



AMPK'nın Doğal Aktivatörleri ve Hastalıklarla İlişkisi

Sena Nur Tanyıldız¹, Hatice Yıldırım², Halime Uğur³, Mustafa Yaman^{4*}

¹ İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID: 0000-0003-3107-3061, sena.tanyildiz@izu.edu.tr)

² İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID: 0000-0001-5904-2430, hatice.yildirim@izu.edu.tr)

³ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kütahya, Türkiye (ORCID: 0000-0002-2932-4215, halime.halimeugur@gmail.com)

^{4*} İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID: 0000-0001-9692-0204, mustafa.yaman@izu.edu.tr)

(İlk Geliş Tarihi 2 Temmuz 2020 ve Kabul Tarihi 25 Ocak 2021)

(DOI: 10.31590/ejosat.762959)

ATIF/REFERENCE: Tanyıldız, S., Yıldırım, H., Uğur, H., & Yaman, M., (2021). AMPK'nın Doğal Aktivatörleri ve Hastalıklarla İlişkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (21), 389-401.

Öz

AMP (Adenozin monofosfat) ile aktive edilen protein kinaz (AMPK), enerji üreten yolları aktive edip enerji tüketen yolları inaktive ederek enerji homeostazını sağlayan bir düzenleyicidir. AMPK, serin/treonin kinaz ailesine aittir ve yapısal olarak üç alt birimden (α , β ve γ) oluşmaktadır. Biri hücrel AMP seviyelerinde artış, diğeri LKB1 (serine–threonine kinase liver kinase B1), CaMKK β (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase β), TAK1 veya MLK3 ile α alt biriminin aktivasyon döngüsünde Thr172'nin fosforilasyonu yolu olmak üzere, AMPK iki mekanizma ile aktive edilebilmektedir. AMPK'nın aktivasyonu ile yağ asitleri, glikojen ve kolesterol sentezinin inhibasyonu sağlanırken; yağ asidi oksidasyonu, insüline bağımlı olmaksızın GLUT4 (glukoz taşıyıcı tip 4) translokasyonu ve otofaji işleminin aktivasyonu sağlanmaktadır. AMPK hastalıklar üzerine olan etkisini, çeşitli faktörler ile aktive olduktan sonra birçok metabolik ve fizyolojik yolağı düzenleyerek göstermektedir. AMPK aktivasyonunun artırılmasının prediyabet, diyabet, obezite ve kanser gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynadığı görülmüştür. AMPK aktivitesini etkileyen pek çok etken bulunmaktadır. Sentetik ilaçlar, doğal bileşenler ve egzersiz bu aktivatörler arasında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, özellikle bu ürünler arasında AMPK'nın aktivasyonunu etkileyen doğal bileşenlere odaklanmıştır. Bu derlemenin amacı berberin, resveratrol, kurkumin, ginseng vb. gibi doğal bileşenlerin AMPK aktivasyonu ve hastalıklar üzerine etkisini incelemektir.

Anahtar Kelimeler: AMPK, Aktivatör, Etki Mekanizması, Hastalık, Doğal Bileşenler.

AMPK's Natural Activators and Relationships with Diseases

Abstract

Protein kinase (AMPK) activated by AMP (Adenosine monophosphate) is a regulator that provides energy homeostasis by activating energy-producing pathways and inactivating energy-consuming pathways. AMPK belongs to the serine / threonine kinase family and consists of three subunits (α , β and γ) structurally. AMPK can be activated with two mechanisms, one of which is an increase in cellular AMP levels, the other is LKB1 (serine – threonine kinase liver kinase B1), CaMKK β (Ca²⁺ / calmodulin-dependent protein kinase β), TAK1 or MLK3 and phosphorylation of Thr172 in the activation cycle of the α subunit. While activation of AMPK provides inhibition of fatty acids, glycogen and cholesterol synthesis; fatty acid oxidation, GLUT4 (glucose transporter type 4) translocation without being dependent on insulin and activation of the autophagy process are provided. AMPK shows its effect on diseases by regulating many metabolic and physiological pathways, after activation with various factors. It has been observed that increasing AMPK activation plays an important role in the treatment of various diseases such as prediabetes, diabetes, obesity and cancer. There are many factors that affect AMPK activity. Synthetic drugs, natural components and exercise are among these activators. Research in recent years has focused especially on natural components that affect the activation of AMPK among these products. The purpose of this review is to examine the effect on AMPK activation and diseases, of natural components such as berberine, resveratrol, curcumin, ginseng, etc.

Keywords: AMPK, Activator, Mechanism of Action, Disease, Natural Components.

* Sorumlu Yazar: mustafa.yaman@izu.edu.tr, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID: 0000-0001-9692-0204)

1. Giriş

AMPK; yağ asidi sentezinde yer alan iki temel enzim olan Asetil-CoA karboksilaz ve 3-Hidroksi-3-Metilglutaril CoA redüktazı, fosforile ve inaktive eden bir protein kinaz olarak keşfedilmiştir (Carlson ve Kim, 1973; Beg, Allmann ve Gibson, 1973). 1987'de bu işlevlerin AMP ve farklı bir yukarı akış kinazı tarafından fosforilasyonla aktive edilen tek bir protein kinazın fonksiyonları olduğu bulunmuş ve AMPK olarak adlandırılmıştır (Carling, Zammit ve Hardie, 1987; Hardie, Carling ve Sim, 1989). AMPK hücrel büyüme, otofaji, enflamasyon, diyabet, yaşlanma, kanser ve metabolizma gibi çeşitli biyolojik süreçleri kontrol edebilmektedir (Faubert, 2015; Jeon, 2016). Çeşitli farmakolojik ilaçlar, egzersiz ve doğal bileşenler AMPK'yı aktive edebilme yeteneğine sahiptir. Bu derlemede AMPK'nın yapısı, metabolizmadaki rolü, doğal aktivatörleri ve bu aktivatörlerin AMPK üzerine etki mekanizmasına değinilmiştir.

2. AMPK'nın Yapısı ve Metabolizmadaki Rolü

AMPK enerji homeostazı ile adenosin trifosfat (ATP) üretim ve tüketiminin düzenlenmesinde rol oynayan serin treonin kinaz ailesine ait olan bir protein kinazdır (Krishan, 2015; Hardie, 2007). AMPK temel olarak bir katalitik alt birim (AMPK α) ve iki düzenleyici alt birimden (AMPK β ve γ) oluşmuştur. Hücrel AMP seviyelerinde artış ve Thr172'nin fosforilasyonu yoluyla AMPK aktive edilebilmektedir (Woods, 2003; Hurley, 2005; Momcilovic, 2006; Luo, 2015; Kışmıroğlu ve ark., 2020). Glikoz ve lipitler, hücrelerde enerji temini için ana kaynaklardır. AMPK, glikoz ve lipitlerin metabolik ve fizyolojik süreçlerinin düzenlenmesinde rol almakta; glikoz, yağ asitleri, kolesterol ve trigliseritlerin yıkımlarını teşvik edip, sentezlerini ve depolanmalarını engelleyerek ATP seviyelerini arttırmaktadır (Hardie, 2013; Wu ve ark, 2013). Asetil-CoA karboksilaz 1 ve Asetil-CoA karboksilaz 2'nin doğrudan fosforilasyonu yoluyla yağ asidi sentezini baskılayarak, lokal olarak üretilen malonil-CoA tarafından yağ asidi oksidasyonunu hafifleterek ve eş zamanlı olarak yağ asidi oksidasyonunu da teşvik etmesiyle genel hücrel lipit metabolizmasını kontrol etmektedir (Ahmadian ve ark, 2011; Kim ve ark, 2016). AMPK, hücre büyümesi için gerekli diğer iki ana biyosentetik yol olan protein ve rRNA sentezini inhibe etmektedir (Grahame, 2014). Bunu bir serin/ treonin kinaz olan rapamisin (mTOR) inhibe ederek yapmakta ve böylece protein sentezi durmaktadır (Hoppe, 2009). Ek olarak birçok çalışma, AMPK'nın enflamasyon, diyabet, yaşlanma ve kanser gibi birçok patolojik durumda inhibe edildiğini ve AMPK'nın aktivasyonunun bu tür hastalıkları tedavi etmek için yararlı olabileceğini göstermektedir. AMPK yağ asitleri metabolizmasının modülasyonu yoluyla enflamasyonu baskılayarak antienflamatuar etki gösterdiğinden, hem diyabetin hem de kanserin önlenmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (Jeon, 2016).

3. AMPK'nın Doğal Aktivatörleri

AMPK'yı aktive eden sayıları yüzü aşan pek çok doğal bileşen bulunmakta ve çoğunluğu polifenoller sınıfında yer alsa da yapıları çok çeşitli olabilmektedir. Aktivatörlerden bazıları ya solunum zincirinin Kompleks I'ini ya da ATP sentezini (Kompleks V) inhibe ederek AMPK'yı aktive etse de, büyük çoğunluğunun etki mekanizması hala aydınlatılmamıştır (Hardie, 2016). Bu

doğal bileşenlerden berberin, resveratrol, kuersetin, salisilat, kurkumin, prosiyanidin, ginseng, epigallokateşin-3-gallat, gingerol, rooibos, tekli doymamış yağ asidi (MUFA) ve Alfa-lipoik asit (ALA), AMPK ile ilişkisi hakkında en çok bilgi sahibi olunanlardan bazılarıdır (Tablo 1).

3.1. Berberin

Berberin, diyare durumunda geleneksel Çin tıbbında uzun yıllardır kullanılan, Berberis cinsinin türlerinin saflaştırılmasıyla elde edilen doğal bir bileşendir (Chen ve ark, 2014). Berberin; B. aristata (Potdar, Hirwani ve Dhulap, 2012; Amritpal ve ark, 2010), B. darwinii (Habtemariam, 2011; Habtemariam, 2013), B. Petiolaris (Singh ve ark, 2015) ve B. vulgaris (Suau ve ark, 1998) dahil Berberis türlerinin saplarından ve köklerinden izole edilen doğal kaynaklı bir alkaloiddir. Berberinin antibakteriyel (Jamshaid, Dai ve Yang, 2020), antienflamatuar (Habtemariam, 2016), antidiyabetik (Liang ve ark, 2019) ve antiobezite (Tabeshpour, Imenshahidi ve Hosseinzadeh, 2017) gibi çeşitli farmakolojik özellikleri bulunmaktadır. Berberin ile yapılan birçok çalışmada hiperglisemiyi iyileştirmede metformin ile benzer etkilere sahip olduğu, ancak hiperlipidemiyi azaltmada daha yararlı olduğu gösterilmiştir (Dong ve ark, 2012; Wang ve ark, 2018; Imenshahidi ve Hosseinzadeh, 2019). Ayrıca berberinin AMPK'yı aktive ederek, insülin direnci varlığında yüksek aktiviteye sahip olan mTOR yolunu inhibe ettiği de saptanmıştır (Cheng ve ark, 2006; Yin ve ark, 2002; Turner ve ark, 2008; Lee ve ark, 2006a; Gwinn ve ark, 2008). Fareler ile yapılan bir çalışmada berberin tedavisi; 3T3-L1 adipositlerinde ve L6 miyotüplerinde AMPK aktivitesinde artışa, fosfatidilinositol 3' kinaza bağımlı olmaksızın L6 hücrelerinde GLUT4 translokasyonunun artmasına ve 3T3-L1 adipositlerinde lipit birikiminin azalmasına neden olmuştur. Bu bulgular berberinin AMPK'yı uyarması sonucu diyabet ve obezite tedavisinde yararlı etkileri olabileceğini göstermiştir (Lee ve ark, 2006a). Fareler üzerine yapılan bir diğer çalışmada berberinin AMPK'yı aktive ettiği, AMPK'nin bir alt hedefi olan mTOR'u inhibe ettiği, LKB1 aktivitesini ise etkilemediği bulunmuştur. Sonuç olarak berberinin, mTOR aktivitesinin AMPK'ya bağlı inhibisyon etkisi ile kolon epitelyum proliferasyonunu ve tümör oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir (Li ve ark, 2015).

