ciddi komplikasyonlar nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. İnsülin direnci, abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi gibi birbirleriyle ilişkili metabolik bozuklukların bir araya gelmesiyle ortaya çıkan bu sendrom, yalnızca metabolik dengeyi değil aynı zamanda kardiyovasküler sistem, böbrekler, karaciğer ve diğer birçok organın fonksiyonlarını da olumsuz yönde etkilemektedir. Son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalar, metabolik sendromun gelişiminde oksidatif stres, kronik inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve kalsiyum homeostazındaki bozuklukların merkezi bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle hastalığın moleküler temellerinin daha iyi anlaşılması, yeni koruyucu ve tedavi edici yaklaşımların geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu kitapta metabolik sendromun klinik ve moleküler özellikleri ayrıntılı olarak incelenmiş, oksidatif stres ve kalsiyum homeostazının hastalığın patogenezindeki yeri güncel bilgiler ışığında değerlendirilmiştir. Oksidatif stresin metabolik sendromun hemen her aşamasında etkili olduğu, reaktif oksijen türlerinin artışıyla birlikte hücresel bileşenlerde hasar meydana geldiği ve bunun sonucunda insülin sinyalizasyonu, enerji metabolizması ve hücresel fonksiyonların bozulduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra hücre içi kalsiyum dengesinin korunmasında görev alan mekanizmaların bozulması, endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal hasar ve hücresel ölüm süreçlerinin aktivasyonu gibi birçok patolojik olaya zemin hazırlamaktadır. Oksidatif stres ve kalsiyum düzensizliği arasındaki karşılıklı etkileşim, metabolik sendromun ilerlemesini hızlandıran önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir.

Doğal flavonoidler arasında yer alan kuersetin, sahip olduğu güçlü biyolojik özellikler nedeniyle metabolik sendrom araştırmalarında dikkat çeken bileşiklerden biri haline gelmiştir. Kuersetinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri sayesinde oksidatif hasarı azaltabildiği, hücresel savunma sistemlerini destekleyebildiği ve metabolik dengeyi koruyabildiği gösterilmiştir. Ayrıca kuersetinin hücre içi kalsiyum homeostazının sürdürülmesine katkıda bulunduğu, endoplazmik retikulum ve mitokondri fonksiyonlarını desteklediği ve metabolik sendromun neden olduğu hücresel hasara karşı koruyucu etkiler oluşturabildiği bildirilmektedir. Bu etkiler, kuersetinin yalnızca semptomlara yönelik değil, hastalığın temel moleküler mekanizmalarına yönelik bir yaklaşım sunabileceğini düşündürmektedir.

Deneyssel çalışmalar kuersetinin insülin duyarlılığını artırabildiğini, glukoz metabolizmasını iyileştirebildiğini, yağ dokusu fonksiyonlarını düzenleyebildiğini ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde olumlu etkiler gösterebildiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte insanlarda gerçekleştirilen klinik çalışmaların sayısı hâlen sınırlıdır ve elde edilen sonuçlar tam anlamıyla tutarlılık göstermemektedir. Kuersetinin düşük biyoyararlanımı, farklı çalışma tasarımları ve kullanılan dozlar arasındaki değişkenlik, mevcut verilerin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle kuersetinin metabolik sendrom tedavisindeki yerinin daha net belirlenebilmesi için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Gelecekte yapılacak çalışmaların, kuersetinin moleküler etki mekanizmalarını daha ayrıntılı şekilde ortaya koyması ve özellikle oksidatif stres ile kalsiyum homeostazı arasındaki etkileşimlerdeki rolünü açıklığa kavuşturması beklenmektedir. Bunun yanında biyoyararlanımı artırılmış yeni formülasyonların geliştirilmesi, uzun süreli klinik çalışmaların yürütülmesi ve kuersetinin mevcut tedavi yaklaşımlarıyla birlikte kullanımının değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca kişiselleştirilmiş tıp ve fonksiyonel beslenme

