



Peran Antioksidan Alami dalam Menghambat Stres Oksidatif sebagai Upaya Pencegahan Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2: Narrative Review

Ni Nyoman Indri Angelita¹, Ervina Damayanti¹, Muhammad Iqbal¹, Muhamad Fitra Wardana¹

¹ Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Korespondensi: Ni Nyoman Indri Angelita, alamat Jl. Pulau Sebesi, Sukareme, Kota Bandar Lampung,

e-mail angelitaangel036@gmail.com

Received : 2 Desember 2025

Accepted : 16 Desember 2025

Published : 22 Desember 2025

ABSTRAK: Diabetes Melitus Tipe 2 (DM T2) merupakan gangguan metabolisme persisten yang dibedakan oleh resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin, dan secara menyeluruh terkait dengan stres oksidatif dan peradangan kronis. Hiperглиkemia persisten meningkatkan generasi *Spesies Oksigen Reaktif* (ROS), yang memicu gangguan sel β pankreas, disfungsi endotel, dan komplikasi kronis termasuk nefropati, neuropati, dan retinopati diabetik. Karya ilmiah bertujuan untuk menjelaskan peran antioksidan alami dalam mengurangi stres oksidatif sebagai strategi untuk mencegah komplikasi terkait dengan DM T2. Metodologi yang digunakan dalam literatur ini terdiri dari tinjauan naratif yang didasarkan pada pencarian artikel yang dipublikasi dari 2016 hingga 2025 melalui PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Delapan artikel penelitian memenuhi kriteria inklusi, mencakup studi uji klinis dan eksperimental yang mengidentifikasi senyawa antioksidan alami seperti flavonoid, polifenol, resveratrol, kurkumin, dan triterpenoid tangkai. Temuan menunjukkan bahwa antioksidan alami dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen (SOD, GSH, HO-1, SIRT1), mengurangi biomarker stres oksidatif (MDA, ROS), dan menghambat jalur pensinyalan inflamasi (NF- κ B, TNF- α , IL-6). Kurkumin dan turunannya ditunjukkan dapat memberikan perlindungan pada jaringan otak dan jantung melalui aktivasi jalur pensinyalan Notch1/Hes1, sementara resveratrol ditemukan mampu meningkatkan ekspresi SIRT1 dan mengurangi peradangan sistemik. Formulasi nanopartikel kurkumin dan gagen juga meningkatkan bioavailabilitas dan kemanjuran terapeutiknya. Kesimpulannya, antioksidan alami menunjukkan potensi yang signifikan sebagai terapi tambahan dalam melemahkan stres oksidatif dan mencegah komplikasi kronis pada DM T2. Namun, penelitian klinis lebih lanjut sangat penting untuk memastikan kemanjuran dan keamanan jangka panjangnya.

Kata kunci: Diabetes Melitus Tipe 2, stres oksidatif, antioksidan alami, kurkumin, resveratrol.

The Role of Natural Antioxidants in Inhibiting Oxidative Stress as a Preventive Effort Against Type 2 Diabetes Mellitus Complications: A Narrative Review

ABSTRACT: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a persistent metabolic disorder characterized by insulin resistance and decreased insulin secretion, and is broadly associated with oxidative stress and chronic inflammation. Persistent hyperglycemia increases the generation of Reactive Oxygen Species (ROS), which triggers pancreatic β -cell impairment, endothelial dysfunction, and chronic complications including diabetic nephropathy, neuropathy, and retinopathy. This scientific work aims to elucidate the role of natural antioxidants in reducing oxidative stress as a strategy to prevent complications associated with T2DM. The methodology employed in this literature review consists of a narrative review based on articles published between 2016 and 2025 retrieved from PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar. Eight research articles met the inclusion criteria, encompassing clinical and experimental studies that identified natural antioxidant compounds such as flavonoids, polyphenols, resveratrol, curcumin, and triterpenoids derived from plant stems. Findings indicate that natural antioxidants can enhance the activity of endogenous antioxidant enzymes (SOD, GSH, HO-1, SIRT1),