3.2. Resveratrol

Resveratrol, yoğun güneş ışığı ve ultraviyole radyasyon gibi çeşitli uyaranlar altında pek çok bitki tarafından doğal olarak üretilen antioksidan özellikte bir polifenol bileşigidir (Aggarwal ve ark, 2004). Resveratrol yaban mersini, üzüm ve yer fıstığı gibi birçok besinde doğal olarak bulunur (Weiskirchen ve Weiskirchen, 2016). Yapılan çalışmalarda resveratrolün, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıkların önlenmesinde yararı olduğu gösterilmiştir (Lin ve ark, 2014; Zamora-Ros ve ark, 2012). Resveratrolün kanser üzerine etkisi ile ilgili yapılan ilk incelemelerden birinde, resveratrolün tümör oluşumu ve ilerlemesi ile ilişkili hücrel olayları inhibe etme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir (Jang ve ark, 1997). Resveratrol ve AMPK ilişkisi üzerine Gwinn ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada resveratrolün endojen AMPK'yı aktive ederek mTORC1 aktivitesini baskılayabildiği saptanmıştır. Ayrıca Park ve ark. (2016) resveratrolün mTOR'u doğrudan inhibe edebildiğini gösterdikleri çalışmada, resveratrolün mTOR bağımlı otofajiyi indüklemeye ve kanser hücrelerinin canlılığını azaltma yeteneğine sahip olduğunu da bulmuşlardır. AMPK

aktivatörü olarak resveratrolün kullanıldığı bir diğer çalışmada, AMPK aktivasyonunun; oksidatif stres ile ilişkili hipertansiyon sırasında rostral ventrolateral medulladaki Racl kaynaklı NADPH oksidaz seviyelerini negatif olarak düzenleyerek kan basıncını azalttığı, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini durdurduğu ve hücre dışı sinyal ayarlı kinazlar 1 ve 2 (ERK1 / 2) -ribozomal protein S6 kinaz (RSK)- nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) yolu aktivitesini artırdığı bulunmuştur (Cheng ve ark, 2016). Bunun yanı sıra resveratrol tedavisi ile kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) analizi yoluyla, TNF- α ile indüklenen matris metaloproteinaz-3 (MMP-3) ekspresyonunun inhibasyonu sağlanmıştır. Ayrıca resveratrol, sirtuin-1 (SIRT1) ekspresyonunu artırmış ve SIRT1 yıkımı insan çekirdeği pulposus hücrelerinde resveratrolün neden olduğu otofajiyi önemli ölçüde bastırmıştır. Resveratrolün AMPK'yı aktiveleştirirken, AMPK'nın inhibisyonunun resveratrolün neden olduğu SIRT1 ekspresyonunu belirgin bir şekilde ortadan kaldırdığı da görülmüştür. Çalışmada elde edilen veriler, resveratrolün insan çekirdeği pulposus hücrelerinde TNF- α ile indüklenen MMP-3 ekspresyonunun, AMPK / SIRT1 sinyal yolu aracılığıyla otofajiyi aktive ederek zayıflattığını göstermiştir (Wang ve ark, 2016). Literatürde yer alan diğer bir çalışmada, sığır retinal kapiller endotel hücrelerindeki yüksek glikozun, hücre içinde ROS ve bölünmüş kaspaz-3'ün eşlik ettiği hücre apoptoza neden olduğu görülürken, glikoza bağlı apoptoz ve ROS yükselmesinin her ikisinin de resveratrol tarafından inhibe edildiği saptanmıştır. Ayrıca yüksek glikozun, artmış SIRT1 ve PGC-la seviyelerinin eşlik ettiği fosforile AMPK seviyelerini düşürdüğü bulunmuş ve bu değişikliklerin resveratrol tarafından tersine çevrildiği gösterilmiştir (Li ve ark, 2017).

3.3. Kuersetin

Kuersetin fındık, çay, sebze gibi günlük olarak tüketilen besinlerde yaygın olarak bulunan polifenol bir bileşiktir (Metodiewa ve ark, 1999). Kuersetinin antioksidan, antidiyabetik, antienflamatuar ve antiproliferatif gibi çok çeşitli sağlık yararları olduğu bilinmektedir (Bischoff, 2008; Boots, Haenen ve Bast, 2008; Hirpara ve ark, 2009). Yapılan çalışmalarda kuersetinin birçok kanser türüne karşı önleyici etkileri olduğu saptanmıştır (Choi ve ark, 2001; Kuo, Liu ve Chao, 2004; Ong ve ark, 2004; Sharmila ve ark, 2014). Kuersetin, luteolin ve epigallocateşin gallatın AMPK fosforilasyonunun pozitif regülasyonu ile glikoz tüketimini arttırdığı bulunmuştur. Bu konu üzerine yapılan bir çalışmada, kuersetin, luteolin ve epigallocateşin gallatın AMPK ve/veya SIRT1'in düzenlenmesi ile adipositlerde iltihabı inhibe ettiği ve glikozun atılmasını desteklediği ortaya konmuştur (Xiao ve ark, 2014). Kim ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada kuersetin, AMPK'nın aktivasyonu yoluyla apoptozu indüklemiş ve oksidatif stres kaynaklı vasküler düz kas hücresi yaşlanmasının hafifletilmesini sağlamıştır.

3.4. Salisilat

Söğüt ağacı kabuğunun tedavi edici etkileri Hipokrat zamanından beri bilinmekle birlikte, aktif bileşeni antienflamatuar etki gösteren bitkiler tarafından üretilen bir hormon olan salisilatır (Reymond ve Farmer, 1998). Asetilsalisilik asit (Aspirin), yaygın olarak kullanılan türevlerinden biridir (Warner ve ark, 1999). Aspirin yutulduktan sonra hızla salisilata dönüştürülmekte ve dünyada en çok reçete edilen ilaç grubu arasında yer almaktadır. Salisilat grubu ilaçlar genellikle ağrıları dindirmek, ateşi düşürmek ve kanın çökme hızını normale döndürmek için kullanılmaktadırlar (Ross, 2012;

Schrör, 2016). Bununla birlikte aspirin ve salisilat, I κ B kinaz β 'yi (IKK β) inhibe ederek enflamatuar belirteç olan nükleer faktör-kB (NF- κ B) aktivitesini inhibe eder. Ayrıca antienflamatuar bir ilaç olan salisilat, tip 2 diyabet ve insülin direnci ile ilgili metabolik bozukluklar için güçlü bir proenflamatuar bileşen olan NF- κ B yoluyla etki göstermektedir (Shirakawa ve ark, 2016). Salisilatın insanlardaki yararlı etkilerinden bazıları AMPK'nın özellikle metabolik, antitümörjenik ve antienflamatuar etkilerini aktive etme özelliğinden kaynaklanabilmektedir (Ford ve ark, 2015). Karaciğerde gerçekleşen AMPK aktivasyonunun lipid birikimini azaltması beklenmektedir. Bu görüşe uygun olarak, çok sayıda AMPK aktive edici bileşenin karaciğer yağlanması tedavisi için faydalı etkileri olduğu bildirilmiştir (Smith ve ark, 2016; Violet ve ark, 2009). Salisilatın, mitokondriyal ayrılma yoluyla karaciğer lipid seviyelerini AMPK- β 1'den bağımsız olarak düşürdüğü görülmüştür (Smith ve ark, 2016). Yapılan bir çalışmada salisilatın, AMPK ile sinyallerde değişiklik yapmayacağı araştırılmış ve salisilatın kültürlenmiş hücrelerde AMPK'yı aktive ettiği saptanmıştır. Bunun sonucunda salisilatın, mitokondriyal ATP sentezi üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak oluşan AMPK α -alt birimi ve AMPK hedef moleküllerinin fosforilasyonuna neden olduğu bulunmuştur (Hawley ve ark, 2012). Farelerde yapılan bir çalışmada, salisilat uygulamasının yabani tip farelerin hepatositlerinde, adipositlerinde ve kas hücrelerinde AMPK'yı aktive ettiği görülmüştür. Salisilatın, yağ kullanımını ve yüksek yağlı diyetlerle obez hale getirilen yabani tip farelerde insülin duyarlılığını arttırdığı sonucuna varılmıştır (Ross, 2012). Ayrıca Ford ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, metformin ve salisilat kullanımıyla yapılan tedavinin karaciğer AMPK aktivitesini artırdığı, lipogenezi azalttığı ve insülin duyarlılığında iyileşme oluşturduğu gözlemlenmiştir.

3.5. Kurkumin

Asya ülkelerinde yaygın bir şekilde kullanılmakta olan zerdeçal (Curcuma longa) bitkisinden ekstrakte edilen sarı renkli bir polifenoldür (Payton, Sandusky ve Alworth, 2007). Kurkumin geleneksel tıp başta olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır. Kurkumin üzerine son yıllarda çok sayıda bilimsel çalışma yapılmış ve antioksidan, antienflamatuar, antiproliferatif, antianjiyogenik, antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Yalçın ve ark, 2017). Ayrıca kurkuminin diyabet ve diyabetin beraberinde getirdiği komplikasyonlarda tedavi amacıyla kullanılabileceği de belirtilmektedir (Zhang ve ark, 2013). Obezite ve tip 2 diyabet NF- κ B aktivasyonuna bağlı olarak kronik enflamasyon ile ilişkili bulunmuştur. İlk kez 1995 yılında Singh ve Aggarwal (1995) tarafından kurkuminin antienflamatuar aktivitesi tanımlanmış ve etkisini NF- κ B aktivasyonunu baskılayarak sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca kurkumin, iskelet kasında glikoz alımı ve hepatik yağ asidi oksidasyonu gibi belirli hücre içi yolların düzenleyici proteinleri olan NF- κ B, SIRT1 ve AMPK'nın dahil olduğu diğer metabolik yolların aktivitesini de regüle etmektedir. Kurkuminin; 3T3-L1 adiposit hücre kültürü sistemlerinde, AMPK'nın fosforilasyonunu indükleyip AMPK aktivitesini artırarak, adipositlerdeki lipid metabolizmasını etkilediği görülmüştür. Bu durum kurkuminin obeziteyi önlemede potansiyel bir yararının olabileceğini düşündürmektedir (Ejaz ve ark, 2009). Yapılan bir çalışmada kurkuminin AMPK ve PPAR γ ekspresyonunu arttırdığı ve deney farelerinde NF- κ B protein seviyesini düşürdüğü, ancak SIRT1 ekspresyonunu değiştirmedeği bildirilmiştir. Çalışmada kurkuminin AMPK, PPAR γ ve NF- κ B ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla diyabetik komplikasyonların tedavisi için yararlı bir etkisinin olduğu saptanmıştır (Jiménez-Flores ve ark,

2014). Yapılan bir klinik çalışmada ise 9 ay boyunca prediyabetik hastalara kurkumin verilmiş (1500 mg/gün), sonuç olarak kurkumin tedavisinin hücrelerin genel fonksiyonunu iyileştirdiği ve prediyabetik hasta sayısını azalttığı görülmüştür (Chuengsamarn ve ark, 2012).