alanlarındaki gelişmeler doğrultusunda kuersetinin metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde daha etkin biçimde kullanılabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak kuersetin, metabolik sendromun gelişiminde önemli rol oynayan oksidatif stres ve kalsiyum homeostazı bozukluklarını hedefleyebilen, çok yönlü biyolojik etkilere sahip doğal bir flavonoiddir. Mevcut bilimsel veriler, kuersetinin metabolik sağlığın korunmasına ve metabolik sendromun komplikasyonlarının azaltılmasına katkı sağlayabilecek önemli bir destekleyici ajan olduğunu göstermektedir. Ancak bu potansiyelin klinik uygulamalara tam olarak yansıtılabilmesi için daha kapsamlı deneysel ve klinik araştırmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir

KAYNAKÇA

Abd El Aziz, R., Fawzy, M. W., Khalil, N., Abdel Atty, S., & Sabra, Z. (2018). Vascular affection in relation to oxidative DNA damage in metabolic syndrome. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 9(2), 43–51. <https://doi.org/10.1177/2042018817750823>

Aghababaei, F., & Hadidi, M. (2023). Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 16(7), 1020. <https://doi.org/10.3390/ph16071020>

Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 23(5), 469–480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>

Arias, N., Macarulla, M. T., Aguirre, L., Martínez-Castaño, M. G., & Portillo, M. P. (2014). Quercetin can reduce insulin resistance without decreasing adipose tissue and skeletal muscle fat accumulation. *Genes & nutrition*, 9(1), 361. <https://doi.org/10.1007/s12263-013-0361-7>

Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>

Baqer SH, Al-Shawi SG, Al-Younis ZK. (2024). Quercetin, the Potential Powerful Flavonoid for Human and Food: A Review. *Front. Biosci. (Elite Ed)* 16(3): 30 <https://doi.org/10.31083/j.fbe1603030>

Bootman, M. D., & Bultynck, G. (2020). *Fundamentals of Cellular Calcium Signaling: A Primer*. Cold Spring Harbor

perspectives in biology, 12(1), a038802.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038802>

Carrillo-Martinez, E. J., Flores-Hernández, F. Y., Salazar-Montes, A. M., Nario-Chaidez, H. F., & Hernández-Ortega, L. D. (2024). Quercetin, a Flavonoid with Great Pharmacological Capacity. *Molecules*, 29(5), 1000.
<https://doi.org/10.3390/molecules29051000>

Cerf M. E. (2013). Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 4, 37.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00037>

Chait, A., & den Hartigh, L. J. (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 22.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>

Chandimali, N., Bak, S. G., Park, E. H., Lim, H. J., Won, Y. S., Kim, E. K., Park, S. I., & Lee, S. J. (2025). Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. *Cell death discovery*, 11(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02278-8>

Chaudhary, P., Janmeda, P., Docea, A. O., Yeskaliyeva, B., Abdull Razis, A. F., Modu, B., Calina, D., & Sharifi-Rad, J. (2023). Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Frontiers in chemistry*, 11, 1158198. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1158198>

Chen, X., Shi, C., He, M. et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Sig Transduct Target Ther* 8, 352 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01570-w>

Chen Z, Peng B, Zhao L, Huang Z, Chen M, Zheng S, Jiang Y, Zhou L, Li X. (2026) Quercetin inhibits adipogenesis and promotes adipose tissue remodeling through lipophagy-mediated lipid droplet (LD) clearance, *Chemico-Biological Interactions*, Volume 432, 112053, <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2026.112053>.

