



Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi

Journal of Ankara Health Sciences



e-ISSN: 2618-5989

Besinlerdeki Bazı Biyoaktif Bileşiklerin Anti-Diyabetik Etkinliği

Anti-Diabetic Efficacy of Some Bioactive Compounds in Foods

Ayden ÖZEKİNCİ^{1*} , İrem OLCAY EMİNSOY¹ 

¹Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Makale Bilgisi	ÖZ
<i>Geliş Tarihi:</i> 04.05.2023	Diyabet hiperglisemi ile karakterize, kronik ve giderek artan bir küresel sağlık sorunudur. Diyabet ilerleyen yıllarda komplikasyonlarda, prevalansında ve sağlık harcamalarında artış olması öngörülen bir hastalıktır. Diyabetle mücadele edecek hasta sayısının 2030'da 643 milyona ve 2045'te 783 milyona çıkacağı tahmin edilmekteyken diyabetin son 15 yılda %316'lık bir artışla en az 966 milyar dolarlık sağlık harcamasına neden olduğu bildirilmektedir. Günümüzde diyabet yönetimi antihyperglysemik ilaçlar (metformin, sülfonilüre türevleri vb.) ve insülin tedavisi ile yapılmaktadır. İlaçların yüksek maliyetli ve çeşitli yan etkiler oluşturması (hipoglisemi, şişkinlik, ishal, ağırlık artışı, halsizlik vb.) araştırmacıları farklı tedavi yöntemleri geliştirmeye yöneltmiştir. Bu bağlamda çalışmalar son yıllarda geleneksel insülin ve anti-diyabetik ilaç tedavilerinin yanında besin ögesi olmayan biyoaktif diyetsel bileşenlerin diyabet patobiyolojisindeki etkilerini araştırma konusunda hız kazanmıştır. Besinlerin içeriğindeki doğal öğelerin anti-diyabetik etkinliği ve düşük toksisitesi nedeniyle ilerleyen sağlık stratejilerinde umut verici bir alternatif olabileceği belirtilerek bu bileşenlerin anti-diyabetik etkisini tanımlamaya ve açıklamaya yönelik çalışmalar geliştirilmiştir. Bu çalışmada da bu bileşenlerin potansiyel anti-diyabetik etki mekanizmaları araştırılmıştır.
<i>Kabul Tarihi:</i> 05.09.2023	

Anahtar Kelimeler: Diyabet, diyet posası, fenoller

Article Information	ABSTRACT
<i>Received:</i> 04.05.2023	Diabetes is a chronic and growing global health problem characterized by hyperglycemia. Diabetes is a disease that is predicted to increase in complications, prevalence, and health expenditures in the coming years. While it is estimated that the number of patients who will struggle with diabetes will increase to 643 million in 2030 and 783 million in 2045, it is reported that diabetes has caused at least 966 billion dollars in health expenditures with an increase of 316% in the last 15 years. Today, diabetes management is done with antihyperglycemic drugs (metformin, sulfonylurea derivatives, etc.) and insulin therapy. The high cost and various side effects of drugs (hypoglycemia, bloating, diarrhea, weight gain, weakness, etc.) have led researchers to develop different treatment methods. In this context, studies have accelerated in recent years to investigate the effects of non-nutrient bioactive dietary components on the pathobiology of diabetes, as well as traditional insulin and anti-diabetic drug treatments. Studies have been developed to define and explain the anti-diabetic effect of these components, stating that natural components in foods can be a promising alternative in advancing health strategies due to their anti-diabetic activity and low toxicity. In this study, the potential anti-diabetic effect mechanisms of these components were investigated.
<i>Accepted:</i> 05.09.2023	

Keywords: Diabetes, dietary fiber, phenols

doi: 10.46971/ausbid.1285725

Derleme (Review)

Atıf vermek için/To cite: Özekinci A., & Olcay Eminsoy İ. (2023). Besinlerdeki bazı biyoaktif bileşiklerin anti-diyabetik etkinliği. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(2), 200-211. <https://doi.org/10.46971/ausbid.1285725>