3.6. Prosiyanidin

Prosiyanidinler, epikateşin ve kateşin birimlerinden oluşan flavan-3-olları oligomerleri ve polimerleridir (Beecher, 2004). Prosiyanidinler ve antosiyanidinler, en çok çalışılan polifenol bileşikler arasında yer almaktadır (Valls ve ark, 2009). Antosiyanidinler daha çok üzüm, yabanmersini, kıvılcık veya kiraz gibi meyvelerde bulunurken, prosiyanidinler kakao, çikolata, şarap, çay ve elma gibi besinlerde doğal olarak bulunmaktadır (Bravo, 1998). Üzüm çekirdeğindeki prosiyanidin, serbest radikalleri uzaklaştırma gibi çeşitli terapötik etkilerinin yanında antiülser, antialerji ve antitümör gibi önemli özellikleri de bulunmaktadır (Bagchi ve ark, 1997; Terra ve ark, 2009). Prosiyanidinler, ortamda bulunan serbest radikallerle reaksiyona girerek yağ asitlerinin oksidasyonunu önlemekle birlikte, metallerin katalize ettiği lipid oksidasyonunu da baskılamaktadır (Güzel, 2010). İki hafta boyunca yüksek yağlı diyet (toplam kalorisinin %40'ı) ile beslenme sonrası, üzüm çekirdeği prosiyanidinleri verilen tip 2 diyabetli sıçanlarda, HDL seviyesi artarken trigliserit ve LDL seviyelerinin düştüğü, kan şekeri seviyesi üzerinde ise olumlu bir etki görüldüğü saptanmıştır (Wu ve ark, 2015). Bir başka çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere 13 hafta boyunca kakao likör prosiyanidini verildiğinde, farelerde hiperglisemi, glikoz intoleransı ve kilo alımının baskılandığı, ayrıca kakao likör prosiyanidininin AMPK'yı aktive ederek GLUT4 translokasyonunu artırdığı görülmüştür (Yagasaki, 2014). Yang ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada ise prosiyanidin B2'nin (100 mg / kg) 7 gün boyunca farelere uygulanması sonucunda hepatik hasara karşı koruyucu etkisinin olduğu bulunmuştur. AMPK sinyal yolları, kastaki GLUT4 translokasyonunun ana düzenleyicisidir ve yapılan birkaç çalışmada polifenollerin periferik dokularda bu sinyal yollarını aktive ederek GLUT4 translokasyonunu desteklediği saptanmıştır (Sheena ve ark, 2011; Minakawa ve ark, 2011; Claussnitzer ve ark, 2011). Kakaoda yüksek miktarda bulunan prosiyanidin, AMPK'nın aktivasyonu yoluyla GLUT4 translokasyonunu artırdığı bildirilmiştir (Yamashita ve ark, 2012; Yamashita ve ark, 2012). Fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise monomerik ve oligomerik prosiyanidinlerin oral yoldan verilmesinin, fare iskelet kasında insülin ve AMPK sinyal yollarını aktive ettiği ve GLUT4 translokasyonunu artırdığı görülmüştür (Yamashita ve ark, 2016).

3.7. Ginseng

Panax ginseng, Çin'de önemli bir tıbbi bitki olarak gastrointestinal ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (Bai ve ark, 2018). Ginsengin; antiaging, antistres, antitümör, antienflamatuar ve antidiyabetik gibi çeşitli fizyolojik etkilere sahip olduğu bilinmektedir (CHOI, 2008). Ginsengin ana aktif maddesi ginsenosidlerdir ve ginseng etkinliğinin çeşitliliği ginsenosidlerin yapısal farklılıklarından kaynaklanmaktadır (Attele, Wu ve Yuan, 1999; CHOI, 2008). Panax ginsengde Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rg1 ana ginsenosidlerinin de içinde bulunduğu yüzün üzerinde ginsenosid bildirilmiştir (Atta-ur-Rahman, 2018). Yapılan çalışmalarda ginsenosid Rg3'ün, AMPK'nın aktivasyonu ve PPAR γ

transkripsiyonel aktivitesinin inhibisyonu yoluyla adiposit farklılaşmasını inhibe ettiği (Hwang ve ark, 2009), ginsenosid Rh2'nin adipositlerde AMPK'yı aktive ederek antiobezite etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Hwang ve ark, 2007). Fareler ile yapılan bir çalışmada ginsenosid Rb2'nin SIRT1'in indüksiyonu ve AMPK'nın aktivasyonu yoluyla otofajiyi düzelterek hepatik lipid birikimini hafiflettiği ve glikoz toleransını artırdığı sonucuna varılmıştır (Huang ve ark, 2017). Siyah ginseng etanol ekstresinin (GBG05-FF) antidiyabetik etkilerini araştırmak amacıyla yapılan bir diğer çalışmada ise diyabete bağlı HbA1c, trigliserit ve toplam kolesterol seviyeleri gibi ana plazma parametrelerinin azaldığı bulunmuştur. Ayrıca GBG05-FF, karaciğerdeki AMPK'nin fosforilasyonunu artırmış ve GLUT2 ile GLUT4 ekspresyonunu upregüle ettiği görülmüştür (Kang ve ark, 2017). Kore kırmızı ginseng ekstresinin (RGE) etkileri ile ilgili yapılan bir çalışmada RGE'nin hücreleri, araşidonik asit+demir kaynaklı ROS üretiminden ve AMPK'yı aktive ederek mitokondriyal bozulmadan koruyabildiği saptanmıştır (Dong ve ark, 2013). Bir başka çalışma ise, ginsenosid Rg3'ün miyokard enfarktüsü sırasında AMPK aracılı otofaji yoluyla miyokard hasarını iyileştirebileceğini düşündürmektedir (Sun ve ark, 2020). Ayrıca, ginsenosid Rb2'nin AMPK'nın bir aktivatörü olduğu ve H4IIE hepatositlerinde palmitatın neden olduğu glukoneogenezin inhibe edebildiği görülmüştür (Lee ve ark, 2011).

3.8. Epigallokateşin-3-gallat

Yeşil çay, kateşinlerin ağırlıkta olduğu birçok polifenol içermektedir. İçeriğinde en fazla bulunan kateşin olan, epigallokateşin-3-gallat olarak da bilinen epigallokateşin gallat (EGCG), yeşil çayın terapötik etkilerinin birçoğu ile ilişkili görülmektedir. EGCG'nin terapötik etkileri antioksidatif, antienflamatuar ve antikanserijen olması ile ilgilidir (Chowdhury ve ark, 2016). Literatürdeki mevcut çalışmalarda yeşil çay ekstraktı, çay polifenoller ve EGCG'nin, kemirgenlerde veya hücre kültürlerinde hepatik AMPK'yı aktive edebildiği bildirilmiştir (Banerjee, Ghoshal ve Porter, 2012; Huang ve Lin, 2012; Murase ve ark, 2009). EGCG, AMPK'yı aktive ederek kanser hücresinin büyümesini inhibe edebilmekte ve böylelikle antioksidan ve antikanser özellik gösterebilmektedir (Kanwar ve ark, 2012; Landis-Piwovar ve ark, 2013; Hwang ve ark, 2007). Ayrıca EGCG'nin, AMPK aktivasyonunun etkilerinin artmasına ve apoptozun indüklenmesine neden olan miRNA'ları (mir-221) düzenlediği de gösterilmiştir (Landis-Piwovar ve ark, 2007; Jochmann, Baumann ve Stangl, 2008). Huang ve ark. (2009) EGCG'nin AMPK aktivitesini doza bağlı bir şekilde düzenlediğini ve hepatom hücrelerinde mTOR yolunun inhibe olduğunu saptamışlardır. Ayrıca yapılan bir çalışma EGCG'nin, mTOR'un ATP-rekabetçi bir inhibitörü olduğunu göstermiştir (Van Aller ve ark, 2011). Kim ve ark. (2013) EGCG'nin AMPK aracılı bir mekanizma yoluyla otofajiyi geliştirdiğini ileri sürmüşlerdir. EGCG, hem AMPK'yı hem de ULK1'i uyarırken, mTOR'u etkilememiş böylelikle polifenolün neden olduğu otofajinin mTOR yolundan bağımsız olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak; EGCG'nin AMPK üzerinde bir güçlendirici olarak hareket ettiği görülmekte iken, mTOR yolu üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. EGCG'nin vücut ağırlığının azaltılmasında AMPK üzerinden etki eden rolünü belirlemek için yapılan bir çalışmada EGCG'nin, farelerde obezite ve epididimal beyaz yağ dokusu ağırlığını kısmen AMPK aktivasyonu yoluyla azaltabileceği sonucuna varılmıştır (Li ve ark, 2018). Banerjee ve ark. (2012) tek bir yeşil çay ekstresi dozunun karaciğer AMPK seviyesini ve LKB1'in fosforilasyonunu arttırdığını bildirmişlerdir. Benzer biyoaktif bileşiklerle yapılan çalışmalar,

EGCG'nin esterleşmemiş yağ asidi seviyesindeki artıştan kaynaklanan periferik insülin direncini önleyebileceğini ve bu koruyucu etkinin oksidatif stresin inhibisyonu ve AMPK sinyalinin aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Davaatseren ve ark, 2013; Shen ve ark, 2013; Timmers ve ark, 2011; Zang ve ark, 2006; Kobayashi-Hattori ve ark, 2005; Kurimoto ve ark, 2013).