reduce oxidative stress biomarkers (MDA, ROS), and inhibit inflammatory signaling pathways (NF- κ B, TNF- α , IL-6). Curcumin and its derivatives have been shown to provide neuroprotective and cardioprotective effects through activation of the Notch1/Hes1 signaling pathway, whereas resveratrol was found to upregulate SIRT1 expression and attenuate systemic inflammation. Moreover, nanoparticle formulations of curcumin and gagen improve its bioavailability and therapeutic efficacy. In conclusion, natural antioxidants demonstrate significant potential as adjunctive therapy in attenuating oxidative stress and preventing chronic complications in T2DM. However, further clinical studies are essential to confirm their long-term efficacy and safety.

Keyword: Type 2 Diabetes Mellitus, oxidative stress, natural antioxidants, curcumin, resveratrol.

DOI : 10.23960/jka.v12i2.pp28-35

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu gangguan metabolik yang paling umum, ditandai dengan menurunnya produksi insulin oleh sel β pankreas serta berkurangnya respons jaringan perifer terhadap hormon¹. Secara global, jumlah penderita diabetes diperkirakan mencapai 589 juta orang pada tahun 2024 dan diproyeksikan meningkat hingga 754 juta jiwa pada tahun 2045². Dari keseluruhan kasus tersebut, sekitar 90–95% merupakan DM tipe 2, yang menunjukkan tren peningkatan prevalensi secara konsisten³. Data *Diabetes Atlas* 2021 memperkirakan bahwa di Indonesia terdapat sekitar 28,6 juta penduduk berusia 20–79 tahun yang hidup dengan DMT2, dengan prevalensi sebesar 10,6%. Angka ini meningkat dibandingkan laporan Kementerian Kesehatan tahun 2018 yang mencatat prevalensi 2% berdasarkan diagnosis klinis dan 8,5% berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah⁴.

Peradangan dan stres oksidatif merupakan mekanisme utama yang berperan dalam perkembangan DMT2 serta komplikasinya⁵. Stres oksidatif seluler terjadi ketika keseimbangan redoks di dalam sel terganggu, sehingga memicu pembentukan radikal bebas reaktif yang dapat merusak sel dan jaringan⁶. Hiperglikemia kronis turut mengaktifkan sistem imun dan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi serta spesies oksigen reaktif (Reactive Oxygen Species/ROS), yang pada akhirnya memperburuk kerusakan seluler⁵. Peningkatan ROS di mitokondria dan sitosol berkontribusi terhadap stres oksidatif melalui kerusakan mitokondria, aktivasi jalur metabolik alternatif, serta pembentukan *Advanced Glycation End Products* (AGEs). Interaksi antara hiperglikemia, stres oksidatif,

dan peradangan membentuk suatu siklus patologis yang saling memperkuat, memperparah resistensi insulin dan kerusakan jaringan, meskipun kontribusi relatif masing-masing jalur pada organ target tertentu belum sepenuhnya dipahami⁷.

Meskipun terapi farmakologis seperti metformin dan insulin efektif dalam mengendalikan kadar glukosa darah, pengendalian glikemik tersebut belum sepenuhnya mampu mencegah progresivitas penyakit maupun munculnya komplikasi kronis akibat stres oksidatif yang berkelanjutan. Metformin dilaporkan dapat menurunkan produksi ROS serta menekan apoptosis sel yang dipicu oleh metabolit glukosa seperti methylglyoxal melalui regulasi jalur *Phosphoinositide 3-Kinase* (PI3K)/ *Protein Kinase B* (Akt) dan *Nuclear Factor Erythroid 2–Related Factor* (Nrf2)/ *Heme Oxygenase-1* (HO-1)⁸. Namun demikian, meskipun memiliki efek antioksidan sekunder, terapi metformin saja belum cukup untuk menghentikan seluruh mekanisme kerusakan oksidatif pada jaringan yang rentan.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antioksidan sintesis memiliki keterbatasan, antara lain potensi efek samping, toksisitas jangka panjang, serta ketersediaan hayati yang rendah. Oleh karena itu, perhatian ilmiah dalam beberapa tahun terakhir bergeser ke eksplorasi antioksidan alami yang berasal dari sumber botani atau organik, yang dinilai lebih aman dan berpotensi memberikan efek sinergis dalam menekan stres oksidatif pada Diabetes Melitus Tipe 2⁹. Antioksidan alami seperti flavonoid, polifenol, serta vitamin C dan E diketahui mampu menetralkan ROS, meningkatkan keseimbangan redoks seluler, serta melindungi