Cione, E., La Torre, C., Cannataro, R., Caroleo, M. C., Plastina, P., & Gallelli, L. (2019). Quercetin, Epigallocatechin Gallate, Curcumin, and Resveratrol: From Dietary Sources to Human MicroRNA Modulation. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(1), 63. <https://doi.org/10.3390/molecules25010063>

Cizmarova B., Hubkova B., Birkova A. Quercetin as an effective antioxidant against superoxide radical. *Functional Food Science* 2023; 3(3): 15-25. DOI: <https://www.doi.org/10.31989/ffs.v3i3.1076>

Çelik, N., Taştan, K., & Bilge Yerli, E. (2023). Hipertansiyon Tanılı Hastalarda Metabolik Sendrom Risk Faktörlerinin Araştırılması. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 72-82. <https://doi.org/10.53493/avrasyasbd.1278468>

Dagher, O., Mury, P., Thorin-Trescases, N., Noly, P. E., Thorin, E., & Carrier, M. (2021). Therapeutic Potential of Quercetin to Alleviate Endothelial Dysfunction in Age-Related Cardiovascular Diseases. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 658400. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.658400>

Davì, F., Iaconis, A., Cordaro, M., Di Paola, R., & Fusco, R. (2025). Nutraceutical Strategies for Targeting Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Foods* (Basel, Switzerland), 14(13), 2193. <https://doi.org/10.3390/foods14132193>

de Almeida, A. J. P. O., de Oliveira, J. C. P. L., da Silva Pontes, L. V., de Souza Júnior, J. F., Gonçalves, T. A. F., Dantas, S. H., de Almeida Feitosa, M. S., Silva, A. O., & de Medeiros, I. A. (2022). ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 1225578. <https://doi.org/10.1155/2022/1225578>

DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2

diabetes mellitus. Nature reviews. Disease primers, 1, 15019.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>

Devi V, Deswal G, Dass R, Chopra B, Kriplani P, Grewal AS, Guarve K, Dhingra AK. Therapeutic Potential and Clinical Effectiveness of Quercetin: A Dietary Supplement. Recent Adv Food Nutr Agric. 2024;15(1):13-32. doi: 10.2174/012772574X269376231107095831. PMID: 38258783.

Dludla, P. V., Mabhida, S. E., Ziqubu, K., Nkambule, B. B., Mazibuko-Mbeje, S. E., Hanser, S., Basson, A. K., Pheiffer, C., & Kengne, A. P. (2023). Pancreatic β -cell dysfunction in type 2 diabetes: Implications of inflammation and oxidative stress. World journal of diabetes, 14(3), 130–146.
<https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i3.130>

Evans PC, Vilahur G, Kleinbongard P, Osto E, Remme CA, Madonna R, Aksentijevic D, Sourij H, Davidson SM, Santovito D, Gindlhuber J, Weber C, Linke WA, Lutgens E, Bertrand L, Dawson D, Bäck M, Norata GD, Wojta J, Perrino C. (2026) Novel cardiovascular metabolic risk factor mechanisms and therapeutic opportunities: A scientific statement of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science, the ESC Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart, the ESC Working Group on Myocardial Function, and the ESC Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology, European Heart Journal, 116,
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag116>

Feng Z, Tan Z and Lu D (2025) Mitochondrial bioenergetics dysfunction in T2DM: linking oxidative stress to insulin resistance. Front. Endocrinol. 16:1674477. doi: 10.3389/fendo.2025.1674477

Ferdinand, K. C., Norris, K. C., Rodbard, H. W., & Trujillo, J. M. (2023). Humanistic and Economic Burden of Patients with Cardiorenal Metabolic Conditions: A Systematic Review. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related

disorders, 14(12), 1979–1996. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01464-8>

Frent, O.-D., Stefan, L., Morgovan, C. M., Duteanu, N., Dejeu, I. L., Marian, E., Vicaș, L., & Manole, F. (2024). A Systematic Review: Quercetin—Secondary Metabolite of the Flavonol Class, with Multiple Health Benefits and Low Bioavailability. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 12091. <https://doi.org/10.3390/ijms252212091>

García-Martínez, D. J., Arroyo-Hernández, M., Posada-Ayala, M., & Santos, C. (2021). The High Content of Quercetin and Catechin in Airen Grape Juice Supports Its Application in Functional Food Production. *Foods (Basel, Switzerland)*, 10(7), 1532. <https://doi.org/10.3390/foods10071532>

