



Diyabetes Mellitusta Fitoterapinin Etkisi

Muhammed Taha KAYA* Tolga GÜVENÇ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye, 55200

Geliş Tarihi: 16.04.2023

Kabul Tarihi: 28.07.2023

Basım Tarihi: 30.09.2023

Atf yapmak için: Kaya, M.T. & Güvenç, T. (2023). Diyabetes Mellitusta Fitoterapinin Etkisi. *Anadolu Çev. ve Hay. Dergisi*, 8(3), 265-272. <https://doi.org/10.35229/jaes.1284154>

How to cite: Kaya, M.T. & Güvenç, T. (2023). The Effect of Phytotherapy in Diabetes Mellitus. *J. Anatolian Env. and Anim. Sciences*, 8(3), 265-272. <https://doi.org/10.35229/jaes.1284154>

*ID: <https://orcid.org/0000-0003-2744-4763>
ID: <https://orcid.org/0000-0003-1468-3415>

*Sorumlu yazarın:
Muhammed Taha KAYA
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner
Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun,
Türkiye, 55200
✉: mtaha19@msn.com

Öz: Diyabetes mellitus (DM), kan glukoz seviyesinde kalıcı bir artışla karakterize, çeşitli metabolik bozukluğa neden olan kronik bir hastalıktır. Diyabetes Mellitus Tip 1 (insüline bağımlı) ve Diyabetes Mellitus Tip 2 (insülden bağımsız) olmak üzere 2 ana diyabet tipi bulunmaktadır. Tip 1 DM, pankreasın β hücrelerinin epigenetik (otoimmünite / mutasyon) veya edinsel olarak yok olması sonucunda insülin üretilmemesinden kaynaklanmaktadır. T2DM, insülin sekresyonundaki veya insülin reseptöründeki defekt nedeniyle kan şekeri seviyesinde uzun süreli artış ile karakterizedir. Diyabet iyi tedavi edilmezse kalp, damar, böbrek, beyin, göz gibi çeşitli organları etkileyerek yaşamı tehdit eden çeşitli komplikasyonlara hatta ölüme yol açabilmektedir. Hastalığın tam bir tedavisi bulunmamakla yapılan uygulamalar kan glukoz seviyesini kontrol altında tutmaya yöneliktir. Ancak uygulanan ilaçların farklı yan etkileri bulunabilmektedir. Bu durumla beraber antihipoglisemik ve antidiyabetik potansiyeli olan medikal bitkiler diyabette destekleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır. Destekleyici tedavinin amacı ise uygulanan medikal tedavinin etkisini artırmak, DM'ye bağlı oluşan komplikasyonların etkisini azaltmak ve hastaların yaşam standartlarını yükseltmektir. Bu derlemenin amacı, çeşitli medikal bitkilerden elde edilen fitoterapik ajanların diyabet modeli oluşturulan deney hayvanları ve hücre hatları üzerinde etki mekanizmalarının derlenmesidir. Deney hayvanları, diyabetes mellitus, fitoterapi.

Anahtar kelimeler: Deney hayvanları, diyabetes mellitus, fitoterapi.

The Effect of Phytotherapy in Diabetes Mellitus

Abstract: Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease characterized by a persistent increase in blood glucose levels, causing various metabolic disorders. There are 2 main types of diabetes: Diabetes Mellitus Type 1 (insulin-dependent) and Diabetes Mellitus Type 2 (insulin-independent). Type 1 DM results from the inability to produce insulin as a result of epigenetic (autoimmunity / mutation) or acquired destruction of the β cells of the pancreas. T2DM is characterized by a prolonged increase in blood glucose levels due to a defect in insulin secretion or the insulin receptor. If diabetes is not treated well, it can affect various organs such as the heart, blood vessels, kidneys, brain and eyes, leading to various life-threatening complications and even death. Since there is no complete treatment for the disease, the applications are aimed at keeping blood glucose levels under control. However, the drugs applied may have different side effects. With this situation, medicinal plants with antihypoglycemic and antidiabetic potential have been used as supplements in diabetes. The aim of supportive treatment is to increase the effect of medical treatment, to reduce the effects of complications due to DM, and to increase the living standards of patients. The aim of this review is to compile the mechanisms of action of phytotherapeutic agents obtained from various medicinal plants on experimental animals and cell lines for which diabetes models were created.

*Corresponding author:
Muhammed Taha KAYA
Ondokuz Mayıs University, Faculty of
Veterinary Medicine, Department of Pathology,
Samsun, Türkiye, 55200
✉: mtaha19@msn.com

Keywords: Diabetes mellitus, laboratory animals, phytotherapy.

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), kan glukoz seviyesinde kalıcı bir artışla karakterize, çeşitli metabolik bozukluklara neden olan kronik bir hastalıktır. Tedavi edilmezse çeşitli organları (kalp, damar, böbrek, nöron, göz) etkileyebilir ve yaşamı tehdit eden çeşitli komplikasyonlara hatta ölüme yol açabilmektedir (Mirmiran vd., 2014). Yetişkinlerde diyabetin (DM) küresel prevalansı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun hazırladığı 9.baskısının yayımlandığı 2019 yılına ait diyabet atlasında 463 milyon kişide diyabet olduğu ve 2045 yılında 693 milyon kişinin diyabetli şekilde yaşayacağı tahmin edilmektedir (Williams vd., 2019).

Diyabetes Mellitus Tip 1 (insüline bağımlı) ve Diyabetes Mellitus Tip 2 (insülden bağımsız) olmak üzere 2 ana diyabet tipi bulunmaktadır. Tip 1 DM, pankreasın β hücrelerinin epigenetik (otoimmünite / mutasyon) veya edinsel olarak yok olması sonucunda insülin üretilmemesinden kaynaklanmaktadır (Ozougwu vd., 2013; Atkinson vd., 2014). T2DM, insülin sekresyonundaki veya insülin reseptöründeki defekt nedeniyle kan şekeri seviyesinde uzun süreli artış (kronik hiperglisemi) ile karakterizedir. (Li vd., 2019).