*Sorumlu yazar/Corresponding Author: Ayden Özekinci, ayden.zekinci@gmail.com

Giriş

Diabetes Mellitus (DM) hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır ve genellikle obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer çeşitli kronik hastalıklarla ilişkilidir. Bu nedenle, DM giderek artan bir küresel sağlık sorunudur (Skyler ve ark., 2019). Günümüzde diyabet sınıflandırılması 4 ana grup altında ele alınmaktadır. Birincisi: Tip 1 diyabet (T1DM), pankreatik beta(β)-hücre fonksiyon kaybının neden olduğu insülin eksikliği ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Tüm DM vakalarının %5-10'unu oluşturur. İkincisi: Tip 2 diyabet (T2DM) toplam vakaların %90-95'ini oluşturan ve esas olarak karaciğer, iskelet kaslarında gözlenen azalmış insülin duyarlılığı veya insülin sinyal eksikliğinin bir sonucu olarak hiperglisemi durumu ile karakterize, otoimmün olmayan metabolik bir hastalıktır. Üçüncüsü: Gestasyonel diyabet (GDM), bazı kadınlarda gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri arasında teşhis edilen ilerleyici insülin direncinin bir sonucudur ve tüm gebelerin yaklaşık %7'sini oluşturan bir hastalıktır. T2DM'nin gelecekteki gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Dördüncüsü: Diğer nedenlere bağlı (genetik defekt, endokrinopati, ekzokrin doku hastalıkları, enfeksiyon vb.) ortaya çıkan spesifik diyabet tipleridir (de Paulo ve ark., 2021).

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (International Diabetes Federation) / IDF yayınladığı son verilere göre 537 milyon yetişkin (20-79 yaş) DM ile mücadele etmektedir. Ayrıca bu sayının 2030'da 643 milyona ve 2045'te 783 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Diyabetli her dört yetiştikten üçü düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Diyabetin son 15 yılda %316'lık bir artışla en az 966 milyar dolarlık sağlık harcamasına neden olduğu bildirilmektedir. IDF'nin yayınladığı 2021 Diyabet Atlas'ında Türkiye DM prevalansı %41.8 olarak bildirilmiştir (Cho ve ark., 2018; International Diabetes Federation, 2021).

Diyabetten kaynaklanan kronik hiperglisemi, artan oksidatif stres, inflamasyon, protein glikasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin (Advanced Glycation End Products) / AGE's oluşumu vb. nedenler çeşitli fonksiyonel ve yapısal anormalliklere neden olabilmektedir. Diyabetin akut komplikasyonları arasında hipoglisemi, ketoasidoz ve laktik asidoz bulunmaktadır. Uzun vadede bu hastalık, kronik komplikasyonlar olan makrovasküler değişiklikler nedeniyle miyokard enfarktüsü, inme ve periferik vasküler hastalığa yol açabilirken mikrovasküler değişiklikler sonucu retinopati, nefropati ve nöropatiye sebep olabilmektedir (Addepalli & Suryavanshi, 2018; Halim & Halim, 2019; de Paulo ve ark., 2021).

Günümüzde diyabet yönetimi antihiperglisemik ilaçlar (metformin, sülfonilüre türevleri vb.) ve insülin tedavisi ile yapılmaktadır. Bununla birlikte, bu yaklaşımlar komplikasyonların gelişimini önlemede tamamen etkili olmamakla birlikte yüksek maliyetli ve genellikle vasküler komplikasyonlar, hipoglisemi, şişkinlik, ishal, ağırlık artışı, halsizlik, yorgunluk, laktik asidoz, karın ağrısı, hepatotoksisite vb. yan etkilere sebep olabilmektedir (Fettach ve ark., 2019).

Diyabet ilerleyen yıllarda komplikasyonlarda, prevalansında ve sağlık harcamalarında artış olması öngörülen bir hastalıktır. Bu nedenle, oluşabilecek komplikasyonları, prevalanstaki artışı ve maliyetleri azaltmak için optimize edilmiş bakımların sağlanmasına ve etkili nüfus sağlığı stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır (ElSayed ve ark., 2023). Bu bağlamda çalışmalar son yıllarda geleneksel insülin ve anti-diyabetik ilaç tedavilerinin yanında besin ögesi olmayan diyetel bileşenlerin diyabet patobiyolojisindeki etkilerini araştırma konusunda hız kazanmıştır. Besinlerin içeriğindeki doğal ögelerin anti-diyabetik etkinliği ve düşük toksisitesi nedeniyle ilerleyen sağlık stratejilerinde umut verici bir alternatif olabileceği belirtilmektedir (Lv ve ark., 2019; Sun ve ark., 2021).

Bu çalışmanın amacı, besin ögesi olmayan biyoaktif işlevlere sahip diyetel bileşenlerden bazı fenolik bileşiklerin ve diyet

posasının anti-diyabetik potansiyelini ve etki mekanizmalarını araştırmaktır.

Anti-Diyabetik Etki Mekanizması

Diyet makro-mikro besin ögelerinin ve bileşimlerinin insülin sekresyonu üzerindeki etkisini bulabilmek amacıyla çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Ancak besin ögesi olmayan diyetsel bileşenlerden fenolik bileşiklerin ve diyet insülin sekresyonu üzerindeki etkisini tanımlamaya ve açıklamaya yönelik çalışmalara son yıllarda daha çok odaklanılmıştır (Fu & Liu, 2013; Lv ve ark., 2019; Sun ve ark., 2021).