3.9. *Aspalathus Linearis* (Rooibos)

Aspalathus linearis, Güney Afrika'da Cederberg Dağları'nın sınırlı bir bölgesinde kendiliğinden yetişen çeşitli ekotipleri bulunan bir bitki türüdür (Benedec ve ark, 2017; Hawkins, Malgas ve Biénabe, 2011). *Aspalathus linearis* bitkisinin coğrafi izolasyon, farklı adaptasyon ve mutasyonlar nedeniyle gelişen en az sekiz farklı ekotipi bulunmaktadır (Hawkins, Malgas ve Biénabe, 2011; Malgas ve ark, 2010; Van ve ark, 2017). *Aspalathus linearis* (Rooibos) bitkisi küresel açıdan daha çok çay olarak tüketilmektedir (Smith ve Swart, 2018). Az miktarda tanen içermekte ve birçok çayın aksine kafein içermemektedir (Benedec ve ark, 2017). Fermantasyon sırasında, bileşen polifenollerin oksidasyonu ile rengi yeşilden kırmızıya doğru değişmekte ve bu nedenle rooibos çayı genellikle kırmızı çay veya kırmızı çalı çayı olarak adlandırılmaktadır (McKay, 2007). Fermentasyon işlemi sonunda elde edilen kırmızı rooibos çayının yanı sıra fermentasyon işlemine uğramayan yeşil rooibos çayı da tüketilmektedir (Hawkins, Malgas ve Biénabe, 2011). In vitro ve in vivo olarak yapılan çalışmalarda rooibos çayının insülin direncini iyileştirmesinin yanı sıra anti diyabetik, antiobezite ve antiinflamatuvar etkiler gösterdiği sonucuna varılmıştır (Mazibuko-Mbeje ve ark, 2019). Rooibosun yararlı etkileri, içeriğinde bulunan polifenolik bileşiklerden kaynaklanmaktadır (Joubert ve de Beer, 2011). Rooibosta bol miktarda bir C-glukozil dihidrokallonon olan aspalathin bulunmaktadır (Johnson ve ark, 2018). Yapılan bir çalışmada aspalathin ile zenginleştirilmiş yeşil rooibos özütünün, fosfotidilinozitol 3 kinaz (PI3K) / AKT ve AMPK dahil olmak üzere enerji metabolizması ve insülin sinyallerinin iletilmesinde yer alan anahtar genleri modüle ederek, C2C12 kasında ve 3T3-L1 hücrelerinde insülin direncini iyileştirebileceği görülmüştür (Mazibuko ve ark, 2013; Mazibuko ve ark, 2015). Bunun yanı sıra bir başka çalışmada aspalathin ile zenginleştirilmiş yeşil rooibos özütünün, insüline direnç durumunda karaciğer fonksiyonunun iyileştirilmesinde orta derecede etki gösterdiği saptanmıştır (Mazibuko-Mbeje ve ark, 2019). Kan glikozu ve lipit düşürücü özelliklere sahip bir C-glukozil dihidrokallonon olan aspalathin (Johnson ve ark, 2017; Kawano ve ark, 2009; Muller ve ark, 2012; Son ve ark, 2013), yağ dokusunda substrat metabolizması ile iskelet ve kalp kasını iyileştirmek için hem PI3K / AKT hem de AMPK yollarını modüle edebilmektedir (Mazibuko ve ark, 2015; Son ve ark, 2013; Johnson ve ark, 2016).

3.10. Gingerol

Zingiber officinale Roscoe (Zingiberaceae), genellikle zencefil olarak bilinmekle birlikte tropik Asya'ya özgü bir bitkidir. Bitkinin rizomlarının güçlü bir aroması olup, genellikle baharat ve ilaç olarak kullanılmaktadır (Elzebroek ve Wind, 2008). Zencefil, gingeroller gibi çeşitli biyoaktif bileşikleri bulunduran nutrasötik değeri ile bilinmektedir (Butt ve Sultan, 2011). Gingeroller, dallanmamış alkil zincirleri uzunluklarında farklılık gösteren ve esas olarak zencefile özgü keskinliği sağlayan homolog bir fenol serisidir (Govindarajan ve Connell, 1983). Gingeroller uçucu olmayan keskin bileşiklerdir (Jolad ve ark,

2004). Antikanser, antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antialerjik özelliklerinin yanı sıra merkezi sinir sistemi aktivitelerine kadar vücuda birçok yararı bulunmaktadır (Semwal ve ark, 2015). Zencefil, SIRT1 / AMPK / PGC-la yollarının aktivasyonu yoluyla termogenezi, mitokondriyal biyogenezi, kahverengi yağ dokusu fonksiyonunu ve aktif beyaz yağ dokusu kahverengileşmesini artırmaktadır (Wang ve ark, 2019; Deng ve ark, 2019; Kim ve ark, 2018). Farelerde yapılan bir çalışmada zencefilin aktif bileşeni olan 6-gingerolün AMPK / PGC-la sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla mitokondriyal biyogenezi ve mitokondriyal fonksiyonu desteklediği tespit edilmiştir (Deng ve ark, 2019). PGC-la iskelet kası, kalp ve kahverengi yağ dokusu gibi aktif oksidatif metabolizması olan dokularda yüksek düzeyde ekspresyon edilmekte ve mitokondriyal biyogenesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Kahn ve ark, 2005). Yüksek yağlı ve karbonhidratlı diyetle beslenen sıçanlarla yapılan bir çalışmada, zencefil ekstresinin iskelet kasındaki AMPK α fosforilasyonunu ve toplam AMPK α 'yı artırdığı ve enerji harcamasının artmasına neden olduğu görülmüştür (Li ve ark, 2014). Yapılan bir başka çalışmada ise yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda 6-gingerol tedavisinin, AMPK / NF- κ B yolunu hedefleyerek inflamatuvar durumu ve metabolik bozuklukları iyileştirdiği bildirilmiştir (Hashem ve ark, 2017).

3.11. MUFA

Yağ asitlerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri ile beslenmedeki rolleri; moleküldeki karbon atomu sayısı, karbon atomları arası çift bağ olup olmadığı, karbon atomları arası çift bağ sayısı ve karbon atomlarına bağlı hidrojenlerin pozisyonu ile belirlenmektedir (Kayahan, 2009; Olcay ve ark, 2012; Baysal, 2004). Yağ asitlerinden tekli doymamış olanlar, kimyasal olarak tek bir çift bağ içeren yağ asitleri olarak sınıflandırılmaktadır. Günlük beslenmede en yaygın tekli doymamış yağ asidi, oleik asittir ve MUFA'nın yaklaşık %90'unu oluşturmaktadır (Kris-Etherton, 1999). Oleik asitin birincil kaynağı olan zeytinyağı Akdeniz diyetinin temelini oluşturmaktadır (Waterman ve Lockwood, 2007). Bu sayede Akdeniz diyeti kardiyovasküler hastalıklar, Parkinson ve Alzheimer hastalık oluşum riskini ve kanser insidansını azaltmaktadır (Sofi ve ark, 2008). MUFA'nın insülin direnci üzerindeki etkisini belirleyen çalışmalarda, MUFA bakımından zengin diyetlerin periferik insülin duyarlılığında iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (Vessby ve ark, 2001; Salas ve ark, 1999). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, 14 gün boyunca oleik asitin belirli dozlarda verilmesi sonucunda, AMPK seviyesindeki artış ile birlikte lipit oksidasyonunun arttığı gözlemlenmiştir (Gonçalves-de-Albuquerque ve ark, 2016).

3.12. ALA

Alfa-lipoik asit (ALA), mitokondride sentezlenen bir koenzimdir (Badran ve ark, 2019). ALA, glutatyon sentezinin artırılması gibi çeşitli işlevler ile hücrelerde serbest radikaller üzerine etkilidir (Tibullo ve ark, 2017). ALA, diyabetik periferik nöropati ve kanser gibi çeşitli hastalıkların klinik tedavisinde kullanılmış ve etkili bulunmuştur (Mendoza-Núñez ve ark, 2019; Jeon ve ark, 2016; Moon, 2016). Özellikle güçlü antioksidan özelliği sayesinde oksidatif stresle ilişkili olarak diyabetin komplikasyonlarının yönetiminde kullanımı önem kazanmıştır (Laher, 2011). Yapılan klinik çalışmalarda ALA'nın AMPK'yı aktive ederek metabolik sendrom, lipotoksik kardiyomiopati ve endotel disfonksiyonu üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark, 2005a; Lee ve ark, 2006b; Lee ve ark, 2005b). Fareler üzerine yapılan bir çalışmada ALA takviyesinin, AMPK

fosforilasyonu ve PGC-la ile birlikte, GLUT4'ün mRNA ekspresyonunu sağlayarak iskelet kasının mitokondriyal biyogenezini artırdığı sonucuna varılmıştır (Wang ve ark, 2010). Yapılan diğer bir çalışmada ise Wistar sıçanlarına ALA takviyesi uygulanmış, düşük ve yüksek yağlı diyet uygulayan sıçanlarda

vücut ağırlığının önemli ölçüde azaldığı, glikoz toleransının geliştiği bulunmuştur. Ancak bu etkilere artmış kas AMPK aktivasyonunun veya kas insülin duyarlılığında ALA'nın neden olduğu iyileşmenin aracılık etmediği sonucuna varılmıştır (Timmers ve ark, 2010).