DM Komplikasyonları: Kronik hiperglisemi, çeşitli uzun vadeli ve yaşamı tehdit eden, belli başlı komplikasyonların dahil olduğu durumlara yol açabilmektedir. Kronik hipergliseminin oksidatif stres, AGE (İleri glikasyon son ürünleri) oluşumu, hipertansiyon, yangısal yanıt, vasküler / endotelial disfonksiyon dislipidemi gibi birçok patolojik kaskadı tetikler bu nedenle sinirler, kalp, göz, böbrek ve endotel gibi çeşitli organlar bu durumdan etkilenir (Chawla vd., 2016; Rahimi-Madiseh vd., 2017). Diyabete bağlı komplikasyonlar arasında diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati bulunmaktadır. (Fowler, 2008).

Farmakolojik Tedavi: Bazı kan glukoz seviyesi (KGS) düşürücü ajanlar, glisemik kontrolün yanı sıra, hayat standartlarını yükseltmede önemli öneme sahiptir ("Standards of Medical Care in Diabetes—2016: Summary of Revisions," 2015). Ticari ürünler ve KGS'yi azaltmak için halihazırda mevcut olan terapiler, bu patofizyolojik bozuklukların herhangi birine veya birkaçına odaklanır. DM tedavisinde kullanılan çeşitli antihiperglisemik ilaçlar kan glukoz seviyesini (KGS) düşürerek etki eder (İbrahim, 2010). Bunun yanı sıra çeşitli oral antihiperglisemik ilaçlar, biguanidler, meglitinidler, sülfonilüreler (SU'ler), dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri, tiazolidindion (TZD) ve sodyumglukoz kotransporter inhibitörleri (SGLT2) gibi çeşitli sınıflara ayrılır (Waring, 2016; Zheng vd., 2019).

Bitkisel Destekleyici Tedavi: DM'te kullanılan çoğu sentetik maddenin birçok yan etkisi bulunmaktadır (Ekar ve Kreft, 2019). Bu durumla beraber antihipoglisemik potansiyeli olan medikal bitkiler diyabette kullanılmaya başlanmıştır (Singh vd., 2018). Destekleyici tedavinin amacı ise uygulanan medikal tedavinin etkisini artırmak, DM'ye bağlı oluşan komplikasyonların etkisini azaltmak ve hastaların yaşam standartlarını yükseltmektir. Dünya etnobotanik incelemesine göre, DM'den korunmak için tıbbi olarak yaklaşık 800 bitki kullanılmaktadır (Ekar ve Kreft, 2019). Ancak, bilimsel olarak, bu 800 bitkiden sadece 450'sinin kan şekerini düşürücü özelliklere sahip olduğu ve 109 bitkinin kapsamlı etki mekanizmasına sahip olduğu doğrulanmıştır (Adeniyi vd., 2018). Dünya nüfusunun yaklaşık %60-80'i başta DM olmak üzere çeşitli hastalıklar için medikal bitkilerden elde edilen geleneksel ilaçları kullanmaktadır. Anti-diyabetik özelliklere sahip çok sayıda bitki mevcuttur (Odeyemi ve Bradley, 2018).

Alkaloidler: Alkaloidler, azot içeren ve en az iki karbon atomuna bağlanan kompleks ve yüksek moleküler kütleli heterosiklik kimyasal bileşikler olarak tanımlanmaktadır (Aniszewski, 2015). Çeşitli tıbbi bitkilerden farklı alkaloidler izole edilmiş ve farklı hayvan modellerinde olası antidiyabetik aktiviteleri araştırılmıştır. Alkaloidler, farklı mekanizmalar yoluyla çok çeşitli antidiyabetik faaliyetler sergilediği bilinmektedir. Bir izokinolin alkaloidi olan Berberin, *Berberis L.*'nin (Berberidaceae) köklerinden ve gövde kabuğundan elde edilir. (Dong vd., 2016) şeker ve yüksek yağlı diyet tüketimine bağlı obezite modeliyle tip T2DM oluşturduğu sıçanlarda 12 hafta boyunca farklı dozlarda berberin (150 ve 300 mg/kg) uygulamasının AMPK yolağı üzerinden bozulmuş lipit metabolizmasını düzelttiğini ortaya koymuşlardır. Buna karşın, Liu vd. (2014) yüksek dozda glikoz uygulanmış sıçan insulinoma hücre hattı (INS-IE) ve diyabetik farelerin beta adacıklarını inceledikleri deneysel çalışmada farklı dozlardaki berberinin (0.1, 1, 5 ve 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), yüksek glikoz seviyesinin INS-1E ve sıçanların adacık hücrelerinde AMKP fosforilasyonu ve UCP2 ekspresyonunda azalttığı, berberin uygulaması sonrasında artmış nitrotrozin seviyesinde normalleşme, azalmış Süperoksit Dismutaz 1(SOD 1) ekspresyonunda düzelmeye, yüksek glikoz ile muamele edilmiş INS-1E hücrelerinde Anjiotensin II ile uyarılmış mitokondriyal ROS üretimini inhibe ettiği, INS-1E hücrelerinde ve sıçan adacıklarında AMPK ve UCP2 sinyalleşmesinin aktivasyonu vasıtasıyla bozulmuş insülin salgılanmasını onardığı ve son olarak oksidatif stresi inhibe ederek diyabetik farelerin adacıklarında AMPK / UCP2 aktivasyonu vasıtasıyla insülin salgılanmasını düzelttiği ortaya koymuşlardır. Jiang vd. (2015) streptozotolinle