Fenolik Bileşikler ve Anti-Diyabetik Etki Mekanizmaları

Fenolik bileşikler, bitkilerin sekonder metabolizmasında pentoz fosfat, kikuimik asit ve fenilpropanoid yollarıyla sentezlenen bir veya daha fazla aromatik halka ve iki veya daha fazla hidroksil grubuna sahip metabolitlerdir. Serbest formda veya şeker, asit ve diğer moleküllerle bağlantılı olarak bulunmaktadır (de Paulo ve ark., 2021).

Fenolik bileşikler oldukça çeşitlidir ve farklı kimyasal yapılar da bulunmaktadır. Günümüzde yaklaşık 8000 tanesinin kimyasal yapısı bilinmektedir. Fenolik bileşikler; fenolik asitler (hidroksibenzoik ve hidroksisinamik asitler), fenolik aldehitler (vanilin, siringaldehit, salisilaldehit, vb.), ksantonoidler, stilbenoidler, antrakınonlar, flavonoidler (flavanlar, flavan-3-oller, flavanonlar, antosiyanidinler, flavan-3,4-dioller, flavanonoller, flavonlar, flavonoller), izoflavonoidler, neoflavonoidler, lignanlar, ligninler ve tanenler olarak gruplandırılmaktadır (de Paulo ve ark., 2021). Fenolikler reaktif türleri inhibe etme, elektronları serbest radikallere transfer etme, bağırsak mikrobiyotasını modüle etme ve antioksidan enzimleri aktive etme gibi biyoaktif görevlerde rol almaktadır. Ayrıca prooksidan tedavilerin kanser kök hücreleri üzerindeki etkinliği ve brakial arterin postpranal akış dilatasyonunu iyileştirme sebebiyle kronik hastalıkların gelişme riskini azaltıcı etkilere sahip olabileceği düşünölmektedir (Abubakar ve ark., 2019; Mileo & Miccadei, 2016). Tüm bu sonuçlar fenolik bileşiklerin diyabet yönetimi ve komplikasyonları için de terapötik potansiyele sahip koruyucu maddeler olabileceğini göstermektedir (de Paulo ve ark., 2021; Sun ve ark., 2021).

Fenolik bileşiklerin az bir kısmı (%5-10) ince bağırsaktan emilmektedir. İnce bağırsakta emilmeden önce, deglikozilasyon aşamasından geçerler ve kan dolaşımına girmeden önce karaciğerde faz II enzimleri tarafından metoksi, sülfatlanmış ve/veya glukuronidlenmiş metabolitlere emilmekte ve metabolize edilmektedir. Öte yandan, fenolik bileşiklerin çoğu (%90-95'i) kolona ulaşmakta ve burada mikrobiyota tarafından biyotransformasyona uğrayarak fenolik metabolitler halinde yeniden emilmektedir. Son olarak, metabolize olamayan fenolik bileşikler ve bunların türev metabolitleri dışkı veya idrar yoluyla atılmaktadır (de Paulo ve ark., 2021).

Fenolik bileşiklerin diyabet yönetimi için çeşitli mekanizmalar üzerinden etki sağladığı bildirilmektedir. Bu mekanizmalar; oksidatif stresin azaltılmasını içeren moleküler mekanizmalar yoluyla pankreatik β -hücrelerinin hayatta kalmasını ve işlevini sürdürmesini sağlamak, endojen antioksidan kapasiteyi artırmak, β -hücrelerinde daha az reaktif oksijen birikimine neden olmak, proinflamatuvar sitokinlerin translokasyonunu sağlamak, anti-apoptotik genlerin ekspresyonu arttırmak (örn., Bcl-2 proteini), pro-apoptotik genlerin (örn. kaspaz-3 ve kaspaz-8) ekspresyonunu azaltmak ve hiperglisemik koşullarda organizmayı korumak olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1) (Ghorbani ve ark., 2019).