Tablo 1. AMPK'nın doğal aktivatörlerinin hastalıklar üzerine etki mekanizması

Aktivatör Türü	Etki Mekanizması	Kaynakça
Berberin	AMPK'yı aktive ederek; insülin direnci varlığında yüksek aktiviteye sahip olan mTOR yolunu inhibe etme, 3T3-L1 adipositlerinde lipid birikimini azaltarak obezitede etkili olma, L6 hücrelerinde GLUT4 translokasyonunu artırarak diyabet tedavisinde yarar sağlama, tümör oluşumunu baskılama	Cheng ve ark, 2006 Yin ve ark, 2002 Turner ve ark, 2008 Lee ve ark, 2006a Li ve ark, 2015
Resveratrol	AMPK'yı aktive ederek; mTORC1 aktivitesini baskılayıp otofajiyi indüklemeye ile kanser hücrelerinin canlılığını azaltma, çeşitli mekanizmaları düzenleyerek kan basıncını azaltma, ROS üretimini durdurma ve ERK1 / 2-RSK-nNOS yolu aktivitesini artırma, glikoza bağlı apoptoz ve ROS yükselmesini inhibe etme	Park ve ark, 2016 Cheng ve ark, 2016 Li ve ark, 2017
Kuersetin	AMPK ve/veya SIRT1'in düzenlenmesi ile; adipositlerde iltihabı inhibe etme, glikozun atılmasını destekleme, AMPK'nın aktivasyonu yoluyla; apoptozu indüklemeye, oksidatif stres kaynaklı vasküler düz kas hücresi yaşlanmasını hafifletme	Xiao ve ark, 2014 Kim ve ark, 2020
Salisilat	AMPK'yı aktive ederek; antitümörjenik, antienflamatuar etkiler sağlama, karaciğerde lipid birikimini azaltarak karaciğer yağlanması tedavisinde yararlı olma, insülin duyarlılığını artırma, lipogenezini azaltma	Ford ve ark, 2015 Smith ve ark, 2016 Violet ve ark, 2009 Ross, 2012
Kurkumin	NF-κB, SIRT1 ve AMPK'nın dahil olduğu metabolik yolların aktivitesini regüle etme, 3T3-L1 adiposit hücre kültür sistemlerinde AMPK aktivasyonu yoluyla lipid metabolizmasını etkileyerek obeziteyi önleme, AMPK, PPARγ ve NF-κB ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla diyabetik komplikasyonların tedavisi için yararlı bir etki gösterme, hücre içine glikoz girişini artırma, hücrelerin genel fonksiyonlarını iyileştirme	Ejaz ve ark, 2009 Jiménez-Flores ve ark, 2014 Chuengsamarn ve ark, 2012
Prosiyanidin	AMPK'yı aktive ederek GLUT4 translokasyonunu artırma, hepatik hasara karşı koruyucu etki gösterme	Yagasaki, 2014 Yang ve ark, 2015
Ginseng	AMPK'nın aktivasyonu ve PPARγ transkripsiyonel aktivitesinin inhibisyonu yoluyla; adiposit farklılaşmasını inhibe etme, SIRT1'in indüksiyonu ve AMPK'nın aktivasyonu yoluyla; otofajiyi düzelterek hepatik lipid birikimini hafifletme, glikoz toleransını artırma, AMPK'nın aktivasyonu ile; hücreleri mitokondriyal bozulmadan koruyabilme, H4IIE hepatositlerinde palmitatın neden olduğu glukoneogenezini inhibe edebilme	Hwang ve ark, 2009 Huang ve ark, 2017 Dong ve ark, 2013 Lee ve ark, 2011
Epigallocatechin 3-gallat	AMPK'yı aktive ederek kanser hücresinin büyümesini inhibe edebilme, AMPK aktivasyonunun etkilerinin artmasına ve apoptozun indüklenmesine neden olan miRNA'ları (mir-221) düzenleme, AMPK aktivasyonu yoluyla; obezite ve epididimal beyaz yağ dokusu ağırlığını kısmen azaltabilme, insülin direncini önleme	Kanwar ve ark, 2012 Landis-Piwowar ve ark, 2013 Landis-Piwowar ve ark, 2007 Li ve ark, 2018 Zang ve ark, 2006
Aspalathus Linearis (Rooibos)	AMPK'yı modüle ederek; C2C12 kasında ve 3T3-L1 hücrelerinde insülin direncini iyileştirme, kan glikozu ve lipid düşürücü özelliklere sahip olma	Mazibuko ve ark, 2013 Mazibuko ve ark, 2015 Johnson ve ark, 2017 Kawano ve ark, 2009
Gingerol	SIRT1 / AMPK / PGC-la yollarının aktivasyonu yoluyla; termogenezini, mitokondriyal biyogenezini, kahverengi yağ dokusu fonksiyonunu ve aktif beyaz yağ dokusu kahverengileşmesini artırma, enerji harcamasını artırma, AMPK/NF-κB yolu aracılığıyla; enflamatuar durumu ve metabolik bozuklukları iyileştirme	Wang ve ark, 2019 Deng ve ark, 2019 Kim ve ark, 2018 Li ve ark, 2014 Hashem ve ark, 2017
MUFA	AMPK seviyesinde artış ile birlikte lipid oksidasyonunu artırma, periferik insülin duyarlılığında iyileşme	Gonçalves-de-Albuquerque ve ark, 2016 Vessby ve ark, 2001
ALA	AMPK fosforilasyonu ve PGC-la ile birlikte; GLUT4'ün mRNA ekspresyonunu sağlayarak iskelet kasının mitokondriyal biyogenezini artırma	Wang ve ark, 2010

4. Sonuç

AMPK, pekçok farklı aktivakörü olan bir hücre enerji sensörüdür. Enerji dengesi ile ilgili önemli işlevleri olmasının yanı sıra AMPK vücutta otofajinin, insüline bağımlı olmadan GLUT4 translokasyonunun ve yağ asidi oksidasyonunun sağlanması gibi metabolik işlevleri de yerine getirmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda AMPK'nın berberin, resveratrol, kur kumin, ginseng vb. gibi çeşitli doğal aktivatörler tarafından aktive edilmesi ile prediyabet, diyabet, obezite ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde önemli bir rolü olduğu ve mevcut tedavilere potansiyel bir alternatif olabileceği görülmüştür. Ancak AMPK'nın aktivasyonunun artırılmasında doğal aktivatörlerin rolü ve etki mekanizmasının tam olarak anlaşılması için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuç olarak; AMPK'nın doğal aktivatörlerine sağlık etkileri göz önünde bulundurularak, günlük diyet içerisinde yer verilmelidir.

Kaynakça

- Aggarwal, B. B., Bhardwaj, A., Aggarwal, R. S., Seeram, N. P., Shishodia, S., & Takada, Y. (2004). Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer research*, 24(5A), 2783-2840.
- Ahmadian, M., Abbott, M. J., Tang, T., Hudak, C. S., Kim, Y., Bruss, M., ... & Wang, Y. (2011). Desnutrin/ATGL is regulated by AMPK and is required for a brown adipose phenotype. *Cell metabolism*, 13(6), 739-748.
- Amritpal, S., Sanjiv, D., Navpreet, K., & Jaswinder, S. (2010). Berberine: alkaloid with wide spectrum of pharmacological activities. *Journal of Natural Products (India)*, 3, 64-75.
- Atta-ur-Rahman, F. R. S. (2018). *Studies in natural products chemistry*. Amsterdam: Elsevier.
- Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochemical pharmacology*, 58(11), 1685-1693.
- Badran, M., Abuyassin, B., Golbidi, S., Ayas, N., & Laher, I. (2019). Alpha lipoic acid improves endothelial function and oxidative stress in mice exposed to chronic intermittent hypoxia. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- Bagchi, D., Garg, A., Krohn, R. L., Bagchi, M., Tran, M. X., & Stohs, S. J. (1997). Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. *Research communications in molecular pathology and pharmacology*, 95(2), 179-189.
- Bai, L., Gao, J., Wei, F., Zhao, J., Wang, D., & Wei, J. (2018). Therapeutic potential of ginsenosides as an adjuvant treatment for diabetes. *Frontiers in pharmacology*, 9, 423.
- Banerjee, S., Ghoshal, S., & Porter, T. D. (2012). Phosphorylation of hepatic AMP-activated protein kinase and liver kinase B1 is increased after a single oral dose of green tea extract to mice. *Nutrition research*, 32(12), 985-990.
- Beecher, G. R. (2004). Proanthocyanidins: Biological activities associated with human health. *Pharmaceutical Biology*, 42(sup1), 2-20.
- Beg, Z. H., Allmann, D. W., & Gibson, D. M. (1973). Modulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity with cAMP and with protein fractions of rat liver cytosol. *Biochemical and biophysical research communications*, 54(4), 1362-1369.
- Benedec, D. A. N. I. E. L. A., Hanganu, D. A. N. I. E. L. A., Filip, L., Oniga, I., Tiperciuc, B. R. Î. N. D. U. Ş. A., Olah, N. K., ... & Vlase, L. A. U. R. I. A. N. (2017). Chemical, antioxidant and antibacterial studies of Romanian *Heracleum sphondylium*. *Farmacia (Bucharest, Rom)*, 65, 252-256.
- Beslenme, B. A. (2004). Hatipoğlu Yayınevi.
- Bischoff, S. C. (2008). Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 11(6), 733-740.
- Boots, A. W., Haenen, G. R., & Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *European journal of pharmacology*, 585(2-3), 325-337.
- Bravo, L. (1998). Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition reviews*, 56(11), 317-333.
- Butt, M. S., & Sultan, M. T. (2011). Ginger and its health claims: molecular aspects. *Critical reviews in food science and nutrition*, 51(5), 383-393.
- Carling, D., Zammit, V. A., & Hardie, D. G. (1987). A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis. *FEBS letters*, 223(2), 217-222.
- Carlson, C. A., & Kim, K. H. (1973). Regulation of hepatic acetyl coenzyme A carboxylase by phosphorylation and dephosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, 248(1), 378-380.
- Chen, C., Yu, Z., Li, Y., Fichna, J., & Storr, M. (2014). Effects of berberine in the gastrointestinal tract—a review of actions and therapeutic implications. *The American journal of Chinese medicine*, 42(05), 1053-1070.
- Cheng, P. W., Lee, H. C., Lu, P. J., Chen, H. H., Lai, C. C., Sun, G. C., Yeh, T. C., Hsiao, M., Lin, Y. T., Liu, C. P., & Tseng, C. J. (2016). Resveratrol Inhibition of Rac1-Derived Reactive Oxygen Species by AMPK Decreases Blood Pressure in a Fructose-Induced Rat Model of Hypertension. *Scientific reports*, 6, 25342. <https://doi.org/10.1038/srep25342>
- Cheng, Z., Pang, T., Gu, M., Gao, A. H., Xie, C. M., Li, J. Y., ... & Li, J. (2006). Berberine-stimulated glucose uptake in L6 myotubes involves both AMPK and p38 MAPK. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1760(11), 1682-1689.
- CHOI, K. T. (2008). Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean *Panax ginseng* CA Meyer. *Acta Pharmacologica Sinica*, 29(9), 1109-1118.
- Choi, J. A., Kim, J. Y., Lee, J. Y., Kang, C. M., Kwon, H. J., Yoo, Y. D., ... & Lee, S. J. (2001). Induction of cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells by quercetin. *International journal of oncology*, 19(4), 837-844.