diyabet modeli oluşturduğu sıçanlarda 156mg/kg dozda berberin uygulaması ve 184 mg/kg dozda metformin uygulaması ardından, berberinin total *transkripsiyon kofaktör* 2 (TOCR2) ekspresyonunu azaltarak glukoneojenik genlerin transkripsiyonu azalmasına ve karaciğer glukoz çıkışında azalmaya neden olduğu Chang vd. (2016) tip 2 diyabetli sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, 100 mg/kg dozda berberinin iskemik-reperfüze kalplerin iskemik olmayan bölgelerinde AMP/ATP ve ADP/ATP oranını artırarak, hasar esnasında enerji desteğinin korunmasına yardımcı olduğu ve böylelikle oluşan hasarı azalttığını ortaya koymuştur. Tao vd. (2017) diyabetik sıçanlarda farklı dozlarda (50 mg/kg/d, 100 mg/kg/d, 200 mg/kg) berberin uygulamasının kan şekeri seviyesini düşürmesine bağlı olarak, diyabetik sıçanların retinasında Nrf-2 ve HO-1 ekspresyonunu azaltarak diyabette endotelial hasarının önlediği öne sürülmüştür. Zhou vd. (2009) yüksek karbonhidrat ve streptozotolinle diyabet oluşturulan sıçanlarda 75, 150 ve 300 mg/kg dozda berberin uygulamasının, streptozotolinle oluşturulmuş modellerde antioksidan aktivite aracılığıyla insülin duyarlılığını, insülin salgısı ve β hücre yenilenmesini uyardığı ortaya konmuştur. Bunun nedenin berberinin, diyabetik pankreastaki artan malonaldehit içeriğini azaltmasıyla lipid peroksidasyon hasarına karşı güçlü bir savunma etkisi olduğu düşünülmüştür. Tang vd. (2006) alloksan ve yüksek yağlı diyet modeliyle diyabet oluşturdukları sıçanlarda 100 ve 200 mg / kg dozda berberinin belirgin hipoglisemik etki, hipolipidemik etki ve antioksidan etkiye sahip olduğunu ayrıca histolojik incelemelerde diyabetin ilerlemesini açıkça hafiflettiğini ortaya konmuştur. Ayrıca berberinin alloksan diyabetik sıçanlar üzerindeki bu anti-hiperglisemik etkisi, ana mekanizmasının pankreas hücrelerinden insülin salınımını uarmaya bağlı olmadığını, ancak periferik dokular tarafından glikoz kullanımını teşvik ederek doğrudan bir etki uygulayabileceğini düşündürmektedir. Berberinin diyabet üzerindeki inhibitör etkisinin, hipoglisemik etkisi, lipidlerin metabolik etkilerini modüle etmesi ve serbest radikal süpürme yeteneği ile ilişkili olabileceğini de ortaya konmuştur.

Terpenoidler: Terpenoidler, ışık hasat kompleksleri, hormonlar, fitoaleksinler, semiokimyasallar ve diğerlerinde dahil olduğu geniş bir işlev yelpazesine sahip en büyük ve en çeşitli fitokimyasal sınıfını temsil etmektedir. Tüm terpenoidler beş karbonlu yapılardan, izopentenil difosfattan ve alkil izomeri dimetilalkil difosfattan üretilmiştir. (Tholl, 2015). Şifalı bitkilerden izole edilen terpenoidlerin yüksek oranda hipoglisemik özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Ginseng, Panax ginseng dahil olmak üzere Araliaceae familyası altında Panax cinsine ait bir bitki grubudur. Bu cins bitkiler genel olarak şifalı bitki, yardımcı ilaç ve takviye gıda maddesi

olarak kullanılmaktadır (Patel ve Rauf, 2017). Ginsenositler, Panax bitkilerine özgü bir triterpenoid saponin grubudur ve ginsengin en güçlü fitokimyasallarıdır (Park vd., 2015). Panax ginseng'in yaprağı bol miktarda ginsenosit Rb3 ve Rh1 içerirken, ana kökte büyük miktarda ginsenosit Rb1 ve Rc bulunmaktadır. Ginsenosit Rb2, Rb3 ve Rg1 sırasıyla sadece kök tüyü, yaprak ve ana kökte tespit edilmiştir (Kang ve Kim, 2016). Tian vd. (2017) streptozotolinle oluşturulmuş diyabet modellerine farklı dozlarda (25 ve 50mg/kg) Ginsenosit Rg1 uygulaması yaparak karaciğer hasarı ve glukoz metabolizması üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda, 50 mg/kg dozda Ginsenosit Rg1'in, karaciğer hücre apoptozunu azalttığı ve karaciğer hasarını azaltmak için yangısal reaksiyonu ve JNK sinyal yolağını aktivasyonunu inhibe ederek bu sayede karaciğer üzerinde koruyucu etki oluşturduğu ortaya konmuştur. Xiong vd. (2010) yaptığı çalışmada, Ginsenosit Rb1'in (10 mg / kg) yüksek yağlı diyetle obezite oluşturulan sıçanlarda açlık kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığı ve glukoz toleransını düzelttiği bildirilmiştir.

Cucurbitaceae ailesine, acı kabak veya acı kavun olarak da bilinen *Momordica charantia*, meyvesinin, anti-hiperglisemik, antioksidan, antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Teoh vd. (2009) yaptıkları bir çalışmada *Momordica charantia* (MC) ekstraktının, 50 mg/kg dozda diyabetik sıçanlarda yara iyileşme sürecinde bilinmeyen bir mekanizma yoluyla hücresel çoğalmayı ve göçü uyararak iyileşmeye katkı sağladığı ortaya konmuştur. Hussan vd. (2014) 50 mg/kg dozda *M. Charantia* ekstraktının diyabetik sıçanlarda yara bölgesindeki TGF- β ekspresyonunun arttığı ve bu durumunda yara iyileşmesini hızlandırdığı ortaya konmuştur.

Limonen (p-Mentha-1,8-dien), portakal, limon ve üzüm meyvesi gibi narenciye bitkilerinden elde edilen yağların ana bileşenidir ve D ve L formu olmak üzere iki izomeri mevcuttur. Limonenin ana aktif formu d-limonendir (Del Toro-Arreola vd., 2005; Arruda vd., 2009). Jing vd. (2013) D-limonenin obezite oluşturulmuş farelerde dislipidemi ve hiperglisemik etkisini incelemiştir. Ayrıca deneyde pre-adiposit 3T3-L1 hücreleri de kullanılmış daha sonra fikse edilip oil-red-o boyaması yapılmıştır. Fareler yüksek yağlı diyet (YYĞ), düşük yağlı diyet (DYD) ve yüksek yağlı diyetlerine (YYD) %0.5 D-limonen uygulaması sonucunda kan glukoz seviyesini düzenlemede etkili bir bileşik olduğu, hiperglisemi ve tip 2 diyabeti önlemede faydalı olabileceği önerilmiştir. Bunların yanı sıra D-limonen PPAR α sinyalini düzenleyerek gelişen dislipidemiye karşı da koruyucu etkisi olduğu da ortaya konmuştur. Murali vd. (2013) yaptığı çalışmada ise streptozotolin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda 100 mg/kg dozda D-Limonenin

antioksidan aktivitesi gösterdiği ve serbest radikal temizleyici olarak davrandığı sonucuna varmışlardır.