Tablo 1. Fenolik Bileşiklerin Metabolizmadaki Anti-Diyabetik Etkisi (Ghorbani ve ark., 2019)

Fenolik Bileşiklerin Metabolizmadaki Anti-Diyabetik Etkisi					
Karaciğer	İskelet Kası	Pankreas	Adipoz Doku	Bağırsak Sistemi	Kan Dolaşımı
Glikoz Alımı ↑	Glikoz Alımı ↑	İnsülin Salınımı ↑	Glikoz Alımı ↑	Inkretin Salınımı ↑	Oksidatif Stres ↓
İnsülin Direnci ↓	Glikoz Tüketimi ↑	Oksidatif Stres ↓	Adipozit Disfonksiyonu ↓	Kısa Zincirli Yağ Asit Seviyesi ↑	Kan Glikozu ↓
Oksidatif Stres ↓	Oksidatif Stres ↓	Enfeksiyon ↓	Oksidatif Stres ↓	Oksidatif Stres ve İnflamasyon ↓	Protein Glikasyonu ↓
Glikoneogenez ↓	İnsülin Direnci ↓	β Hücre Apoptozisi ↓	Lipogenez ↓		

↑ Artar ↓ Azalır

Postprandiyal hiperglisemi, nişastanın pankreatik α -amilaz tarafından hidrolizlenmesi ve glikozun bağırsak α -glikosidaz tarafından mikrovillus yoluyla alınmasından kaynaklanmaktadır. Hipergliseminin kontrolü, diyabet tedavisinde kullanılan ana stratejilerden biridir ve sindirim metabolizmasında yer alan enzimleri inhibe etme kabiliyetine sahip maddelerin kullanılmasıyla sağlanmaktadır. Bu enzimlerin inhibisyonu, karbonhidratların hidrolizini ve emilimini azaltarak postprandial hipergliseminin kontrolünü desteklemek için esastır. Bu durum diyabetik hastalarda mikro ve makrovasküler komplikasyonların ve AGE oluşumunun azalmasıyla sonuçlanmaktadır (Fettach ve ark., 2019). Fenolik bileşiklerin sindirim enzimlerini inhibe ederek diyabet yönetimindeki etkisini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada yeşil çay ekstresi tüketen kişilerin pankreatik α -amilaz enzimlerinin inhibisyonu uğradığı bildirilmiştir. Yeşil çayda bulunan kateşin bileşiğinin hidroksil grupları ile enzimin aktif hidrojen ve π - π bağlarının etkileşimde bulunmasıyla α -amilaz enzim aktivitesini azalttığı belirtilmiştir. Sonuçlar bu bileşenlerin, karbonhidrat sindirimini manipüle ederek diyabet için yarar sağlayabileceğini öngörmektedir (Miao ve ark., 2015).

Protein glikasyonu, çeşitli diyabet komplikasyonlarının ilerlemesinde hayati rol oynamaktadır. Bu nedenle, protein glikasyonunun inhibisyonu, oluşan diyabetik anormallikleri önlemek için anahtar bir strateji olarak düşünülmektedir. Bu hipotezle yürütülen bir çalışmada günlük 100 μ g/ml darı fenolikleri verilmesi %68.3 protein glikasyon inhibisyonu ile ve protein agregat oluşumunun azalmasıyla sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar protein glikasyonu ile ilişkili diyabet komplikasyonlarını kontrol etmek için fonksiyonel gıda bileşenlerinin faydalı olabileceğini belirtmektedir (Anis & Sreerama, 2020).

Prelinik ve klinik çalışmalar meyve ve sebzelerde bulunan biyoaktif özellik gösteren fenolik bileşiklerin oksidatif stres ve inflamasyonu önlemede potansiyel etkilerinin olabileceğini bildirilmiştir. Hiperglisemi varlığı, pankreatik β -hücrelerinin oksidatif hasarına, reaktif oksijen türlerinin oluşmasına, ATP'ye bağımlı K^+ kanalları yoluyla mitokondriyal işlevlerde bozulmaya ve insülin direnci gelişimine neden olmaktadır. Bu etkiler ilerleyen dönemde nükleer faktör kappa B (NF- κ B) sinyal yolunu aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin üretimine ve bağışıklık sisteminin daha fazla aktivasyonuna yol açarak düşük dereceli kronik enflamasyon ile sonuçlanmaktadır. Araştırmacılar oluşan bu reaktif türlerini inaktive edebilen, redoks durumunun dengesinin korunmasına yardımcı olan fenolik bileşiklerin diyabet yönetimi ve komplikasyonlarını önlemek amacıyla kullanılması gerektiğini belirtmektedir (Halim & Halim, 2019). Fenolik bileşiklerin diyabet üzerine

etkisini belirlemek amacıyla pankreatitli diyabetik fareler üzerinde yürütülen bir çalışmada günlük 25-100 mg/kg proantosiyamid verilmesini takiben farelerde serum insülin seviyesinin yükseldiği, açlık plazma glikozunun azaldığı ve serum lipid seviyesinin düştüğü bildirilmiştir (Bashir ve ark., 2016). Başka bir çalışmada, meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan bir flavonoid olan kateşinin, streptozotosin kaynaklı diyabetli erkek Sprague Dawley sıçanlarında oksidatif stres parametrelerini azalttığını bildirmiştir. Araştırmacılar bu bileşiğin 28 gün boyunca 25-50 mg/kg alımının nöropatik lezyonları azalttığını, reaktif oksijen inhibitörleri olan glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz aktivitesini arttırdığını göstermiştir (Addepalli & Suryavanshi, 2018).