- Chowdhury, A., Sarkar, J., Chakraborti, T., Pramanik, P. K., & Chakraborti, S. (2016). Protective role of epigallocatechin-3-gallate in health and disease: a perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 78, 50-59.
- Chuengsamarn, S., Rattanamongkolgul, S., Luechapudiporn, R., Phisalaphong, C., & Jirawatnotai, S. (2012). Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 35(11), 2121-2127.
- Claussnitzer, M., Skurk, T., Hauner, H., Daniel, H., & Rist, M. J. (2011). Effect of flavonoids on basal and insulin-stimulated 2-deoxyglucose uptake in adipocytes. *Molecular nutrition & food research*, 55(S1), S26-S34.
- Davaatseren, M., Hur, H. J., Yang, H. J., Hwang, J. T., Park, J. H., Kim, H. J., ... & Sung, M. J. (2013). Taraxacum official (dandelion) leaf extract alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver. *Food and chemical toxicology*, 58, 30-36.
- Deng, X., Zhang, S., Wu, J., Sun, X., Shen, Z., Dong, J., & Huang, J. (2019). Promotion of Mitochondrial Biogenesis via Activation of AMPK-PGC1 α Signaling Pathway by Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) Extract, and Its Major Active Component 6-Gingerol. *Journal of food science*, 84(8), 2101-2111.
- Dong, G. Z., Jang, E. J., Kang, S. H., Cho, I. J., Park, S. D., Kim, S. C., & Kim, Y. W. (2013). Red ginseng abrogates oxidative stress via mitochondria protection mediated by LKB1-AMPK pathway. *BMC complementary and alternative medicine*, 13, 64. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-64>
- Dong, H., Wang, N., Zhao, L., & Lu, F. (2012). Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2012.
- Ejaz, A., Wu, D., Kwan, P., & Meydani, M. (2009). Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. *The Journal of nutrition*, 139(5), 919-925.
- Elzebroek, A. T. G. (2008). *Guide to cultivated plants*. CABI.
- Faubert, B., Vincent, E. E., Poffenberger, M. C., & Jones, R. G. (2015). The AMP-activated protein kinase (AMPK) and cancer: many faces of a metabolic regulator. *Cancer letters*, 356(2), 165-170.
- Ford, R. J., Fullerton, M. D., Pinkosky, S. L., Day, E. A., Scott, J. W., Oakhill, J. S., ... & Marcinko, K. (2015). Metformin and salicylate synergistically activate liver AMPK, inhibit lipogenesis and improve insulin sensitivity. *Biochemical Journal*, 468(1), 125-132.
- Gonçalves-de-Albuquerque, C. F., Medeiros-de-Moraes, I. M., de Jesus Oliveira, F. M., Burth, P., Bozza, P. T., Faria, M. V. C., ... & de Castro-Faria-Neto, H. C. (2016). Omega-9 oleic acid induces fatty acid oxidation and decreases organ dysfunction and mortality in experimental sepsis. *PLoS One*, 11(4).
- Govindarajan, V. S., & Connell, D. W. (1983). Ginger—chemistry, technology, and quality evaluation: part 1. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 17(1), 1-96.
- Grahame Hardie, D. (2014). AMP-activated protein kinase: a key regulator of energy balance with many roles in human disease. *Journal of internal medicine*, 276(6), 543-559.
- Güzel, N. (2010). *Nar suyu konsantresi üretim aşamalarında prosiyanidinlerdeki değişimler* (Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniversitesi, Ankara).
- Gwinn, D. M., Shackelford, D. B., Egan, D. F., Mihaylova, M. M., Mery, A., Vasquez, D. S., ... & Shaw, R. J. (2008). AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Molecular cell*, 30(2), 214-226.
- Habtemariam, S. (2011). The therapeutic potential of Berberis darwinii stem-bark: quantification of berberine and in vitro evidence for Alzheimer's disease therapy. *Natural product communications*, 6(8), 1934578X1100600809.
- Habtemariam, S. (2013). The hidden treasure in Europe's garden plants: Case examples; Berberis darwinii and Berberis cordifolia. *Medicinal & Aromatic Plants*, 2(4).
- Habtemariam, S. (2016). Berberine and inflammatory bowel disease: A concise review. *Pharmacological research*, 113, 592-599.
- Hardie, D. G. (2007). AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nature reviews Molecular cell biology*, 8(10), 774-785.
- Hardie, D. G. (2013). AMPK: a target for drugs and natural products with effects on both diabetes and cancer. *Diabetes*, 62(7), 2164-2172.
- Hardie, D. G. (2016). Regulation of AMP-activated protein kinase by natural and synthetic activators. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(1), 1-19.
- Hardie, D. G., Carling, D., & Sim, A. T. (1989). The AMP-activated protein kinase: a multisubstrate regulator of lipid metabolism. *Trends in Biochemical Sciences*, 14(1), 20-23.
- Hashem, R. M., Rashed, L. A., Hassanin, K. M., Hetta, M. H., & Ahmed, A. O. (2017). Effect of 6-gingerol on AMPK-NF- κ B axis in high fat diet fed rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 88, 293-301.
- Hawkins, H. J., Malgas, R., & Biénabe, E. (2011). Ecotypes of wild rooibos (*Aspalathus linearis* (Burm. F) Dahlg., Fabaceae) are ecologically distinct. *South African Journal of Botany*, 77(2), 360-370.
- Hawley, S. A., Fullerton, M. D., Ross, F. A., Schertzer, J. D., Chevtzoff, C., Walker, K. J., ... & Kemp, B. E. (2012). The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase. *Science*, 336(6083), 918-922.
- Hirpara, K. V., Aggarwal, P., Mukherjee, A. J., Joshi, N., & Burman, A. C. (2009). Quercetin and its derivatives: synthesis, pharmacological uses with special emphasis on anti-tumor properties and prodrug with enhanced bio-availability. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 9(2), 138-161.
- Hoppe, S., Bierhoff, H., Cado, I., Weber, A., Tiebe, M., Grummt, I., & Voit, R. (2009). AMP-activated protein kinase adapts rRNA synthesis to cellular energy supply. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(42), 17781-17786.

- Huang, C. H., Tsai, S. J., Wang, Y. J., Pan, M. H., Kao, J. Y., & Way, T. D. (2009). EGCG inhibits protein synthesis, lipogenesis, and cell cycle progression through activation of AMPK in p53 positive and negative human hepatoma cells. *Molecular nutrition & food research*, 53(9), 1156-1165.
- Huang, H. C., & Lin, J. K. (2012). Pu-erh tea, green tea, and black tea suppresses hyperlipidemia, hyperleptinemia and fatty acid synthase through activating AMPK in rats fed a high-fructose diet. *Food & function*, 3(2), 170-177.
- Huang, Q., Wang, T., Yang, L., & Wang, H. Y. (2017). Ginsenoside Rb2 Alleviates Hepatic Lipid Accumulation by Restoring Autophagy via Induction of Sirt1 and Activation of AMPK. *International journal of molecular sciences*, 18(5), 1063. <https://doi.org/10.3390/ijms18051063>
- Hurley, R. L., Anderson, K. A., Franzone, J. M., Kemp, B. E., Means, A. R., & Witters, L. A. (2005). The Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinases are AMP-activated protein kinase kinases. *Journal of Biological Chemistry*, 280(32), 29060-29066.
- Hwang, J. T., Ha, J., Park, I. J., Lee, S. K., Baik, H. W., Kim, Y. M., & Park, O. J. (2007). Apoptotic effect of EGCG in HT-29 colon cancer cells via AMPK signal pathway. *Cancer letters*, 247(1), 115-121.
- Hwang, J. T., Kim, S. H., Lee, M. S., Kim, S. H., Yang, H. J., Kim, M. J., ... & Kwon, D. Y. (2007). Anti-obesity effects of ginsenoside Rh2 are associated with the activation of AMPK signaling pathway in 3T3-L1 adipocyte. *Biochemical and biophysical research communications*, 364(4), 1002-1008.
- Hwang, J. T., Lee, M. S., Kim, H. J., Sung, M. J., Kim, H. Y., Kim, M. S., & Kwon, D. Y. (2009). Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR- γ signal pathways. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(2), 262-266.
- Imenshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (2019). Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): A clinical review. *Phytotherapy Research*, 33(3), 504-523.
- Jamshaid, F., Dai, J., & Yang, L. X. (2020). New Development of Novel Berberine Derivatives against Bacteria. *Mini reviews in medicinal chemistry*.
- Jang, M., Cai, L., Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas, C. F., Beecher, C. W., ... & Moon, R. C. (1997). Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 275(5297), 218-220.
- Jeon, M. J., Kim, W. G., Lim, S., Choi, H. J., Sim, S., Kim, T. Y., ... & Kim, W. B. (2016). Alpha lipoic acid inhibits proliferation and epithelial mesenchymal transition of thyroid cancer cells. *Molecular and cellular endocrinology*, 419, 113-123.
- Jeon, S. M. (2016). Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Experimental & molecular medicine*, 48(7), e245-e245.
- Jiménez-Flores, L. M., López-Briones, S., Macías-Cervantes, M. H., Ramírez-Emiliano, J., & Pérez-Vázquez, V. (2014). A PPAR γ , NF- κ B and AMPK-dependent mechanism may be involved in the beneficial effects of curcumin in the diabetic db/db mice liver. *Molecules*, 19(6), 8289-8302.
- Jochmann, N., Baumann, G., & Stangl, V. (2008). Green tea and cardiovascular disease: from molecular targets towards human health. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 11(6), 758-765.
- Johnson, R., de Beer, D., Dlodla, P. V., Ferreira, D., Muller, C. J., & Joubert, E. (2018). Aspalathin from rooibos (*Aspalathus linearis*): a bioactive C-glucosyl dihydrochalcone with potential to target the metabolic syndrome. *Planta medica*, 84(09/10), 568-583.
- Johnson, R., Dlodla, P. V., Muller, C. J., Huisamen, B., Essop, M. F., & Louw, J. (2017). The transcription profile unveils the cardioprotective effect of aspalathin against lipid toxicity in an in vitro H9c2 model. *Molecules*, 22(2), 219.
- Johnson, R., Dlodla, P., Joubert, E., February, F., Mazibuko, S., Ghoor, S., ... & Louw, J. (2016). Aspalathin, a dihydrochalcone C-glucoside, protects H9c2 cardiomyocytes against high glucose induced shifts in substrate preference and apoptosis. *Molecular nutrition & food research*, 60(4), 922-934.
- Jolad, S. D., Lantz, R. C., Solyom, A. M., Chen, G. J., Bates, R. B., & Timmermann, B. N. (2004). Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-induced PGE2 production. *Phytochemistry*, 65(13), 1937-1954.
- Joubert, E. D. B. D., & de Beer, D. (2011). Rooibos (*Aspalathus linearis*) beyond the farm gate: From herbal tea to potential phytopharmaceutical. *South African Journal of Botany*, 77(4), 869-886.
- Kahn, B. B., Alquier, T., Carling, D., & Hardie, D. G. (2005). AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell metabolism*, 1(1), 15-25.
- Kang, O. H., Shon, M. Y., Kong, R., Seo, Y. S., Zhou, T., Kim, D. Y., Kim, Y. S., & Kwon, D. Y. (2017). Anti-diabetic effect of black ginseng extract by augmentation of AMPK protein activity and upregulation of GLUT2 and GLUT4 expression in db/db mice. *BMC complementary and alternative medicine*, 17(1), 341. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1839-4>
- Kanwar, J., Taskeen, M., Mohammad, I., Huo, C., Chan, T. H., & Dou, Q. P. (2012). Recent advances on tea polyphenols. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 4, 111.
- Kawano, A., Nakamura, H., Hata, S. I., Minakawa, M., Miura, Y., & Yagasaki, K. (2009). Hypoglycemic effect of aspalathin, a rooibos tea component from *Aspalathus linearis*, in type 2 diabetic model db/db mice. *Phytotherapy Research*, 16(5), 437-443.
- Kayahan, M. (2009). Sağlıklı beslenme açısından trans yağ asitleri. II. Geleneksel Gıdalar Sempozyumu, 27-29.
- Kim, H. S., Montana, V., Jang, H. J., Parpura, V., & Kim, J. A. (2013). Epigallocatechin Gallate (EGCG) Stimulates Autophagy in Vascular Endothelial Cells a potential role for reducing lipid accumulation. *Journal of Biological Chemistry*, 288(31), 22693-22705.