Oleanolik asit (3 β -hidroksiolean-12-en-28-oik asit) bitkilerde bulunan bir pentasiklik triterpenoid ve güçlü anti-diyabetik madde olarak tanımlanmıştır (Pollier ve Goossens, 2012). Mukundwa vd. (2016) streptozotozinle diyabet oluşturulmuş sıçanlarda 80 mg/kg dozda oleanolik asit uygulamasının mitokondriyal ROS, hipolipidemik ve antiinflamatuvar etkileri inhibe ederek hiperglisemi ve hepatik insülin direncini düzelttiği keşfedilmiştir.

Ursolik asit (3 β -hidroksi-12-urs-12-en-28-oik asit), geleneksel Çin tıbbında yaygın olarak kullanılan, iyi bilinen bir pentasiklik triterpen olduğu ortaya koymuştur (Ikeda vd., 2008). Jang vd. (2010) streptozotozinle indüklenmiş ve yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerde 0.5 mg/kg ursolik asitin gıda takviyesi olarak uygulanması sonucunda yüksek yağlı beslenen tip 1 diyabetik farelerde plazma glikoz / insülin oranında bir iyileşmeye yol açtığını gösterilmiştir. Ayrıca, Bacanlı vd. (2018) yaptığı çalışmada diyabetik sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada 50mg/kg ursolik asit uygulamasının böbrek üzerindeki oksidatif DNA hasarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir.

Fenolik Birleşikler ve Flavonoidler: Kimyasal olarak, flavonoidler, iki fenil halkası (A ve B) ve bir heterosiklik halkadan (C) oluşan 15 karbonlu bir iskeletin genel yapısına sahiptir. Flavonoidlerin, antiviral, antikanser, antioksidan, antihistaminik, antiinflamatuvar ve hepatoprotektif tepkiler sergilediği bildirilmiştir (Wang vd., 2013). Meyan kökü, Glycyrrhiza türlerinin kök ve stolon kısımlarından elde edilen ve çeşitli yangısal hastalıklar, sindirim sistemi hastalıkları ve ağrı tedavisi için kullanılan geleneksel bir bitkidir. (Hatano vd., 2017). Glabridin bir izoflavonoiddir ve meyan kökü içinde bulunan ana biyoaktif bileşiktir (Şerbetçi, 2007). Yehuda vd. (2015) yaptıkları çalışmada glabridinin, hiperglisemik koşullar altında, in vivo olarak makrofajlarda LPS'nin neden olduğu NO üretimini, iNOS gen ekspresyonunu ve nitro tirozin oluşumunu inhibe ettiği böylece vasküler disfonksiyonu önlediği ve yüksek glikoz altında güçlü bir antiinflamatuvar ajan olduğu belirlenmiştir.

Bitkisel bir doğal polifenol olan mangiferin, antidiyabetik, antikanser, antiviral, yaşlanma önleyici ve antioksidatif etkilere sahip bir bileşiktir (Dar vd., 2005). Han vd. (2015) yaptıkları çalışmada mangiferinden köken alan X-3 maddesinin 80 ve 120 mg/kg dozda diyabetik fareler ve 70 mikrogram dozda 3T3-L1 preadiposit hücre hattına uygulanması sonucu hücre kütlelerini arttırdığı, hücre içine glukoz alımını ve insülin kullanımını arttırdığı, bunun yanı sıra 3T3-L1 hücrelerinde AMP ile aktive edilmiş protein kinazın (AMPK) fosforilasyonunun artışı vasıtasıyla glukoz metabolizmasına etki ettiği ortaya

konmuştur. Zhu vd. (2015) yaptıkları çalışmada streptozotozinle diyabetik oluşturulan sıçanlara farklı dozda mangiferin (15, 30 ve 60 mg / kg) uygulamasının tip 1 diyabete sahip sıçanlarda böbrek fibrozunu azalttığını ortaya koymuştur.

Hesperidin, bir flavonoiddir. Turunçgil cinsi bitkilerde, özellikle de *Citrus aurantium*'da bulunur (Miyake vd., 1998). Visnagri vd. (2014) diyabetik nöropatili sıçanlarda farklı dozlarda hesperidin (25,50 ve 100mg/kg) uygulamasının hiperglisemi ve hiperlipidemiye azaltarak serbest radikal oluşumunu azalttığı böylelikle nöroprotektif olarak etki gösterdiği ortaya konmuştur. Shi vd. (2011) diyabetik retinopatili sıçanlara 100 ve 200 mg/kg dozda hesperidin uygulaması sonucunda ilk kez hesperidin'in diyabetik retinopati gelişimi ile yakından ilişkili fizyolojik parametrelerin anormallikleri üzerindeki etkisinin belirgin olduğu görülmüş, ayrıca hesperidin retinada anormallikleri üzerindeki koruyucu etkileri, anjiyojenik parametreler üzerindeki doğrudan etkileri ve antioksidan, anti-inflamatuar etkisi aldoz redutaz aktivitesi üzerindeki etkisi, retinada AGE birikimi üzerindeki inhibitör etkisi, hipoglisemi etkisiyle kalsiyum dopesilattan daha etkili olduğu ortaya konmuştur.

Naringin (4, 5,7-trihidroksiflavanon-7-ramnoglukosid) ana olarak domates, greylift ve diğer birçok turunçgillerden elde edilen flavanon glikozittir. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser gibi bazı hastalıklarda faydalı olduğu öne sürülmektedir (Bharti vd., 2014). Rodríguez vd. (2018) yaptıkları çalışmada streptozotozinle diyabet oluşturulan sıçanlarda 40 mg/kg dozda naringinin karaciğerindeki Fas / FasL / kaspaz-3 ve Bax / Bcl-2 oranının protein ekspresyonunda azalma ve süper oksit anyon, katalaz, süperoksit bismutaz seviyesini azalttığı GSH içeriğini arttırdığı, iNOS / NO / nitrosillenmiş protein yolağı tarafından uyarılan NF κ B / IL-6 / COX-2 aşırı ekspresyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu bulgular eşliğinde diyabetteki yüksek glukoz oranının karaciğer hücrelerinde oksidatif / nitroztatif stres ve yangıyı baskılayarak hepatositler üzerinde koruyucu etkisi olduğu ortaya konmuştur. Pari ve Chandramohan (2017) yaptıkları çalışmada diyabetik sıçanlara farklı dozlarda naringin (20, 40 ve 80 mg) uygulamasının diyabetik sıçanlarda plazma glukoz ve insülin seviyelerinin yanı sıra glikoz ve glikojen metabolizmasında yer alan enzimleri modüle etmesi yoluyla anti-hiperglisemik aktivite gösterdiği ve karaciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur.