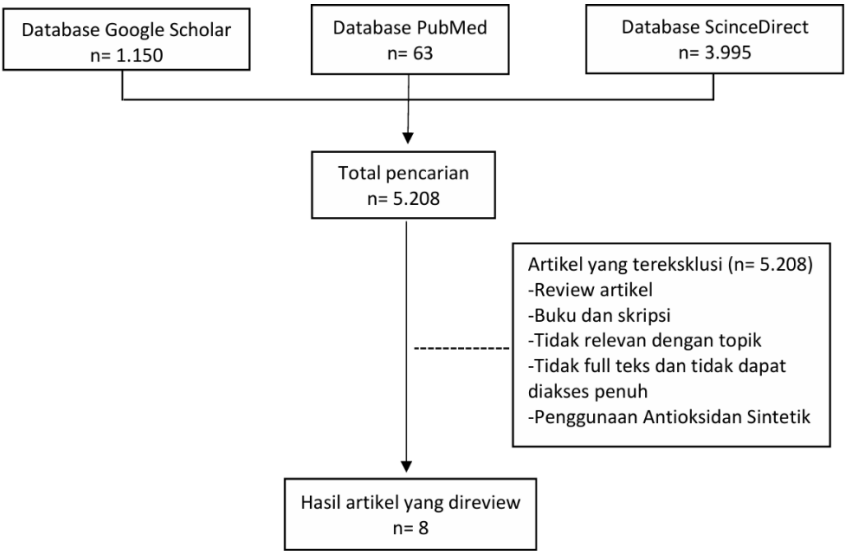
fungsi mitokondria yang terganggu akibat hiperglikemia kronis. Mekanisme ini berpotensi mencegah terjadinya komplikasi kronis, termasuk nefropati, neuropati, dan retinopati diabetik¹⁰.

Meskipun berbagai penelitian telah melaporkan potensi antioksidan alami dalam menurunkan stres oksidatif pada DMT2, hasil yang dilaporkan masih menunjukkan variasi yang cukup besar, baik dari segi jenis senyawa, dosis, durasi intervensi, maupun luaran klinis yang dievaluasi. Sebagian studi menekankan perbaikan biomarker stres oksidatif dan inflamasi, sementara penelitian lain lebih menyoroti perbaikan fungsi metabolik atau perlindungan jaringan spesifik, sehingga hingga saat ini belum terdapat konsensus yang jelas mengenai mekanisme dominan dan relevansi klinis antioksidan alami dalam pencegahan komplikasi DMT2. Selain itu, sebagian besar kajian sebelumnya berfokus pada satu jenis antioksidan atau satu target organ, sehingga pemahaman yang komprehensif mengenai peran berbagai antioksidan alami terhadap stres oksidatif dan komplikasi kronis DMT2 masih terbatas. Oleh karena itu, diperlukan suatu tinjauan naratif yang secara kritis membandingkan temuan-temuan penelitian tersebut untuk mengidentifikasi pola efek, perbedaan hasil, serta implikasi terapeutik antioksidan alami sebagai strategi pendukung dalam pencegahan komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2.

METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan naratif yang bertujuan untuk mengevaluasi peran antioksidan alami dalam mengurangi berbagai komplikasi yang berhubungan dengan Diabetes Mellitus Tipe 2. Proses penelusuran literatur dilakukan secara sistematis melalui basis data PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, dengan menggunakan kata kunci: “Diabetes Melitus Tipe 2” ATAU “Diabetes Tipe 2” DAN (“antioksidan alami”, “antioksidan nabati”, “fitokimia”, “flavonoid”, “polifenol”, “kurkumin”, “resveratrol”, “vitamin C”, atau “vitamin E”) DAN (“komplikasi”, “stres oksidatif”, atau “komplikasi diabetes”), serta mengombinasikannya dengan operator Boolean untuk memperluas cakupan hasil pencarian. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian yang diterbitkan antara tahun 2016 hingga 2025, berbahasa Indonesia atau Inggris, membahas pengaruh antioksidan alami terhadap komplikasi Diabetes Mellitus Tipe 2 baik pada manusia maupun hewan percobaan, dan dapat diakses secara penuh. Sebaliknya, kriteria eksklusi mencakup artikel yang berbentuk editorial, komentar, penelitian mengenai antioksidan sintesis, serta tulisan dengan topik yang tidak relevan.

Gambar 1.



HASIL

Berdasarkan hasil penelusuran jurnal dan artikel ilmiah didapatkan hasil sebanyak 5.208 jurnal dan artikel ilmiah. Penulis melakukan identifikasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi hingga didapatkan 8 artikel ilmiah yang sesuai dengan kriteria. Hasil ringkasan 8 artikel acuan tersebut dapat dilihat pada table berikut:

Tabel 1. Hasil

Peneliti	Sumber Antioksidan	Senyawa Aktif Utama	Desain Penelitian	Mekanisme Atau Efek yang Ditemukan	Hasil Utama
Setyaningsih <i>et al.</i> (2017)	Produk Galohgor (herbal tradisional)	Senyawa fitokimia Kompleks (flavonoid polifenol)	Uji klinis pada 18 pasien DM T2 (intervensi 38 hari)	Meningkatkan aktivitas antioksidan 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), menurunkan kadar Malondialdehyde (MDA) plasma	Produk galohgor signifikan menurunkan stres oksidatif pada pasien DM T2
García-Martínez <i>et al.</i> (2023)	Resveratrol (dari kacang, anggur, buah beri)	Polifenol stilbenoid	Randomized clinical trial, 97 lansia DM T2, 6 bulan	Meningkatkan SIRT1, total antioksidant capacity, menurunkan lipoperoksida dan isoprostane	Dosis 1000 mg/hari paling efektif dalam menurunkan stres oksidatif
Mahjabeen <i>et al.</i> (2022)	Resveratrol	Resveratrol 200 mg/hari	Uji klinis acak terkontrol (24 minggu, 94 pasien)	Menurunkan MDA,TNF- α, IL-6,hs-CRP, meningkatkan ekspresi miRNA antiinflamasi	Perbaikan glikemik dan stres oksidatif, potensi mencegah komplikasi
Abdulmalek <i>et al.</i> (2021)	Curcumin nanopartikel (CurNP)	Kurkumin nanopartikel	Uji in vivo (tikus T2DM, 6 minggu)	Meningkatkan antioksidan Glutathione (GSH),	Melindungi neuron dari

					menurunkan peradangan, menghambat kerusakan protein saraf dan stress oksidatif otak	neurotoksisitas akibat DM
Yaikwawong <i>et al.</i> (2024)	Curcumin (ekstrak <i>Curcuma longa</i>)	Kurkumin	RTC, pasien T2DM, 12 bulan	272	Meningkatkan fungsi β -sel (HOMA- β), adiponekin, menurunkan HOMA-IR dan BMI	Memberbaiki sensitivitas insulin dan menurunkan glukosa darah
Miao <i>et al.</i> (2021)	<i>Curcuma longa</i> (Kunyit)	Kurkumin dan analognya (A13)	Eksperimen in vivo pada tikus <i>Sprague–Dawley</i> yang diinduksi diabetes (HFD + STZ)		Menekan stres oksidatif dan peradangan melalui peningkatan aktivitas SOD, penurunan MDA, serta inhibisi ekspresi NF- κ B p65, TNF- α , dan Cox-2 di jaringan otak	Pemberian kurkumin dan A13 meningkatkan kapasitas antioksidan, menurunkan penanda inflamasi, dan memperbaiki struktur jaringan otak yang rusak akibat diabetes
Wu <i>et al.</i> (2025)	<i>Curcuma longa</i> (Kunyit)	Kurkumin	Eksperimen in vitro pada kardiomyosit neonatal tikus dengan paparan glukosa tinggi		Mengaktifkan jalur Notch1/Hes1, meningkatkan enzim antioksidan (SOD, HO-1, GSH-Px, NADPH), menurunkan ROS, MDA, dan apoptosis sel	Kurkumin meningkatkan viabilitas sel jantung, menurunkan stres oksidatif, dan mencegah apoptosis akibat glukosa tinggi. Efek protektif hilang jika Notch1 dihambat, menunjukkan mekanisme tergantung Notch1
Muchtaromah <i>et al.</i> (2023)	<i>Centella asiatica</i> (Pegagan)	<i>Asiaticoside, madecassoside</i>	Uji hewan (tikus)		Menurunkan kerusakan histologi ginjal melalui efek	Dosis 240 mg/kgBB paling efektif