- Kim, S. G., Sung, J. Y., Kim, J. R., & Choi, H. C. (2020). Quercetin-induced apoptosis ameliorates vascular smooth muscle cell senescence through AMP-activated protein kinase signaling pathway. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 24(1), 69–79. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2020.24.1.69>
- Kim, S. J., Tang, T., Abbott, M., Viscarra, J. A., Wang, Y., & Sul, H. S. (2016). AMPK phosphorylates desnutrin/ATGL and hormone-sensitive lipase to regulate lipolysis and fatty acid oxidation within adipose tissue. *Molecular and cellular biology*, 36(14), 1961-1976.
- Kim, S., Lee, M. S., Jung, S., Son, H. Y., Park, S., Kang, B., ... & Kim, Y. (2018). Ginger extract ameliorates obesity and inflammation via regulating microRNA-21/132 expression and AMPK activation in white adipose tissue. *Nutrients*, 10(11), 1567.
- Kişimiroğlu, C., Cengiz, S., & Yaman, M. (2020). AMPK'nin Biyokimyası: Etki Mekanizmaları ve Diyabetin Tedavisindeki Önemi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (18), 162-170.
- Kobayashi-Hattori, K., Mogi, A., Matsumoto, Y., & Takita, T. (2005). Effect of caffeine on the body fat and lipid metabolism of rats fed on a high-fat diet. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 69(11), 2219-2223.
- Kris-Etherton, P. M. (1999). Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 100(11), 1253-1258.
- Krishan, S., Richardson, D. R., & Sahni, S. (2015). Adenosine monophosphate-activated kinase and its key role in catabolism: Structure, regulation, biological activity, and pharmacological activation. *Molecular pharmacology*, 87(3), 363-377.
- Kuo, P. C., Liu, H. F., & Chao, J. I. (2004). Survivin and p53 modulate quercetin-induced cell growth inhibition and apoptosis in human lung carcinoma cells. *Journal of Biological Chemistry*, 279(53), 55875-55885.
- Kurimoto, Y., Shibayama, Y., Inoue, S., Soga, M., Takikawa, M., Ito, C., ... & Tsuda, T. (2013). Black soybean seed coat extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via the activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(23), 5558-5564.
- Laher, I. (2011). Diabetes and alpha lipoic acid. *Frontiers in pharmacology*, 2, 69.
- Landis-Piowar, K. R., Huo, C., Chen, D. I., Milacic, V., Shi, G., Chan, T. H., & Dou, Q. P. (2007). A novel prodrug of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate as a potential anticancer agent. *Cancer research*, 67(9), 4303-4310.
- Landis-Piowar, K., Chen, D., Foldes, R., Chan, T. H., & Dou, Q. P. (2013). Novel epigallocatechin gallate analogs as potential anticancer agents: a patent review (2009–present). *Expert opinion on therapeutic patents*, 23(2), 189-202.
- Lee, K. T., Jung, T. W., Lee, H. J., Kim, S. G., Shin, Y. S., & Whang, W. K. (2011). The antidiabetic effect of ginsenoside Rb2 via activation of AMPK. *Archives of pharmacal research*, 34(7), 1201.
- Lee, W. J., Lee, I. K., Kim, H. S., Kim, Y. M., Koh, E. H., Won, J. C., ... & Park, I. S. (2005a). α -Lipoic acid prevents endothelial dysfunction in obese rats via activation of AMP-activated protein kinase. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(12), 2488-2494.
- Lee, W. J., Song, K. H., Koh, E. H., Won, J. C., Kim, H. S., Park, H. S., ... & Park, J. Y. (2005b). α -Lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle. *Biochemical and biophysical research communications*, 332(3), 885-891.
- Lee, Y. S., Kim, W. S., Kim, K. H., Yoon, M. J., Cho, H. J., Shen, Y., ... & Hohnen-Behrens, C. (2006a). Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes*, 55(8), 2256-2264.
- Lee, Y., Naseem, R. H., Park, B. H., Garry, D. J., Richardson, J. A., Schaffer, J. E., & Unger, R. H. (2006b). α -Lipoic acid prevents lipotoxic cardiomyopathy in acyl CoA-synthase transgenic mice. *Biochemical and biophysical research communications*, 344(1), 446-452.
- Li, F., Gao, C., Yan, P., Zhang, M., Wang, Y., Hu, Y., Wu, X., Wang, X., & Sheng, J. (2018). EGCG Reduces Obesity and White Adipose Tissue Gain Partly Through AMPK Activation in Mice. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1366. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01366>
- Li, J., Yu, S., Ying, J., Shi, T., & Wang, P. (2017). Resveratrol Prevents ROS-Induced Apoptosis in High Glucose-Treated Retinal Capillary Endothelial Cells via the Activation of AMPK/Sirt1/PGC-1 α Pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 7584691. <https://doi.org/10.1155/2017/7584691>
- Li, W., Hua, B., Saud, S. M., Lin, H., Hou, W., Matter, M. S., ... & Young, M. R. (2015). Berberine regulates AMP-activated protein kinase signaling pathways and inhibits colon tumorigenesis in mice. *Molecular carcinogenesis*, 54(10), 1096-1109.
- Li, Y., Tran, V. H., Kota, B. P., Nammi, S., Duke, C. C., & Roufogalis, B. D. (2014). Preventative effect of Zingiber officinale on insulin resistance in a high-fat high-carbohydrate diet-fed rat model and its mechanism of action. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 115(2), 209-215.
- Liang, Y., Xu, X., Yin, M., Zhang, Y., Huang, L., Chen, R., & Ni, J. (2019). Effects of berberine on blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review and a meta-analysis. *Endocrine journal*, 66(1), 51-63.
- Lin, Y., Yngve, A., Lagergren, J., & Lu, Y. (2014). A dietary pattern rich in lignans, quercetin and resveratrol decreases the risk of oesophageal cancer. *British journal of nutrition*, 112(12), 2002-2009.
- Luo, L., Jiang, S., Huang, D., Lu, N., & Luo, Z. (2015). MLK3 phosphorylates AMPK independently of LKB1. *PLoS One*, 10(4).
- Malgas, R. R., Potts, A. J., Oetlé, N. M., Koelle, B., Todd, S. W., Verboom, G. A., & Hoffman, M. T. (2010). Distribution,

- quantitative morphological variation and preliminary molecular analysis of different growth forms of wild rooibos (*Aspalathus linearis*) in the northern Cederberg and on the Bokkeveld Plateau. *South African Journal of Botany*, 76(1), 72-81.
- Mazibuko, S. E., Joubert, E., Johnson, R., Louw, J., Opoku, A. R., & Muller, C. J. (2015). Aspalathin improves glucose and lipid metabolism in 3T3-L1 adipocytes exposed to palmitate. *Molecular nutrition & food research*, 59(11), 2199-2208.
- Mazibuko, S. E., Muller, C. J. F., Joubert, E., De Beer, D., Johnson, R., Opoku, A. R., & Louw, J. (2013). Amelioration of palmitate-induced insulin resistance in C2C12 muscle cells by rooibos (*Aspalathus linearis*). *Phytomedicine*, 20(10), 813-819.
- Mazibuko-Mbeje, S. E., Dlodla, P. V., Roux, C., Johnson, R., Ghoor, S., Joubert, E., ... & Muller, C. J. (2019). Aspalathin-enriched green rooibos extract reduces hepatic insulin resistance by modulating PI3K/AKT and AMPK pathways. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 633.
- McKay, D. L., & Blumberg, J. B. (2007). A review of the bioactivity of South African herbal teas: rooibos (*Aspalathus linearis*) and honeybush (*Cyclopia intermedia*). *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 21(1), 1-16.
- Mendoza-Núñez, V. M., García-Martínez, B. I., Rosado-Pérez, J., Santiago-Osorio, E., Pedraza-Chaverri, J., & Hernández-Abad, V. J. (2019). The effect of 600 mg alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress, inflammation, and RAGE in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- Metodiewa, D., Jaiswal, A. K., Cenas, N., Dickanaité, E., & Segura-Aguilar, J. (1999). Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product. *Free radical biology and medicine*, 26(1-2), 107-116.
- Minakawa, M., Kawano, A., Miura, Y., & Yagasaki, K. (2011). Hypoglycemic effect of resveratrol in type 2 diabetic model db/db mice and its actions in cultured L6 myotubes and RIN-5F pancreatic β -cells. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 48(3), 237-244.
- Momcilovic, M., Hong, S. P., & Carlson, M. (2006). Mammalian TAK1 activates Snf1 protein kinase in yeast and phosphorylates AMP-activated protein kinase in vitro. *Journal of Biological Chemistry*, 281(35), 25336-25343.
- Moon, H. S. (2016). Chemopreventive effects of alpha lipoic acid on obesity-related cancers. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 68(2), 137-144.
- Muller, C. J. F., Joubert, E., De Beer, D., Sanderson, M., Malherbe, C. J., Fey, S. J., & Louw, J. (2012). Acute assessment of an aspalathin-enriched green rooibos (*Aspalathus linearis*) extract with hypoglycemic potential. *Phytomedicine*, 20(1), 32-39.
- Murase, T., Misawa, K., Haramizu, S., & Hase, T. (2009). Catechin-induced activation of the LKB1/AMP-activated protein kinase pathway. *Biochemical pharmacology*, 78(1), 78-84.
- Olcay, İ., Besler, H. T., Diyetisyeni, B. Ü. A. H. U., & Beslenme, H. Ü. (2012). Yeni doğanda beyin gelişimi ve Omega-3 yağ asitleri. *Danone Enstitüsü Türkiye Derneği, Sağlık İçin Beslenme*.
- Ong, C. S., Tran, E., Nguyen, T. T., Ong, C. K., Lee, S. K., Lee, J. J., ... & Huynh, H. (2004). Quercetin-induced growth inhibition and cell death in nasopharyngeal carcinoma cells are associated with increase in Bad and hypophosphorylated retinoblastoma expressions. *Oncology reports*, 11(3), 727-733.
- Park, D., Jeong, H., Lee, M. N., Koh, A., Kwon, O., Yang, Y. R., ... & Ryu, S. H. (2016). Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Scientific reports*, 6(1), 1-11.
- Payton, F., Sandusky, P., & Alworth, W. L. (2007). NMR study of the solution structure of curcumin. *Journal of natural products*, 70(2), 143-146.
- Potdar, D., Hirwani, R. R., & Dhulap, S. (2012). Phyto-chemical and pharmacological applications of *Berberis aristata*. *Fitoterapia*, 83(5), 817-830.
- Reymond, P., & Farmer, E. E. (1998). Jasmonate and salicylate as global signals for defense gene expression. *Current opinion in plant biology*, 1(5), 404-411.
- Ross, M. (2012). The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase. *Kidney International*, 82, 251-252.
- Salas, J., López, J. M., Jansen, S., Zambrana, J. L., Castro, P., Paniagua, J. A., ... & Pérez, F. J. (1999). The diet rich in monounsaturated fat modifies in a beneficial way carbohydrate metabolism and arterial pressure. *Medicina clinica*, 113(20), 765-769.
- Schrör, K. (2016). *Acetylsalicylic acid*. John Wiley & Sons, 263-446.
- Semwal, R. B., Semwal, D. K., Combrinck, S., & Viljoen, A. M. (2015). Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. *Phytochemistry*, 117, 554-568.
- Sharmila, G., Bhat, F. A., Arunkumar, R., Elumalai, P., Singh, P. R., Senthilkumar, K., & Arunakaran, J. (2014). Chemopreventive effect of quercetin, a natural dietary flavonoid on prostate cancer in in vivo model. *Clinical nutrition*, 33(4), 718-726.
- Sheena, A., Mohan, S. S., Haridas, N. P. A., & Anilkumar, G. (2011). Elucidation of the glucose transport pathway in glucose transporter 4 via steered molecular dynamics simulations. *PLoS One*, 6(10).
- Shen, L., Xiong, Y., Wang, D. Q., Howles, P., Basford, J. E., Wang, J., ... & Liu, M. (2013). Ginsenoside Rb1 reduces fatty liver by activating AMP-activated protein kinase in obese rats. *Journal of lipid research*, 54(5), 1430-1438.
- Shirakawa, K., Wang, L., Man, N., Maksimoska, J., Sorum, A. W., Lim, H. W., ... & Ott, M. (2016). Salicylate, diflunisal and their metabolites inhibit CBP/p300 and exhibit anticancer activity. *Elife*, 5, e11156.