Fenolik bileşiklerin diyabet yönetimi için yararları üzerine yapılan araştırmalar genellikle besin ekstratlarıyla ve hayvanlar üzerinde yürütülmüştür. Besinlerle alınan bu bileşiklerin konsantrasyonları, biyoerişebilirlik, absorpsiyon, genel metabolizma ve biyoyararlanım düzeyleri belli değildir. Bu sebeple insanların bu bileşenleri içeren besinleri hangi miktarda alacağı ile ilgili sonuçlar yetersizdir. Sonuç olarak biyoaktif özellik gösteren bu bileşenlerin anti-diyabetik etkileriyle ilgili etki mekanizmalarını aydınlatmak için insanlar üzerinde yürütülen daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Diyet Posası ve Anti-Diyabetik Etki Mekanizmaları

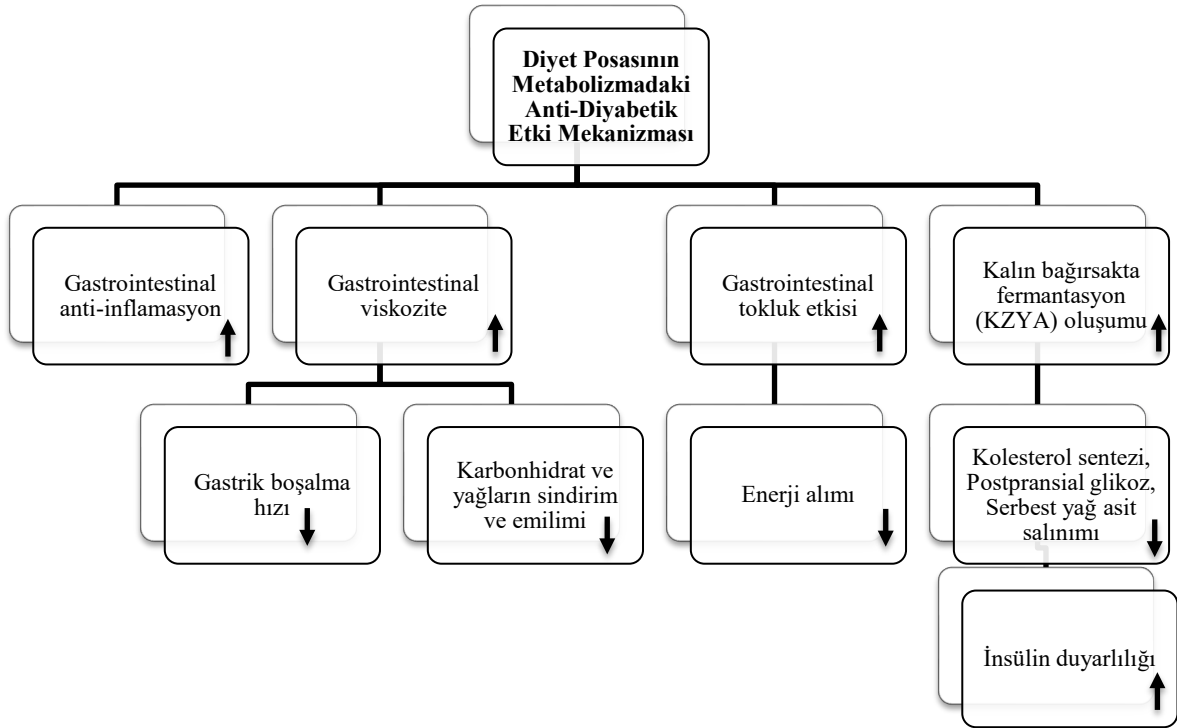
Diyet posası bitkilerde doğal olarak bulunan sindirilmeyen karbonhidratlar olarak kabul edilmektedir. Diyet posasını nişasta olmayan polisakkaritler olarak tanımlanmaktadır (Nie ve ark., 2021). Diyet posası için yapı ve çözünürlük açısından farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. Yapı açısından doğrusal veya doğrusal olmayan polisakkarit molekülleri olarak sınıflandırılırken çözünürlük açısından suda çözünür veya çözünmez diyet posası olarak ayrılmaktadırlar. Çözünür diyet posası toplam diyet posasının %15-50'si arasında değişmektedir. Suda çözünür diyet posayı oluşturanlar sakızlar, müsilağlar, oligosakkaritler, pektin, β -glukan yapıda olanlar ve dirençli nişastadır. Çözünmeyen diyet posası ise esas olarak hücre duvarı bileşenlerinden (örn. selüloz, lignin, hemiselüloz) oluşmaktadır (Dai & Chau, 2017).