González, P., Lozano, P., Ros, G., & Solano, F. (2023). Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9352. <https://doi.org/10.3390/ijms24119352>

Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C., Jr, Spertus, J. A., Costa, F., American Heart Association, & National Heart, Lung, and Blood Institute (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112(17), 2735–2752. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>

Gu, H. O., Noh, S. W., Kim, O. H., & Oh, B. C. (2025). Crucial roles of calcium ATPases and phosphoinositides: Insights into pathophysiology and therapeutic strategies. *Molecules and cells*, 48(9), 100254. <https://doi.org/10.1016/j.mocell.2025.100254>

Guo, B., Chou, F., Huang, L., Yin, F., Fang, J., Wang, J. B., & Jia, Z. (2024). Recent insights into oxidative metabolism of

quercetin: catabolic profiles, degradation pathways, catalyzing metalloenzymes and molecular mechanisms. Critical reviews in food science and nutrition, 64(5), 1312–1339. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2115456>

Gupta M, Ahmad J, Sahoo MR, Waiwut P, Mishra A. (2026) Quercetin as therapeutic modality for inflammatory diseases: Where we are and where to go?, Food Bioscience, 76, 108149, <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2025.108149>.

Günel-Köroğlu, D., Catalkaya, G., Yusufoglu, B., Kezer, G., Esatbeyoglu, T., Abd El-Aty, A. M., & Capanoglu, E. (2025). Quercetin: Potential antidiabetic effects through enzyme inhibition and starch digestibility. Food Safety and Health, 3(1), 9–22. <https://doi.org/10.1002/fsh3.12066>

Hala MA, Lila HF. (2013) Flaxseed and quercetin improve anti-inflammatory cytokine level and insulin sensitivity in animal model of metabolic syndrome, the fructose-fed rats. Arabian Journal of Chemistry. 10 (2_suppl);S3015-S3020. doi:10.1016/j.arabjc.2013.11.042

Hamooya BM, Siame L, Muchaili L, Masenga SK and Kirabo A (2025) Metabolic syndrome: epidemiology, mechanisms, and current therapeutic approaches. Front. Nutr. 12:1661603. doi: 10.3389/fnut.2025.1661603

Han, D., Fang, X., Su, D., Huang, L., He, M., Zhao, D., Zou, Y., & Zhang, R. (2019). Dietary Calcium Intake and the Risk of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Scientific reports, 9(1), 19046. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55507-x>

Ho, C. L., Kao, N. J., Lin, C. I., Cross, T. L., & Lin, S. H. (2022). Quercetin Increases Mitochondrial Biogenesis and Reduces Free Radicals in Neuronal SH-SY5Y Cells. Nutrients, 14(16), 3310. <https://doi.org/10.3390/nu14163310>

Hu, P., Liu, M., Wu, T., Zhang, Y., Liu, C., Wang, L., Zhang, W., Que, Y., You, J., Yu, W., & Tong, X. (2025). Calcium dysregulation disrupts mitochondrial homeostasis by interfering AMPK/Drp1 pathway to aggravate plaque progression and instability. *Theranostics*, 15(15), 7567–7583. <https://doi.org/10.7150/thno.112041>

Huang P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease models & mechanisms*, 2(5-6), 231–237. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>

Huang H, Liao D, Dong Y, Pu R. Clinical effectiveness of quercetin supplementation in the management of weight loss: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:553-563 <https://doi.org/10.2147/DMSO.S199830>

Kandemir K, Tomas M, McClements DJ, Capanoglu E. (2022) Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability, *Trends in Food Science & Technology*, 119, 192-200, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.11.032>.

Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., & Chrousos, G. (2011). Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC medicine*, 9, 48. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>

Kawai, T., Autieri, M. V., & Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American journal of physiology. Cell physiology*, 320(3), C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>

Klop, B., Elte, J. W., & Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218–1240. <https://doi.org/10.3390/nu5041218>

Kobayashi, T., Kurebayashi, N., & Murayama, T. (2021). The Ryanodine Receptor as a Sensor for Intracellular Environments in Muscles. *International journal of molecular sciences*, 22(19), 10795. <https://doi.org/10.3390/ijms221910795>

Koleva-Tyutyundzhieva, D., Ilieva-Gerova, M., Deneva, T., & Orbetzova, M. (2025). Metabolic and Inflammatory Adipokine Profiles in PCOS: A Focus on Adiposity, Insulin Resistance, and Atherogenic Risk. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(19), 9702. <https://doi.org/10.3390/ijms26199702>

Krawczyk, M., Burzynska-Pedziwiatr, I., Wozniak, L. A., & Bukowiecka-Matusiak, M. (2023). Impact of Polyphenols on Inflammatory and Oxidative Stress Factors in Diabetes Mellitus: Nutritional Antioxidants and Their Application in Improving Antidiabetic Therapy. *Biomolecules*, 13(9), 1402. <https://doi.org/10.3390/biom13091402>

Lillich, F. F., Imig, J. D., & Proschak, E. (2021). Multi-Target Approaches in Metabolic Syndrome. *Frontiers in pharmacology*, 11, 554961. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.554961>

Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., Beguinot, F., & Miele, C. (2019). Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>

Loson-Kawalec, M., Sawina, P., Kowalczyk, A., Pazek, E., Szydłowska, D., Pawłowska, J., Boczkowski, D., Wielochowska, A., Szymanski, D., Podkanowicz, M., Majchrzak, M., Dolata, T., Majchrowicz, W., Dadynska, P., Nowak, J., & Polus, A. (2026). Metabolic Syndrome in Focus: Emerging Causes, New Diagnostic Approaches and Criteria, and Long-Term Health Consequences. *Cureus*, 18(1), e101012. <https://doi.org/10.7759/cureus.101012>

Lu, T., Gao, J., Zhu, P., Cao, R., & Ye, K. (2026). The multi-target protective effects of quercetin in cerebrovascular diseases: a dietary strategy for endothelial repair and neuroprotection. *Frontiers in nutrition*, 13, 1775964. <https://doi.org/10.3389/fnut.2026.1775964>

Lusis, A. J., Attie, A. D., & Reue, K. (2008). Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. *Nature reviews. Genetics*, 9(11), 819–830. <https://doi.org/10.1038/nrg2468>

Mamun AA, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. Polyphenols Targeting NF- κ B Pathway in Neurological Disorders: What We Know So Far?. *Int J Biol Sci* 2024; 20(4):1332-1355. doi:10.7150/ijbs.90982. <https://www.ijbs.com/v20p1332.htm>

Manoharan, R. R., Prasad, A., Pospíšil, P., & Kzhyshkowska, J. (2024). ROS signaling in innate immunity via oxidative protein modifications. *Frontiers in immunology*, 15, 1359600. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1359600>

Mao, H., Zhao, X. & Sun, Sc. NF- κ B in inflammation and cancer. *Cell Mol Immunol* 22, 811–839 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01310-w>

Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen*, 2(2), 48-78. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>

Masenga, S. K., Kabwe, L. S., Chakulya, M., & Kirabo, A. (2023). Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 24(9), 7898. <https://doi.org/10.3390/ijms24097898>

Matuz-Mares, D., González-Andrade, M., Araiza-Villanueva, M. G., Vilchis-Landeros, M. M., & Vázquez-Meza, H. (2022). Mitochondrial Calcium: Effects of Its Imbalance in Disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(5), 801. <https://doi.org/10.3390/antiox11050801>

Michala, A. S., & Pritsa, A. (2022). Quercetin: A Molecule of Great Biochemical and Clinical Value and Its Beneficial Effect on Diabetes and Cancer. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 10(3), 37. <https://doi.org/10.3390/diseases10030037>

Mirza, M. A., Mahmood, S., Hilles, A. R., Ali, A., Khan, M. Z., Zaidi, S. A. A., Iqbal, Z., & Ge, Y. (2023). Quercetin as a Therapeutic Product: Evaluation of Its Pharmacological Action and Clinical Applications-A Review. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 16(11), 1631. <https://doi.org/10.3390/ph16111631>