Gossipin, başlıca *Hibiscus vitifolius* (*H. vitifolius*), *Gossypium indicum* ve *Hibiscus esculentus* gibi çeşitli Hibiscus türlerinin çiçeklerinde bulunan bir flavonol glikozididir. Doğada gossipin, Malvaceae familyasının farklı bitkilerinde bulunur (Duraisami vd., 2009).

Venkatesan ve Sorimuthu Pillai (2012) yaptıkları çalışmada streptozotozinle diyabet oluşturulan sıçanlarda 20 mg/kg dozda gossipinin kronik oksidatif strese bağlı oluşan reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırdığı, ayrıca NF-kB ve hedef genlerini baskılayarak yangı oluşumunu engelleyip koruyucu etki oluşturduğu düşünülmüştür.

Curcuma longa L. rizomlarında bulunan ana polifenolik aktif bileşik olan kurkumin, besin takviyesi olarak kullanılır. Kurkuminin diyabet ve glisemi, karaciğer bozuklukları, yağ dokusu disfonksiyonu, nefropati, nöropati, vasküler hastalıklar, pankreas β hücre disfonksiyonu ve testis hasarı gibi komplikasyonlarında etkili olduğu bildirilmiştir (Zhang vd., 2013; Nabavi vd., 2015; Parsamanesh vd., 2018). Abdelsamia vd. (2019) 100 mg/kg dozda kurkumin uygulamasının, diyabetik sıçanlarda Nrf2 / HO-1 yolağını aktive edip, JAK2 / STAT3 yolağının inhibisyonu aracılığıyla oksidatif stresi azalttığı, yangısal yanıtı düzelttiği, ardından kardiyak fibrozu inhibe ederek kardiyomiyopatiyi engellediği düşünülmüştür.

Üzüm, kızılcık ve yaban mersini gibi birçok bitkide doğal olarak bulunan bir polifenolik bileşik olan resveratol, antioksidan ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır (Bishayee vd., 2010). Palsamy ve Subramanian (2010) streptozotozin-nikotinamid ile diyabetik oluşturulan sıçanlarda 5mg/kg resveratolün hipergliseminin aracılık ettiği oksidatif stresi azaltarak proinflamatuvar sitokinleri salınımı azaltması ve pankreatik-hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü koruyarak belirgin şekilde düzelttiği sonucuna varılmıştır.

Zencefil, zencefil kökü veya zencefil, baharat ve halk arasında ilaç olarak yaygın kullanılan çiçekli bir bitkidir. Zencefil, başlıca gingerol, shogaols, paradols, gingerdiols dahil olmak üzere çeşitli bileşenlere sahiptir (Yu vd., 2011). Afshari vd. (2007) diyabetik sıçanlarda zencefilin mezengial matriks birikimi, glomerular proliferasyon ve hiyalinizasyonda belirgin azaltarak diyabetik nefropatinin etkilerini azalttığını ortaya koymuşlardır. Kim ve Choung (2010) yaptıkları çalışmada diyabetik farelerde 200 mg/kg dozda *Cinnamomum cassia* ekstraktının (Tarçın kabuğu) insülin duyarlılığını artırdığı, serum, hepatik lipid seviyelerini azalttığı ve peroksizom proliferator ile aktive olan reseptör (PPAR-aracılı) aracılığı vasıtasıyla lipid metabolizmasının ve glukoz seviyesini düzenleyerek hiperglisemi ve hiperlipidemiye azalttığı öne sürülmüştür. Ping vd. (2010) farklı dozlarda (25,50 ve 100 mg/kg) tarçın yağının diyabetik fareler üstündeki etkisi incelendiğinde pankreasın beta hücrelerindeki yıkımını azalttığı ve kalan hücrelerin fonksiyonunu da düzelttiği düşünülmüştür. Ayrıca tarçın yağının pankreasın düzelmiş immünoreaktif hücrelerinden insülini salgılamasını ya da bağlı formdan salınımı arttırarak kan glukoz seviyesini

düşürdüğü ve lipid profilini de azaltarak antidiyabetik etki oluşturduğu belirtilmiştir.

SONUÇ

Yapılan çalışmalar sonucunda diyabet tedavisinde fitoterapi uygulamasının kan şekerini düşürdüğü, lipid peroksidasyonunu engellediği, lipid metabolizmasını düzenlediği, antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirdiği ve diyabete bağlı olarak oluşan yangıyı azalttığı gözlemlenmiştir. Buradan yola çıkılarak diyabet tedavisinde medikal tedaviye destek maksatlı fitoterapi uygulaması yapılmasının faydalı olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- Abdelsamia, E.M., Khaleel, S.A., Balah, A. & Abdel Baky, N.A. (2019).** Curcumin augments the cardioprotective effect of metformin in an experimental model of type I diabetes mellitus; Impact of Nrf2/HO-1 and JAK/STAT pathways. *Biomed Pharmacother*, **109**, 2136-2144. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.11.064](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.064)
- Adeniyi, A., Asase, A., Ekpe, P., Asitoakor, B. K., Adu-Gyamfi, A., Awekor, P. Y. (2018).** Ethnobotanical study of medicinal plants from Ghana; confirmation of ethnobotanical uses, and review of biological and toxicological studies on medicinal plants used in Apra Hills Sacred Grove. *Journal of Herbal Medicine*. DOI: [10.1016/j.hermed.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.hermed.2018.02.001)
- Afshari, A.T., Shirpoor, A., Farshid, A., Saadatian, R., Rasmi, Y., Saboory, E., Ilkhanizadeh, B. & Allameh, A. (2007).** The effect of ginger on diabetic nephropathy, plasma antioxidant capacity and lipid peroxidation in rats. *Food Chemistry*, **101**(1), 148-153. DOI: [10.1016/j.foodchem.2006.01.013](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.01.013)
- Aniszewski, T. (2015).** *Alkaloids: Chemistry, Biology, Ecology, and Applications: Second Edition*.
- Arruda, D.C., Miguel, D.C., Yokoyama-Yasunaka, J.K.U., Katzin, A.M., Uliana, S.R.B. (2009).** Inhibitory activity of limonene against *Leishmania* parasites in vitro and in vivo. *Biomedicine & pharmacotherapy*, **63**(9), 643-649. DOI: [10.1016/j.biopha.2009.02.004](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.02.004)
- Atkinson, M.A., Eisenbarth, G.S. & Michels, A.W. (2014).** Type 1 diabetes. *The Lancet*, **383**(9911), 69-82.
- Bacanlı, M., Aydın, S., Anlar, H., Çal Doğan, T., Ari, N., Bucurgat, Ü., Başaran, A., Basaran, N.**