nanopartikel berlapis kitosan	diabetik, 28 hari)	antioksidan antiinflamasi	dan mencegah nefropati diabetik
-------------------------------	--------------------	---------------------------	---------------------------------

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa konstituen bioaktif yang berasal dari sumber botani, termasuk flavonoid, polifenol, dan kurkumin, memiliki kemampuan untuk mengurangi stres oksidatif sambil meningkatkan mekanisme pertahanan organisme. Penelitian yang dilakukan Setyaningsih et al. (2017) menunjukkan bahwa asupan produk Galohgor, yang digabungkan dengan berbagai konstituen herbal yang kaya flavonoid dan polifenol selama 38 hari di antara pasien dengan Diabetes Melitus Tipe 2, menghasilkan peningkatan aktivitas antioksidan (DPPH) dan penurunan konsentrasi *malondialdehyde* (MDA) plasma. Hasil ini mendukung alasan dasar bahwa interaksi sinergis dari fitokimia yang kompleks dapat secara signifikan memperbaiki profil antioksidan sistemik pasien.

Sementara itu, penelitian oleh García-Martínez et al. (2023) menunjukkan bahwa suplementasi resveratrol, polifenol stilbenoid alami yang terdapat pada buah beri, anggur, dan kacang, selama enam bulan meningkatkan aktivitas *Sirtuin 1* (SIRT1) dan kapasitas antioksidan total serta menurunkan kadar lipoperoksida pada pasien DM T2. Hasil ini sejalan dengan studi Mahjabeen et al. (2022) yang menemukan bahwa resveratrol menurunkan MDA, *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), IL-6, dan hs-CRP serta meningkatkan ekspresi *microRNA* protektif terhadap stres oksidatif. Kedua penelitian tersebut menegaskan bahwa resveratrol tidak hanya berfungsi sebagai penangkap radikal bebas, tetapi juga mengatur ekspresi gen terkait inflamasi dan metabolisme energi melalui aktivasi SIRT1.

Kurkumin juga menjadi salah satu senyawa yang paling banyak dikaji karena memiliki efek protektif multi-target. Penelitian klinis oleh Yaikwawong et al. (2024) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Curcuma longa* selama 12 bulan pada pasien DM T2 meningkatkan fungsi sel β pankreas (HOMA- β), kadar adiponektin, dan

menurunkan *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) serta Hemoglobin A1c (HbA1c). Temuan ini menunjukkan bahwa kurkumin dapat meningkatkan sensitivitas insulin sekaligus menghambat inflamasi sistemik. Formulasi nanopartikel kurkumin (CurNP) yang dikembangkan oleh Abdulmalek et al. (2021) bahkan memperkuat efek tersebut dengan meningkatkan kadar glutathione tereduksi (GSH) dan menurunkan inflamasi serta kerusakan saraf akibat stres oksidatif pada otak tikus diabetik.