Muniyappa, R., Chen, H., Montagnani, M., Sherman, A., & Quon, M. J. (2020). Endothelial dysfunction due to selective insulin resistance in vascular endothelium: insights from mechanistic modeling. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 319(3), E629–E646. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00247.2020>

Muscolo, A., Maffia, A., Marra, F., Battaglia, S., Oliva, M., Mallamaci, C., & Russo, M. (2025). Unlocking the Health Secrets of Onions: Investigating the Phytochemical Power and Beneficial Properties of Different Varieties and Their Parts. *Molecules*, 30(8), 1758. <https://doi.org/10.3390/molecules30081758>

Nandi, A., Yan, L. J., Jana, C. K., & Das, N. (2019). Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 9613090. <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>

Niziński, P., Hawrył, A., Polak, P., Kondracka, A., Oniszczyk, T., Soja, J., Hawrył, M., & Oniszczyk, A. (2025). Potential of Quercetin as a Promising Therapeutic Agent Against Type 2 Diabetes. *Molecules*, 30(15), 3096. <https://doi.org/10.3390/molecules30153096>

Noubiap, J. J., Nansseu, J. R., Nyaga, U. F., Ndoadoumgue, A. L., Ngouo, A. T., Tounouga, D. N., Tianyi, F. L., Foka, A. J., Lontchi-Yimagou, E., Nkeck, J. R., & Bigna, J. J. (2025). Worldwide trends in metabolic syndrome from 2000 to 2023: a systematic review and modelling analysis. *Nature communications*, 17(1), 573. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-67268-5>

Ozorowski, M., Wiciński, M., Kuźmiński, O., Wojciechowski, P., Siedlecki, Z., Śniegocki, M., & Włodarczyk, E. (2025). The Effects of Quercetin on Vascular Endothelium, Inflammation, Cardiovascular Disease and Lipid Metabolism-A Review. *Nutrients*, 17(9), 1579. <https://doi.org/10.3390/nu17091579>

Özer, F. D., Kocaman Kalkan, K., Narlı, B., & Yılmaz, C. (2025). The Effect of Quercetin on Oxidative Stress Parameters in A Fructose-Induced Experimental Metabolic Syndrome Model. *Value in Health Sciences*, 15(2), 159-167. <https://doi.org/10.33631/sabd.1579811>

Panda, S., Behera, S., Alam, M. F., & Syed, G. H. (2021). Endoplasmic reticulum & mitochondrial calcium homeostasis: The interplay with viruses. *Mitochondrion*, 58, 227–242. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2021.03.008>

Peggion, C., Marchionni, I., Carafoli, E., Brini, M., & Cali, T. (2025). Plasma membrane calcium ATPases and cerebellar pathology: what's the role in the ataxia?. *Biology direct*, 20(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s13062-025-00702-2>

Pei, J., Pan, X., Wei, G., & Hua, Y. (2023). Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxidation. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1147414. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1147414>

Peter Lümмен. Chapter Five - Calcium Channels as Molecular Target Sites of Novel Insecticides, Editor(s): Ephraim Cohen, *Advances in Insect Physiology*, Academic Press, 44, 2013, 287-347,

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394389-7.00005-3>.

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>

Piamsiri, C., Fefelova, N., Pamarthi, S. H., Gwathmey, J. K., Chattipakorn, S. C., Chattipakorn, N., & Xie, L.-H. (2024). Potential

Roles of IP3 Receptors and Calcium in Programmed Cell Death and Implications in Cardiovascular Diseases. *Biomolecules*, 14(10), 1334. <https://doi.org/10.3390/biom14101334>

Pietrangelo, D., Lopa, C., Litterio, M., Cotugno, M., Rubattu, S., & Lombardi, A. (2025). Metabolic Disturbances Involved in Cardiovascular Diseases: The Role of Mitochondrial Dysfunction, Altered Bioenergetics and Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(14), 6791. <https://doi.org/10.3390/ijms26146791>

Qi, W., Qi, W., Xiong, D., & Long, M. (2022). Quercetin: Its Antioxidant Mechanism, Antibacterial Properties and Potential Application in Prevention and Control of Toxipathy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(19), 6545. <https://doi.org/10.3390/molecules27196545>

Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2013). Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 1–58. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110062>

Rodop BB, Erbaş O. Mitochondrial dysfunction in aging and disease: The role of nutrition. *D J Med Sci* 2023;9(1):43-55. doi: 10.5606/fng.btd.2023.121.