Tam tahıllar, meyveler, sebzeler ve bazı baklagiller dahil olmak üzere bitki bazlı besinler diyet posası açısından zengindir. Bu besinsel posaların sağlıklı yaşamın sürdürülmesi, bazı hastalıklardan korunma ve bu hastalıkların tedavisi için kullanılabileceği bildirilmiştir (Nie ve ark., 2021). Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması'nın (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) / EPIC verileri kullanılarak yapılan prospektif çalışmaların bir meta-analizinde yüksek diyet posası alımının %18 daha düşük T2DM vaka riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (The InterAct Consortium, 2015). T2DM patofizyolojisinin ve diyabet yönetimine uygun yaklaşımlarının anlaşılması, diyabet riskini ve komplikasyonlarını azaltmak için önem arz etmektedir. Diyet posası kullanımı dahil olmak üzere çeşitli diyet müdahalelerinin denenmesinin diyabet yönetiminin geliştirilmesinde etkili olacağı öngörülmektedir (Nie ve ark., 2021).

Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022 verilere göre diyabetik bireylerde posa için önerilen yeterli alım miktarı 18-50 yaş arası kadın ve erkeklerde 25 gr/gün olarak sağlıklı bireyler ile aynı miktarda bildirilmiştir (Türkiye Beslenme Rehberi, 2022). Amerikan Diyabet Derneği [American Diabetes Association (ADA)] ise diyabetli hastalar için posa alım önerilerini günlük 14 g posa/1000 kkal veya kadınlar için 25 g/gün ve erkekler için 38 g/gün olarak önermektedir. Diyabet hastaları için tüketilen tüm tahılların \geq %50'sinin tam tahıl olması tavsiye edilirken posa türü için herhangi bir özel öneride bulunulmamıştır. Ayrıca diyet posası takviyeleri kullanılmadan >50 g/gün posası alımının normal beslenme ile elde edilmesinin zor olacağı belirtilmektedir. Diyet posasının T2DM üzerindeki etki mekanizmalarının viskoziteye bağlı gastrik boşalmayı geciktirme, vücut ağırlığı ve postprandial glikoz yanıt kontrolü sağlama, lipid metabolizmasını düzenleme, sindirim enzim (a-amilaz ve a-glukosidaz) inhibisyonu, kalın bağırsakta fermentasyonunu artırma ve bağırsak mikrobiyota

modifikasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Şekil 1) (Weickert & Pfeiffer, 2018).

Sindirim enzimlerinden etkilenmeyerek kolona geçen posa öğelerinin önemli bir bölümü kolon bakterilerince fermente edilirler. Diyet posasını oluşturan polisakkaritler ve oligosakkaritler, bakteri enzimleriyle önce monosakkaritlere ayrışmaktadır. Daha sonra kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) olan asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asite dönüşmektedir. Karbonhidratların fermantasyonu yoluyla KZYA'ların üretilmesi, mikrobiyal ekosistem ile hastalıklar arasındaki karşılıklı ilişkiyi sürdürmede kilit bir faktör olarak önerilmektedir (Weickert & Pfeiffer, 2018). KZYA üretimindeki eksikliğin T2DM seyrinin ilerlemesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bütirat üreten bakterilerin azalıp bazı *Lactobacillus* türlerinin veya fırsatçı patojenlerin artmasının T2DM'nin başlangıcı ve ilerlemesiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca artmış bütirat üretiminin insülin salınımını uyarıcı etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Yine T2DM'li hastalarda guar sakızı, β -glukan ve arabinogalaktan tedavisi ile bütirik asit seviyesi ve bütirik asit üreten bakterilerin artmasının hipoglisemik etkilerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Weickert & Pfeiffer, 2018; Nie ve ark., 2021).



Şekil 1. Diyet Posasının Metabolizmadaki Anti-Diyabetik Etki Mekanizması (Weickert & Pfeiffer, 2018)

↑ Artar ↓ Azalır

Diyet posasının T2DM üzerine etkilerini incelemek amacıyla planlanan bir sistematik derlemede posaların bazılarının T2DM üzerine yararlı etkileri olduğu bildirilirken bazılarının olumlu herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. β -glukan, arabinogalaktan, guar sakızı ve elma pektini kullanılarak yapılan çalışmaların T2DM üzerine olumlu etkilere sahip olduğu bulunurken ksantan zankı, karagenan ve ksilanın T2DM sıçanlarda glisemik kontrol üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Jovanovski ve ark., 2019).