Efek protektif kurkumin juga dikonfirmasi oleh Miao et al. (2021) yang menunjukan bahwa kurkumin dan analognya (A13) menekan stres oksidatif dan inflamasi pada otak tikus model DM Tipe 2 yang diinduksi *high-fat diet* (HFD) dan *streptozotocin* (STZ). Kurkumin meningkatkan aktivitas *Superoxide Dismutase* (SOD), menurunkan kadar MDA, dan menghambat ekspresi NF- κ B p65, TNF- α , serta *Cyclooxygenase-2* (Cox-2). Dalam penelitian lain, Wu et al. (2025) melaporkan bahwa kurkumin mampu melindungi sel jantung dari paparan glukosa tinggi dengan mengaktifkan jalur Notch1/Hes1, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (SOD, HO-1, GSH-Px, NADPH), serta menurunkan apoptosis. Efek ini memperlihatkan bahwa kurkumin tidak hanya bekerja sebagai antioksidan langsung, tetapi juga mengatur ekspresi gen yang berperan dalam kelangsungan hidup sel dan fungsi mitokondria.

Selain kurkumin dan resveratrol, tanaman *Centella asiatica* (tangakai) menunjukkan sifat antioksidan yang cukup besar. Penelitian yang dilakukan oleh Muchtaromah et al. (2023) menunjukkan bahwa nanopartikel yang berasal dari ekstrak tangkai berlapis kitosan dapat meningkatkan integritas histologis jaringan ginjal pada model tikus diabetes. Mekanisme ini terkait dengan adanya *asiaticoside* dan *madecassoside*, yang diketahui melemahkan pembentukan *spesies*

oksigen reaktif (ROS) dan menghambat proses inflamasi dalam jaringan ginjal, sehingga berpotensi mengurangi timbulnya nefropati diabetik.

Setelah analisis komparatif dari berbagai penelitian, diamati bahwa resveratrol menunjukkan kemanjuran yang lebih besar dalam regulasi ekspresi gen dan biomarker inflamasi, sementara kurkumin menunjukkan potensi superior dalam modulasi enzim antioksidan dan fasilitasi perbaikan jaringan target. Formulasi yang menggunakan nanopartikel untuk kedua senyawa telah terbukti meningkatkan ketersediaan hayati dan kemanjuran biologis secara keseluruhan. Variasi dalam durasi intervensi, dosis, serta model penelitian hewan atau manusia tertentu yang digunakan, dapat menjelaskan perbedaan yang diamati dalam hasil di berbagai penelitian.

Secara keseluruhan, banyak penyelidikan empiris menunjukkan bahwa senyawa antioksidan alami, termasuk flavonoid, polifenol, kurkumin, dan triterpenoid yang diekstraksi dari batang tanaman, memiliki kapasitas untuk mengurangi stres oksidatif, melemahkan peradangan, dan meningkatkan fungsi seluler pada individu yang didiagnosis dengan Diabetes Melitus Tipe 2 (DM T2). Antioksidan sinergis dan mekanisme anti-inflamasi ini sangat penting dalam menggagalkan timbulnya komplikasi yang mempengaruhi sistem makrovaskular dan mikrovaskular. Namun demikian, sebagian besar penelitian yang ada sebagian besar dilakukan pada ukuran sampel terbatas dengan jadwal studi yang disingkat, sehingga memerlukan uji klinis yang lebih komprehensif untuk memastikan rejimen dosis yang tepat, parameter keamanan, dan kemanjuran jangka panjang antioksidan alami sebagai intervensi tambahan dalam pengelolaan DM Tipe 2.

Kesimpulan

Stres oksidatif berperan penting dalam patogenesis dan komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2 melalui peningkatan ROS yang memicu disfungsi sel β pankreas, resistensi insulin, dan kerusakan jaringan. Antioksidan alami seperti resveratrol, kurkumin, flavonoid, polifenol, dan