Romero-García, T., Vázquez-Jiménez, J. G., Sánchez-Hernández, R., Olivares-Reyes, J. A., & Rueda, A. (2025). Insulin resistance, Ca²⁺ signaling alterations and vascular dysfunction in prediabetes and metabolic syndrome. *Frontiers in physiology*, 16, 1535153. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1535153>

Sabanna Patil, K., & Ratan Wadekar, R. (2021). Lipid Peroxidation: A Signaling Mechanism in Diagnosis of Diseases. In *Accenting Lipid Peroxidation*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99706>

Salehi, B., Machin, L., Monzote, L., Sharifi-Rad, J., Ezzat, S. M., Salem, M. A., Merghany, R. M., El Mahdy, N. M., Kılıç, C. S.,

Sytar, O., Sharifi-Rad, M., Sharopov, F., Martins, N., Martorell, M., & Cho, W. C. (2020). Therapeutic Potential of Quercetin: New Insights and Perspectives for Human Health. *ACS omega*, 5(20), 11849–11872. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01818>

Sannappa Gowda, N. G., Shiragannavar, V. D., Karunakara, S. H., Veeranna, R. P., Suvana, D., Kumar, D. P., & Santhekadur, P. K. (2024). Novel role of Quercetin in ameliorating metabolic syndrome via VDR mediated activation of adiponectin/AdipoR2 signaling. *Biochemistry and biophysics reports*, 39, 101754. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101754>

Sanoner, Philippe. (2005). Apple polyphenolic antioxidant: Higher quercetin extracts from cider-apple skin. *Agro Food Industry Hi-Tech*. 16. 31-33.

Scognamiglio, A., Corvino, A., Caliendo, G., Fiorino, F., Perissutti, E., Santagada, V., & Severino, B. (2025). Druggability of Sodium Calcium Exchanger (NCX): Challenges and Recent Development. *International journal of molecular sciences*, 26(18), 8888. <https://doi.org/10.3390/ijms26188888>

Shi, H., Shan, Y., Qian, K., Zhao, R., & Li, H. (2025). Intracellular Calcium Dysregulation: The Hidden Culprit in the Diabetes-Gout Nexus. *Biomedicines*, 13(11), 2694. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13112694>

Shkryl, V. M. (2024). Endoplasmic Reticulum Calcium Signaling in Hippocampal Neurons. *Biomolecules*, 14(12), 1617. <https://doi.org/10.3390/biom14121617>

Sok Yen, F., Shu Qin, C., Tan Shi Xuan, S., Jia Ying, P., Yi Le, H., Darmarajan, T., Gunasekaran, B., & Salvamani, S. (2021). Hypoglycemic Effects of Plant Flavonoids: A Review. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021, 2057333. <https://doi.org/10.1155/2021/2057333>

Song Q, Liu L, Yang Q, Pan M and Zhang Y (2026) Quercetin in metabolic diseases: mechanisms, therapeutics, and

multidimensional frontiers. *Front. Endocrinol.* 17:1800322. doi: 10.3389/fendo.2026.1800322

Stoeva, S., Hvarchanova, N., Georgiev, K. D., & Radeva-Ilieva, M. (2025). Green Tea: Antioxidant vs. Pro-Oxidant Activity. *Beverages*, 11(3), 64. <https://doi.org/10.3390/beverages11030064>