- (2018). Can ursolic acid be beneficial against diabetes in rats? *Turkish Journal of Biochemistry*, **43**. DOI: [10.1515/tjb-2017-0289](https://doi.org/10.1515/tjb-2017-0289)
- Bharti, S., Rani, N., Krishnamurthy, B. & Arya, D.S. (2014)**. Preclinical evidence for the pharmacological actions of naringin: a review. *Planta Med*, **80**(6), 437-451. DOI: [10.1055/s-0034-1368351](https://doi.org/10.1055/s-0034-1368351)
- Bishayee, A., Barnes, K.F., Bhatia, D., Darvesh, A.S. & Carroll, R.T. (2010)**. Resveratrol suppresses oxidative stress and inflammatory response in diethylnitrosamine-initiated rat hepatocarcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*, **3**(6), 753-763. DOI: [10.1158/1940-6207.Capr-09-0171](https://doi.org/10.1158/1940-6207.Capr-09-0171)
- Chang, W., Li, K., Guan, F., Yao, F., Yu, Y., Zhang, M. & Hatch, G.M., Chen, L. (2016)**. Berberine Pretreatment Confers Cardioprotection Against Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model of Type 2 Diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, **21**(5), 486-494. DOI: [10.1177/1074248415627873](https://doi.org/10.1177/1074248415627873)
- Chawla, A., Chawla, R. & Jaggi, S. (2016)**. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab*, **20**(4), 546-551. DOI: [10.4103/2230-8210.183480](https://doi.org/10.4103/2230-8210.183480)
- Dar, A., Faizi, S., Naqvi, S., Roome, T., Zikr-ur-Rehman, S., Ali, M., Firdous, S. & Moin, S.T. (2005)**. Analgesic and antioxidant activity of mangiferin and its derivatives: the structure activity relationship. *Biol Pharm Bull*, **28**(4), 596-600. DOI: [10.1248/bpb.28.596](https://doi.org/10.1248/bpb.28.596)
- Del Toro-Arreola, S., Flores-Torales, E., Torres-Lozano, C., Del Toro-Arreola, A., Tostado-Pelayo, K., Guadalupe Ramirez-Dueñas, M. & Daneri-Navarro, A. (2005)**. Effect of D-limonene on immune response in BALB/c mice with lymphoma. *Int Immunopharmacol*, **5**(5), 829-838. DOI: [10.1016/j.intimp.2004.12.012](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.12.012)
- Dong, Y., Chen, Y.T., Yang, Y.X., Zhou, X.J., Dai, S.J., Tong, J.F., Shou, D. & Li, C. (2016)**. Metabolomics Study of Type 2 Diabetes Mellitus and the AntiDiabetic Effect of Berberine in Zucker Diabetic Fatty Rats Using Uplc-ESI-Hdms. *Phytother Res*, **30**(5), 823-828. DOI: [10.1002/ptr.5587](https://doi.org/10.1002/ptr.5587)
- Duraisami, R., Srinivasan, D. & Ramaswamy, S. (2009)**. Anticonvulsant activity of bioflavonoid gossypin. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, **4**. DOI: [10.3329/bjp.v4i1.1081](https://doi.org/10.3329/bjp.v4i1.1081)
- Ekar, T., Kreft, S. (2019)**. Common risks of adulterated and mislabeled herbal preparations. *Food Chem Toxicol*, **123**, 288-297. DOI: [10.1016/j.fct.2018.10.043](https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.043)
- Fowler, M.J. (2008)**. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*, **26**(2), 77-82.
- Han, J., Yi, J., Liang, F., Jiang, B., Xiao, Y., Gao, S., Yang, N., Hu, H., Xie, W.F. & Chen, W. (2015)**. X-3, a mangiferin derivative, stimulates AMP-activated protein kinase and reduces hyperglycemia and obesity in db/db mice. *Mol Cell Endocrinol*, **405**, 63-73. DOI: [10.1016/j.mce.2015.02.008](https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.02.008)
- Hatano, T., Eerdunbayaer, Cui, Y., Kuroda, T. & Shimozu, Y. (2017)**. Licorice as a Resource for Pharmacologically Active Phenolic Substances: Antioxidant and Antimicrobial Effects. In.
- Hussan, F., Teoh, S.L., Muhamad, N., Mazlan, M. & Latiff, A.A. (2014)**. Momordica charantia ointment accelerates diabetic wound healing and enhances transforming growth factor- β expression. *J Wound Care*, **23**(8), 400, 402, 404-407. DOI: [10.12968/jowc.2014.23.8.400](https://doi.org/10.12968/jowc.2014.23.8.400)
- Ibrahim, R. (2010)**. Diabetes mellitus type II: review of oral treatment options. *Int J Pharm Pharmaceut Sci*, **2**(1), 21e30.
- Ikeda, Y., Murakami, A. & Ohigashi, H. (2008)**. Ursolic acid: an anti- and pro-inflammatory triterpenoid. *Mol Nutr Food Res*, **52**(1), 26-42. DOI: [10.1002/mnfr.200700389](https://doi.org/10.1002/mnfr.200700389)
- Jang, S.M., Kim, M.J., Choi, M.S., Kwon, E.Y. & Lee, M.K. (2010)**. Inhibitory effects of ursolic acid on hepatic polyol pathway and glucose production in streptozotocin-induced diabetic mice. *Metabolism*, **59**(4), 512-519. DOI: [10.1016/j.metabol.2009.07.040](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.040)
- Jiang, S.J., Dong, H., Li, J.B., Xu, L.J., Zou, X., Wang, K.F., Lu, F.E. & Yi, P. (2015)**. Berberine inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. *World J Gastroenterol*, **21**(25), 7777-7785. DOI: [10.3748/wjg.v21.i25.7777](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i25.7777)
- Jing, L., Zhang, Y., Fan, S., Gu, M., Guan, Y., Lu, X., Huang, C. & Zhou, Z. (2013)**. Preventive and ameliorating effects of citrus D-limonene on dyslipidemia and hyperglycemia in mice with high-fat diet-induced obesity. *Eur J Pharmacol*, **715**(1-3), 46-55. DOI: [10.1016/j.ejphar.2013.06.022](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.06.022)
- Kang, O. J., Kim, J. S. (2016)**. Comparison of Ginsenoside Contents in Different Parts of Korean Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer). *Prev Nutr*