triterpenoid *Centella asiatica* terbukti mampu menekan stres oksidatif melalui peningkatan enzim antioksidan endogen, penurunan biomarker oksidatif, serta penghambatan jalur inflamasi, dengan efektivitas yang meningkat pada formulasi berbasis nanopartikel. Namun, bukti yang ada masih terbatas dan heterogen, sehingga diperlukan uji klinis terkontrol berskala besar dengan dosis dan durasi optimal serta luaran klinis yang spesifik untuk memastikan efektivitas dan keamanan jangka panjangnya sebagai terapi komplementer DM Tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roden, M. & Shulman, G. I. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* 576, 51–60 (2019).
2. International Diabetes Federation. Diabetes facts and figures show the growing global diabetes burden for individuals, families and countries. The latest International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas (2025) reports that 11.1% – or 1 in 9 – of the adult population (20–79 years) is living with diabetes, with over 4 in 10 unaware that they have the condition. *International Diabetes Federation* <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/> (2025).
3. Nur, K. et al. *Faktor Risiko Kejadian Penyakit Diabetes Melitus Di Wilayah Kerja Puskesmas Segeri Kabupaten Pangkep. Window of Public Health Journal* vol. 5 (2024).
4. Kemenkes. Hasil Utama Riskesdas 2018. *Kementrian kesehatan Republik Indonesia* (2018).
5. Gieroba, B., Kryska, A. & Sroka-Bartnicka, A. Type 2 diabetes mellitus – conventional therapies and future perspectives in innovative treatment. *Biochem Biophys Rep* 42, 102037 (2025).

6. Fatima, M. T., Bhat, A. A., Nisar, S., Fakhro, K. A. & Al-Shabeeb Akil, A. S. The role of dietary antioxidants in type 2 diabetes and neurodegenerative disorders: An assessment of the benefit profile. *Heliyon* 9, e12698 (2023).
7. González, P., Lozano, P., Ros, G. & Solano, F. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *Int J Mol Sci* 24, 9352 (2023).
8. Wang, G. *et al.* Metformin prevents methylglyoxal-induced apoptosis by suppressing oxidative stress in vitro and in vivo. *Cell Death Dis* 13, (2022).
9. Unuofin, J. O. & Lebelo, S. L. Antioxidant Effects and Mechanisms of Medicinal Plants and Their Bioactive Compounds for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: An Updated Review. *Oxid Med Cell Longev* 2020, 1–36 (2020).
10. Iqbal, R. *et al.* Chemical characterization, antioxidant and antidiabetic activities of a novel polyherbal formulation comprising of *Hordeum vulgare*, *Elettaria cardamomum* and *Cicer arietinum* extracts. *Heliyon* 9, e19292 (2023).
11. Setyaningsih, S., Roosita, K. & Damayanthi, E. Effect Galohgor's Product on Antioxidant Activity and Decreased Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Patients. *Jurnal MKMI* 13, 310–318 (2017).
12. García-Martínez, B. I., Ruiz-Ramos, M., Pedraza-Chaverri, J., Santiago-Osorio, E. & Mendoza-Núñez, V. M. Effect of Resveratrol on Markers of Oxidative Stress and Sirtuin 1 in Elderly Adults with Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* 24, (2023).
13. Mahjabeen, W., Khan, D. A. & Mirza, S. A. Role of resveratrol supplementation in regulation of glucose hemostasis, inflammation and oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2: A randomized, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med* 66, (2022).
14. Yaikwawong, M., Jansarikit, L., Jirawatnotai, S. & Chuengsamarn, S. Curcumin extract improves beta cell functions in obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutr J* 23, (2024).
15. Abdulmalek, S., Nasef, M., Awad, D. & Balbaa, M. Protective effect of natural antioxidant, curcumin nanoparticles, and zinc oxide nanoparticles against type 2 diabetes-promoted hippocampal neurotoxicity in rats. *Pharmaceutics* 13, (2021).
16. Miao, C. *et al.* Curcumin and its analog alleviate diabetes-induced damages by regulating inflammation and oxidative stress in brain of diabetic rats. *Diabetol Metab Syndr* 13, (2021).
17. Wu, X., Qu, Z. & Liu, P. Curcumin mitigates high glucose-induced cardiac oxidative stress via Notch1 pathway activation. *Sci Rep* 15, 23660 (2025).
18. Muchtaromah, B. *et al.* Effect of Chitosan-Coated Centella asiatica Nanoparticles on Kidney Histology Profile of Complicated Diabetic Mice. *Jurnal Biodjati* 8, 218–232 (2023).