Syed, R. U., Moni, S. S., Break, M. K. B., Khojali, W. M. A., Jafar, M., Alshammari, M. D., Abdelsalam, K., Taymour, S., Alreshidi, K. S. M., Elhassan Taha, M. M., & Mohan, S. (2023). Broccoli: A Multi-Faceted Vegetable for Health: An In-Depth Review of Its Nutritional Attributes, Antimicrobial Abilities, and Anti-inflammatory Properties. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 12(7), 1157. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12071157>

Szkudelski, T., Szkudelska, K., & Łangowska, A. (2025). Quercetin as an Anti-Diabetic Agent in Rodents—Is It Worth Testing in Humans? *International Journal of Molecular Sciences*, 26(15), 7391. <https://doi.org/10.3390/ijms26157391>

Terao J. (2023). Potential Role of Quercetin Glycosides as Anti-Atherosclerotic Food-Derived Factors for Human Health. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 12(2), 258. <https://doi.org/10.3390/antiox12020258>

Tripathi S, Kharkwal G, Mishra R, Singh G (2024). Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signaling in heavy metals-induced oxidative stress, *Heliyon*, 10, 18, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37545>.

Vollmannová A, Bojňanská T, Musilová J, Lidiková J, Cifrová M. (2024) Quercetin as one of the most abundant represented biological valuable plant components with remarkable chemoprotective effects - A review. *Heliyon*, 10, 12, e33342, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33342>.

Walkon, L. L., Strubbe-Rivera, J. O., & Bazil, J. N. (2022). Calcium Overload and Mitochondrial Metabolism. *Biomolecules*, 12(12), 1891. <https://doi.org/10.3390/biom12121891>

Wang, R., Meng, J., Yang, S., Sun, B., Qian, W., & He, Y. (2026). Calcium-Dependent Protein Kinases in Plants: Structure, Signaling, and Multifaceted Regulatory Roles in Development and Stress Adaptation. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(4), 1843. <https://doi.org/10.3390/ijms27041843>

Wei, S., Zhang, N., Zhang, H., Chen, Z., Li, S., Wu, W., Liu, Z., Xia, Z., Luo, P., & Cheng, Q. (2026). Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis: its implications for therapy. *Signal transduction and targeted therapy*, 11(1), 136. <https://doi.org/10.1038/s41392-026-02600-z>

Yalçın S, Yılmaz AM, Altundağ EM, Koçtürk S. Kurkumin, Kuersetin ve Çay Kateşinlerinin Anti-Kanser Etkileri. *Marmara Pharmaceutical Journal* 21: 19-29, 2017 DOI: 10.12991/marupj.259877

Yi, H., Peng, H., Wu, X., Xu, X., Kuang, T., Zhang, J., Du, L., & Fan, G. (2021). The Therapeutic Effects and Mechanisms of Quercetin on Metabolic Diseases: Pharmacological Data and Clinical Evidence. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 6678662. <https://doi.org/10.1155/2021/6678662>

Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C and Beguinot F (2020) Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front. Physiol.* 10:1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607

Zhang, L., Xu, L. Y., Tang, F., Liu, D., Zhao, X. L., Zhang, J. N., Xia, J., Wu, J. J., Yang, Y., Peng, C., & Ao, H. (2024). New perspectives on the therapeutic potential of quercetin in non-communicable diseases: Targeting Nrf2 to counteract oxidative stress and inflammation. *Journal of pharmaceutical analysis*, 14(6), 100930. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.12.020>

Zhang W. (2026). Superoxide dismutase (SOD): Physicochemical properties, pharmacokinetics, therapeutic applications, and perspectives. 17. 46-75.

Zhao, X., An, X., Yang, C., Sun, W., Ji, H., & Lian, F. (2023). The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1149239. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149239>

Zheng, C., Chen, J.-P., Wang, X.-W., & Li, P. (2025). Reactive Oxygen Species in Plants: Metabolism, Signaling, and Oxidative Modifications. *Antioxidants*, 14(6), 617. <https://doi.org/10.3390/antiox14060617>

Zong, Y., Li, H., Liao, P. et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Sig Transduct Target Ther* 9, 124 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>