- Food Sci*, **21**(4), 389-392. DOI: [10.3746/pnf.2016.21.4.389](https://doi.org/10.3746/pnf.2016.21.4.389)
- Kim, S.H. & Choung, S.Y. (2010)**. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic action of Cinnamomi Cassiae (Cinnamon bark) extract in C57BL/Ks db/db mice. *Arch Pharm Res*, **33**(2), 325-333. DOI: [10.1007/s12272-010-0219-0](https://doi.org/10.1007/s12272-010-0219-0)
- Li, P., Tang, Y., Liu, L., Wang, D., Zhang, L. & Piao, C. (2019)**. Therapeutic potential of buckwheat hull flavonoids in db/db mice, a model of type 2 diabetes. *Journal of Functional Foods*, **52**, 284-290.
- Liu, L., Liu, J., Gao, Y., Yu, X., Xu, G. & Huang, Y. (2014)**. Uncoupling protein-2 mediates the protective action of berberine against oxidative stress in rat insulinoma INS-1E cells and in diabetic mouse islets. *Br J Pharmacol*, **171**(13), 3246-3254. DOI: [10.1111/bph.12666](https://doi.org/10.1111/bph.12666)
- Mirmiran, P., Bahadoran, Z. & Azizi, F. (2014)**. Functional foods-based diet as a novel dietary approach for management of type 2 diabetes and its complications: A review. *World journal of diabetes*, **5**(3), 267.
- Miyake, Y., Yamamoto, K., Tsujihara, N. & Osawa, T. (1998)**. Protective effects of lemon flavonoids on oxidative stress in diabetic rats. *Lipids*, **33**(7), 689-695. DOI: [10.1007/s11745-998-0258-y](https://doi.org/10.1007/s11745-998-0258-y)
- Mukundwa, A., Mukaratirwa, S. & Masola, B. (2016)**. Effects of oleanolic acid on the insulin signaling pathway in skeletal muscle of streptozotocin-induced diabetic male Sprague-Dawley rats. *J Diabetes*, **8**(1), 98-108. DOI: [10.1111/1753-0407.12260](https://doi.org/10.1111/1753-0407.12260)
- Murali, R., Karthikeyan, A. & Saravanan, R. (2013)**. Protective effects of D-limonene on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **112**(3), 175-181. DOI: [10.1111/bcpt.12010](https://doi.org/10.1111/bcpt.12010)
- Nabavi, S.F., Thiagarajan, R., Rastrelli, L., Daglia, M., Sobarzo-Sánchez, E., Alinezhad, H. & Nabavi, S.M. (2015)**. Curcumin: a natural product for diabetes and its complications. *Curr Top Med Chem*, **15**(23), 2445-2455. DOI: [10.2174/1568026615666150619142519](https://doi.org/10.2174/1568026615666150619142519)
- Odeyemi, S. & Bradley, G. (2018)**. Medicinal Plants Used for the Traditional Management of Diabetes in the Eastern Cape, South Africa: Pharmacology and Toxicology. *Molecules*, **23**(11). DOI: [10.3390/molecules23112759](https://doi.org/10.3390/molecules23112759)
- Ozougwu, J., Obimba, K., Belonwu, C. & Unakalamba, C. (2013)**. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol*, **4**(4), 46-57.
- Palsamy, P. & Subramanian, S. (2010)**. Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic beta-cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *J Cell Physiol*, **224**(2), 423-432. DOI: [10.1002/jcp.22138](https://doi.org/10.1002/jcp.22138)
- Pari, L., Chandramohan, R. (2017)**. Modulatory effects of naringin on hepatic key enzymes of carbohydrate metabolism in high-fat diet/low-dose streptozotocin-induced diabetes in rats. *Gen Physiol Biophys*, **36**(3), 343-352. DOI: [10.4149/gpb_2016055](https://doi.org/10.4149/gpb_2016055)
- Park, J.Y., Choi, P., Kim, T., Ko, H., Kim, H.K., Kang, K.S. & Ham, J. (2015)**. Protective Effects of Processed Ginseng and Its Active Ginsenosides on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: In Vitro and in Vivo Studies. *J Agric Food Chem*, **63**(25), 5964-5969. DOI: [10.1021/acs.jafc.5b00782](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00782)
- Parsamanesh, N., Moossavi, M., Bahrami, A., Butler, A. E. & Sahebkar, A. (2018)**. Therapeutic potential of curcumin in diabetic complications. *Pharmacol Res*, **136**, 181-193. DOI: [10.1016/j.phrs.2018.09.012](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.09.012)
- Patel, S. & Rauf, A. (2017)**. Adaptogenic herb ginseng (Panax) as medical food: Status quo and future prospects. *Biomed Pharmacother*, **85**, 120-127. DOI: [10.1016/j.biopha.2016.11.112](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.112)
- Ping, H., Zhang, G. & Ren, G. (2010)**. Antidiabetic effects of cinnamon oil in diabetic KK-Ay mice. *Food Chem Toxicol*, **48**(8-9), 2344-2349. DOI: [10.1016/j.fct.2010.05.069](https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.069)
- Pollier, J. & Goossens, A. (2012)**. Oleanolic acid. *Phytochemistry*, **77**, 10-15. DOI: [10.1016/j.phytochem.2011.12.022](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.12.022)
- Rahimi-Madiseh, M., Heidarian, E., Kheiri, S. & Rafieian-Kopaei, M. (2017)**. Effect of hydroalcoholic Allium ampeloprasum extract on oxidative stress, diabetes mellitus and dyslipidemia in alloxan-induced diabetic rats. *Biomedicine & pharmacotherapy*, **86**, 363-367.
- Rodríguez, V., Plavnik, L. & Tolosa de Talamoni, N. (2018)**. Naringin attenuates liver damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother*, **105**, 95-102. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.05.120](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.120)
- Shi, C.Y., Yang, H., Wei, C.L., Yu, O., Zhang, Z.Z., Jiang, C.J., Sun, J., Li, Y.Y., Chen, Q., Xia, T. & Wan, X.C. (2011)**. Deep sequencing of the Camellia sinensis transcriptome revealed candidate genes for major metabolic pathways of