İnsan mikrobiyotasının KZYA üreterek diyabet gibi kronik hastalıklarda etkili bir rolünün yanında bağırsak disbiyozunun da T2DM ile ilişkili sonuçlar sergilediği gösterilmiştir (Tolhurst ve ark., 2012). Bağırsak disbiyozisi ve diyabet ilişkisi araştırılan bir çalışmada diyabetli bireylerde Firmicutes/Bacteroidetes oranının arttığı bildirilmiştir. *Ganoderma lucidum*'dan elde edilen polisakaritin (O-acetyl-glucomannan / Dendronan®), yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde

Firmicutes/Bacteroidetes oranını düşürdüğü gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2016).

Sindirilmeden kolona geçen posa ögelerinin kolon bakterilerince fermente edilmesi sonucu biyoaktif moleküller olan kısa zincirli yağ asitleri oluşmaktadır (Weickert & Pfeiffer, 2018). Kısa zincirli yağ asitlerinden olan bütirat, glukoneojenik yanıtı ikame ederek ya da yağ dokusu ve kas tarafından glikoz alımını artırarak insülin duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur. Obez erkek fareler üzerinde yürütülen bir çalışmada siyah çayda bulunan polifenoller (kateşin,epikateşin,epigallocateşin vb.) ve polisakkaritlerin (glikoz, galaktoz, arabinoz, ksiloz, ribozdan oluşan proteoglikanlar) alımıyla kolonik bütirat üretiminin, insülin salınımının ve anti-inflamatuar sitokin sekresyonunun artırdığı ve böylece anti-diyabetik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Wu ve ark., 2016). *Plantago asiatica* (sinir otu) tohumları, *Cyclocarya paliurus* yaprakları, *Ganoderma atrum*, *Dendrobium officinale* gibi çeşitli kaynaklardan elde edilen polisakkaritlerin, diyabet hastaları için yararlı etkileri olan kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini arttırdığı bildirilmiştir. Çalışmalarda bütiratın, kolon karsinogenezini inhibe ettiği, mukozal oksidatif strese karşı koruduğu, inflamasyonu azalttığı, enteroendokrin hücrelerini uyararak GLP-1 salgılanmasını sağlayarak insülin duyarlılığını arttırdığı ve diyabette kolonik savunma bariyerini güçlendirdiği sonucuna ulaşılmıştır (Round & Mazmanian, 2009; Wu & Wu, 2012). Laboratuvar ortamında elde edilen *Morus alba* (beyaz dut) meyve polisakarit ekstratının, T2DM'li sıçanlarda KZYA'ları arttırarak anti-hiperglisemik ve anti-hiperlipidemik etkiler oluşturduğu, plazma glikoz seviyesini başlangıca göre azalttığı dolayısıyla diyabet semptomlarını hafifletebileceği belirtilmiştir (Jio ve ark., 2017).

Posanın kolondaki fizyolojik etkisi çözünebilirliği ile ilintilidir. Çözünür posa hızla fermente edildiğinden kan glikoz düzeyini etkilemektedir. Psyllium, *Plantago ovata*'nın olgun tohumlarının kabuklarından elde edilen suda çözünür bir posadır. Çözünebilir psyllium posa takviyesinin T2DM hastalarda vücut ağırlığı ve glisemik kontrol üzerine etkinliğinin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada 20 katılımcıdan oluşan müdahale grubuna çözünür psyllium posası (günlük 10.5 g) ve 20 katılımcıdan oluşan kontrol grubuna sekiz hafta boyunca normal diyet uygulaması gerçekleştirilmiştir. Sekiz haftalık diyet müdahalesinden sonra, çözünür posa takviyesinin kontrol grubuna göre beden kütle indeksi (BKİ), glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerinde ve plazma glikozunda azalma ile sonuçlandığı bildirilerek orta miktarda bu diyet posasını içeren besinlerin tüketiminin T2DM hastalarında glikoz metabolizmasını iyileştirebileceği belirtilmiştir (Abutair ve ark., 2016). Yaşları 40 ile 70 arasında olan toplam 117 T2DM hastasının 1 ay boyunca randomize kontrollü olarak değerlendirildiği bir çalışmada müdahale grubuna normal diyete ve medikal tedaviye ek olarak günde düşük doz (10 gram) ve yüksek doz (20 gram) çözünür diyet posa takviyesi verilmiştir. Müdahale sonunda ekstra çözünür diyet posası uygulanan gruptaki hastaların açlık insülini, açlık plazma glikozu ve trigliserit seviyelerinin anlamlı olarak iyileştiği bildirilmiştir. Mevcut çalışmanın sonuçları, düzenli çözünür diyet posası tüketiminin T2DM hastalarında kısa süreli bir müdahale süresi sonunda kan glikoz seviyelerinde, insülin direncinde ve metabolik profillerde önemli gelişmelere yol açabileceğini öne sürmüştür (Chen ve ark., 2016).