- Singh S and Aggarwal BB (1995) Activation of transcription factor NF- κ B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane) [corrected]. *J Biol Chem* 270:24995–25000
- Singh, A., Bajpai, V., Srivastava, M., Arya, K. R., & Kumar, B. (2015). Rapid screening and distribution of bioactive compounds in different parts of *Berberis petiolaris* using direct analysis in real time mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical analysis*, 5(5), 332-335.
- Smith, B. K., Marcinko, K., Desjardins, E. M., Lally, J. S., Ford, R. J., & Steinberg, G. R. (2016). Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: role of AMPK. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 311(4), E730-E740.
- Smith, C., & Swart, A. (2018). *Aspalathus linearis* (Rooibos)—a functional food targeting cardiovascular disease. *Food & function*, 9(10), 5041-5058.
- Sofi, F., Cesari, F., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2008). Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*, 337, a1344.
- Son, M. J., Minakawa, M., Miura, Y., & Yagasaki, K. (2013). Aspalathin improves hyperglycemia and glucose intolerance in obese diabetic ob/ob mice. *European journal of nutrition*, 52(6), 1607-1619.
- Suau, R., Rico, R., López-Romero, J. M., Nájera, F., & Cuevas, A. (1998). Isoquinoline alkaloids from *Berberis vulgaris* subsp. *australis*. *Phytochemistry*, 49(8), 2545-2549.
- Sun, G. Z., Meng, F. J., Cai, H. Q., Diao, X. B., Zhang, B., & Bai, X. P. (2020). Ginsenoside Rg3 protects heart against isoproterenol-induced myocardial infarction by activating AMPK mediated autophagy. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 10(2), 153–160. <https://doi.org/10.21037/cdt.2020.01.02>
- Tabeshpour, J., Imenshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (2017). A review of the effects of *Berberis vulgaris* and its major component, berberine, in metabolic syndrome. *Iranian journal of basic medical sciences*, 20(5), 557.
- Terra, X., Montagut, G., Bustos, M., Llopiz, N., Ardèvol, A., Bladé, C., ... & Blay, M. (2009). Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammation by modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20(3), 210-218.
- Tibullo, D., Volti, G. L., Giallongo, C., Grasso, S., Tomassoni, D., Anfuso, C. D., ... & Bramanti, V. (2017). Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflammation Research*, 66(11), 947-959.
- Timmers, S., de Vogel-van den Bosch, J., Towler, M. C., Schaart, G., Moonen-Kornips, E., Mensink, R. P., Hesselink, M. K., Hardie, D. G., & Schrauwen, P. (2010). Prevention of high-fat diet-induced muscular lipid accumulation in rats by alpha lipoic acid is not mediated by AMPK activation. *Journal of lipid research*, 51(2), 352–359. <https://doi.org/10.1194/jlr.M000992>
- Timmers, S., Konings, E., Bilet, L., Houtkooper, R. H., van de Weijer, T., Goossens, G. H., ... & Moonen-Kornips, E. (2011). Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell metabolism*, 14(5), 612-622.
- Turner, N., Li, J. Y., Gosby, A., To, S. W., Cheng, Z., Miyoshi, H., ... & Hu, L. H. (2008). Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: a mechanism for the action of berberine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action. *Diabetes*, 57(5), 1414-1418.
- Valls, J., Millán, S., Martí, M. P., Borràs, E., & Arola, L. (2009). Advanced separation methods of food anthocyanins, isoflavones and flavanols. *Journal of Chromatography A*, 1216(43), 7143-7172.
- Van Aller, G. S., Carson, J. D., Tang, W., Peng, H., Zhao, L., Copeland, R. A., ... & Luo, L. (2011). Epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea, is a dual phosphoinositide-3-kinase/mTOR inhibitor. *Biochemical and biophysical research communications*, 406(2), 194-199.
- Van Wyk, B. E., & Gorelik, B. (2017). The history and ethnobotany of Cape herbal teas. *South African Journal of Botany*, 110, 18-38.
- Vessby, B., Uusitupa, M., Hermansen, K., Riccardi, G., Rivellesse, A. A., Tapsell, L. C., ... & Calvert, G. D. (2001). Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*, 44(3), 312-319.
- Viollet, B., Guigas, B., Leclerc, J., Hébrard, S., Lantier, L., Mounier, R., ... & Foretz, M. (2009). AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism: from physiology to therapeutic perspectives. *Acta physiologica*, 196(1), 81-98.
- Wang, H., Zhu, C., Ying, Y., Luo, L., Huang, D., & Luo, Z. (2018). Metformin and berberine, two versatile drugs in treatment of common metabolic diseases. *Oncotarget*, 9(11), 10135.
- Wang, J., Zhang, L., Dong, L., Hu, X., Feng, F., & Chen, F. (2019). 6-Gingerol, a Functional Polyphenol of Ginger, Promotes Browning through an AMPK-Dependent Pathway in 3T3-L1 Adipocytes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(51), 14056-14065.
- Wang, X. H., Zhu, L., Hong, X., Wang, Y. T., Wang, F., Bao, J. P., Xie, X. H., Liu, L., & Wu, X. T. (2016). Resveratrol attenuated TNF- α -induced MMP-3 expression in human nucleus pulposus cells by activating autophagy via AMPK/SIRT1 signaling pathway. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 241(8), 848–853. <https://doi.org/10.1177/1535370216637940>
- Wang, Y., Li, X., Guo, Y., Chan, L., & Guan, X. (2010). alpha-Lipoic acid increases energy expenditure by enhancing adenosine monophosphate-activated protein kinase-peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha signaling in the skeletal muscle of aged mice. *Metabolism: clinical and experimental*, 59(7), 967–976. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.018>
- Warner, T. D., Giuliano, F., Vojnovic, I., Bukasa, A., Mitchell, J. A., & Vane, J. R. (1999). Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in

- vitro analysis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96(13), 7563-7568.
- Waterman, E., & Lockwood, B. (2007). Active components and clinical applications of olive oil. *Alternative medicine review*, 12(4).
- Weiskirchen, S., & Weiskirchen, R. (2016). Resveratrol: how much wine do you have to drink to stay healthy?. *Advances in Nutrition*, 7(4), 706-718.
- Woods, A., Johnstone, S. R., Dickerson, K., Leiper, F. C., Fryer, L. G., Neumann, D., ... & Carling, D. (2003). LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. *Current biology*, 13(22), 2004-2008.
- Wu, N., Zheng, B., Shaywitz, A., Dagon, Y., Tower, C., Bellinger, G., ... & Kahn, B. B. (2013). AMPK-dependent degradation of TXNIP upon energy stress leads to enhanced glucose uptake via GLUT1. *Molecular cell*, 49(6), 1167-1175.
- Wu, Z., Shen, S., Jiang, J., Tan, D., Jiang, D., Bai, B., ... & Fu, S. (2015). Protective effects of grape seed extract fractions with different degrees of polymerisation on blood glucose, lipids and hepatic oxidative stress in diabetic rats. *Natural product research*, 29(10), 988-992.
- Xiao, N., Mei, F., Sun, Y., Pan, G., Liu, B., & Liu, K. (2014). Quercetin, luteolin, and epigallocatechin gallate promote glucose disposal in adipocytes with regulation of AMP-activated kinase and/or sirtuin 1 activity. *Planta medica*, 80(12), 993-1000.
- Yagasaki, K. (2014). Anti-diabetic phytochemicals that promote GLUT4 translocation via AMPK signaling in muscle cells. *Nutrition and Aging*, 2(1), 35-44.
- Yalçın, A. S., Yılmaz, A. M., AltunDAğ, E. M., & KOçtürk, S. (2017). Kurkumin, kuersetin ve çay kateşinlerinin anti-kanser etkileri.
- Yamashita, Y., Okabe, M., Natsume, M., & Ashida, H. (2012). Cacao liquor procyanidin extract suppresses hyperglycemia by enhancing glucose transporter 4 translocation and glucose uptake in skeletal muscle. *J Nutr Sci*, 1, 1-9.
- Yamashita, Y., Okabe, M., Natsume, M., & Ashida, H. (2012). Prevention mechanisms of glucose intolerance and obesity by cacao liquor procyanidin extract in high-fat diet-fed C57BL/6 mice. *Archives of biochemistry and biophysics*, 527(2), 95-104.
- Yamashita, Y., Wang, L., Nanba, F., Ito, C., Toda, T., & Ashida, H. (2016). Procyanidin promotes translocation of glucose transporter 4 in muscle of mice through activation of insulin and AMPK signaling pathways. *PLoS One*, 11(9).
- Yang, B. Y., Zhang, X. Y., Guan, S. W., & Hua, Z. C. (2015). Protective effect of procyanidin B2 against CCl4-induced acute liver injury in mice. *Molecules*, 20(7), 12250-12265.
- Yin, J., Hu, R., Chen, M., Tang, J., Li, F., Yang, Y., & Chen, J. (2002). Effects of berberine on glucose metabolism in vitro. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 51(11), 1439-1443.
- Zamora-Ros, R., Urpi-Sarda, M., Lamuela-Raventós, R. M., Martínez-González, M. Á., Salas-Salvadó, J., Arós, F., ... & PREDIMED Study Investigators. (2012). High urinary levels of resveratrol metabolites are associated with a reduction in the prevalence of cardiovascular risk factors in high-risk patients. *Pharmacological research*, 65(6), 615-620.
- Zang, M., Xu, S., Maitland-Toolan, K. A., Zuccollo, A., Hou, X., Jiang, B., ... & Cohen, R. A. (2006). Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes*, 55(8), 2180-2191.
- Zhang, D. W., Fu, M., Gao, S. H., & Liu, J. L. (2013). Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.