- tea-specific compounds. *BMC Genomics*, *12*(1), 131. DOI: [10.1186/1471-2164-12-131](https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-131)
- Singh, A.K., Raj, V., Keshari, A.K., Rai, A., Kumar, P., Rawat, A., Maity, B., Kumar, D., Prakash, A., De, A., Samanta, A., Bhattacharya, B. & Saha, S. (2018).** Isolated mangiferin and naringenin exert antidiabetic effect via PPAR(γ)/GLUT4 dual agonistic action with strong metabolic regulation. *Chem Biol Interact*, *280*, 33-44. DOI: [10.1016/j.cbi.2017.12.007](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.12.007)
- Standards of Medical Care in Diabetes (2016) Summary of Revisions. (2015).** *Diabetes Care*, *39*(Supplement_1), S4-S5. DOI: [10.2337/dc16-S003](https://doi.org/10.2337/dc16-S003)
- Şerbetçi, H. (2007).** *Meyan (Glycyrrhiza glabra L.) bitkisinin antioksidan kapasitesinin belirlenmesi / Determination of antioxidant capacity of licorice (Glycyrrhiza glabra L.)*. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Tang, L.Q., Wei, W., Chen, L.M. & Liu, S. (2006).** Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet in rats. *J Ethnopharmacol*, *108*(1), 109-115. DOI: [10.1016/j.jep.2006.04.019](https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.019)
- Tao, K., Chen, J. & Wang, L. (2017).** Effects of berberine on the expressions of NRF2 and HO-1 in endothelial cells of diabetic rat. *Biomedical Research-tokyo*, *28*, 3860-3864.
- Teoh, S.L., Latiff, A.A. & Das, S. (2009).** The effect of topical extract of *Momordica charantia* (bitter gourd) on wound healing in nondiabetic rats and in rats with diabetes induced by streptozotocin. *Clin Exp Dermatol*, *34*(7), 815-822. DOI: [10.1111/j.1365-2230.2008.03117.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.03117.x)
- Tholl, D. (2015).** Biosynthesis and biological functions of terpenoids in plants. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, *148*, 63-106. DOI: [10.1007/10_2014_295](https://doi.org/10.1007/10_2014_295)
- Tian, W., Chen, L., Zhang, L., Wang, B., Li, X.B., Fan, K.R., Ai, C.H., Xia, X., Li, S.D. & Li, Y. (2017).** Effects of ginsenoside Rg1 on glucose metabolism and liver injury in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Genet Mol Res*, *16*(1). DOI: [10.4238/gmr16019463](https://doi.org/10.4238/gmr16019463)
- Venkatesan, T. & Sorimuthu Pillai, S. (2012).** Antidiabetic activity of gossypin, a pentahydroxyflavone glucoside, in streptozotocin-induced experimental diabetes in rats. *J Diabetes*, *4*(1), 41-46. DOI: [10.1111/j.1753-0407.2011.00145.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2011.00145.x)
- Visnagri, A., Kandhare, A.D., Chakravarty, S., Ghosh, P. & Bodhankar, S.L. (2014).** Hesperidin, a flavanoglycone attenuates experimental diabetic neuropathy via modulation of cellular and biochemical marker to improve nerve functions. *Pharm Biol*, *52*(7), 814-828. DOI: [10.3109/13880209.2013.870584](https://doi.org/10.3109/13880209.2013.870584)
- Wang, X., Liu, R., Zhang, W., Zhang, X., Liao, N., Wang, Z., Li, W., Qin, X. & Hai, C. (2013).** Oleanolic acid improves hepatic insulin resistance via antioxidant, hypolipidemic and anti-inflammatory effects. *Mol Cell Endocrinol*, *376*(1-2), 70-80. DOI: [10.1016/j.mce.2013.06.014](https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.06.014)
- Waring, W.S. (2016).** Antidiabetic drugs. *Medicine*, *44*(3), 138-140.
- Williams, R., Colagiuri, S., Chan, J., Gregg, E., Ke, C., Lim, L.L. & Yang, X. (2019).** *IDF Atlas 9th Edition 2019*.
- Xiong, Y., Shen, L., Liu, K. J., Tso, P., Xiong, Y., Wang, G., Woods, S.C. & Liu, M. (2010).** Antiobesity and antihyperglycemic effects of ginsenoside Rb1 in rats. *Diabetes*, *59*(10), 2505-2512. DOI: [10.2337/db10-0315](https://doi.org/10.2337/db10-0315)
- Yehuda, I., Madar, Z., Leikin-Frenkel, A. & Tamir, S. (2015).** Glabridin, an isoflavan from licorice root, downregulates iNOS expression and activity under high-glucose stress and inflammation. *Mol Nutr Food Res*, *59*(6), 1041-1052. DOI: [10.1002/mnfr.201400876](https://doi.org/10.1002/mnfr.201400876)
- Yu, Y., Zick, S., Li, X., Zou, P., Wright, B. & Sun, D. (2011).** Examination of the pharmacokinetics of active ingredients of ginger in humans. *Aaps j*, *13*(3), 417-426. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9286-5>
- Zhang, D.W., Fu, M., Gao, S.H. & Liu, J.L. (2013).** Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*, *2013*, 636053. DOI: [10.1155/2013/636053](https://doi.org/10.1155/2013/636053)
- Zheng, Y., Bai, L., Zhou, Y., Tong, R., Zeng, M., Li, X., Shi, J. (2019).** Polysaccharides from Chinese herbal medicine for anti-diabetes recent advances. *International journal of biological macromolecules*, *121*, 1240-1253.
- Zhou, J., Zhou, S., Tang, J., Zhang, K., Guang, L., Huang, Y., Xu, Y., Ying, Y., Zhang, L. & Li, D. (2009).** Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*, *606*(1-3), 262-268. DOI: [10.1016/j.ejphar.2008.12.056](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.12.056)
- Zhu, X., Cheng, Y.Q., Du, L., Li, Y., Zhang, F., Guo, H., Liu, Y.W. & Yin, X.X. (2015).** Mangiferin attenuates renal fibrosis through down-regulation of osteopontin in diabetic rats. *Phytother Res*, *29*(2), 295-302. DOI: [10.1002/ptr.5254](https://doi.org/10.1002/ptr.5254)