Yüksek viskoziteli diyet posasının, bağırsaktaki viskoziteyi artırma, mide boşalmasını geciktirme ve besin/glikoz emilim oranını düşürme, dolayısıyla viskoz olmayan posalarla karşılaştırıldığında postprandiyal glikoz ve insülin yanıtlarını azaltma yeteneğine sahip olduğu düşünülmektedir (Nie ve ark., 2021). Yetişkin T2DM'li hastalarda vücut ağırlığı yönetimi programına ek olarak üç polisakkaritin (konjak tuzu, sodyum aljinat ve ksantan sakızı) saflaştırılmasıyla oluşan suda çözünebilir viskoz posa ürünü (PolyGlycopleX®) kullanılarak etkisi değerlendirilmiştir. Elli iki haftalık bir tedavi süresini içeren plasebo kontrollü yürütülen bir çalışmada müdahale grubunda vücut ağırlıklarında ve HbA1c değerlerinde plasebo grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (Reimer ve ark., 2021). Yapılan bir çalışmada balkabağından

saflaştırılan suda çözümlenür polisakaritin diyabetik farelerde 21 günlük uygulanması sonucunda, β -hücre çoğalmasını tetikleyerek hasarlı pankreas adacıklarının onardığı HbA1c'yi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2017). Başka bir çalışmada diyabetik farelere *Rehmannia glutinosa*'dan (Gaertn.) saflaştırılan polisakaritin hiperglisemiyi, vasküler enflamasyonu, hiperlipidemi ve oksidatif stresi önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir (Zhou ve ark., 2015).

Bitkisel besinlerin ekstratlarından (balkabağı, deniz hıyarı, kurt üzümü, mantar, çay ve yulaftan) elde edilen diyetsel posa bileşenlerinin in vivo ve in vitro deneylerle pankreatik β hücre kütesini arttırabileceği, β hücre disfonksiyonunu hafifletebileceği, hipoglisemik, hipolipidemik, antioksidan ve anti-inflamatuar etkilere sahip olabileceği bildirilmiştir (Hu ve ark., 2014; Liu ve ark., 2016; Wang ve ark., 2019; Xiao ve ark., 2019). *Fructus corni* bitkisinden sıcak su ekstraksiyonu ve etanol çökelme yöntemleri ile elde edilen polisakaritlerin diyabetik fare bağırsaktaki yararlı bakterileri besleyebilen bağırsak mikrobiyotasının güçlü modülatörleri olarak kabul edilebileceği, insülin salınımı ve pankreatik β -hücre proliferasyonunu iyileştirebileceği belirtilmiştir (Xiao ve ark., 2019). Anti-diyabetik etkilerinin incelenmesinin amaçlandığı bir başka çalışmada tırtıl mantarı ekstratından elde edilen β -D-(1 \rightarrow 6)-glukan polisakariti, streptozotosin ile diyabetik olan sıçanlarda kan glukoz seviyesini düşürerek insülin seviyesini ve hepatik glikojen birikimini arttırmıştır (Yang & Sheu, 2016).

Posanın vücutta kan şekeri regülasyonundaki biyoaktif etkisi diyabet hastaları için önemini göstermektedir. Bu sebeple diyabet yönetimi amacıyla geliştirilen çalışmalarda posanın yer alması önem arz etmektedir. Ancak günümüzde yürütülen çalışmalar bitkisel besinlerden elde edilen yapay ve saflaştırılmış biyoaktif bileşiklerin deney hayvanları üzerindeki etkisi incelenerek yürütülmektedir. Bu çalışmalar ilgili biyoaktif bileşenin bağırsak fermantasyonunu, insülin salınımını, β -hücre kütesini arttırmasını hedeflerken β -hücre disfonksiyonunu azaltmasını amaçlamaktadır. Bu biyoaktif bileşenlerin insanlarda T2DM yönetimi amacıyla önerilmesi için diyet posasının etkili olan türlerinin belirlenmesi, mikrobiyotanın maruz kaldığı diğer metabolitlerin (lipidler, peptidler, amino asitler, vitaminler ve nükleik asitler) diyabetteki anti-inflamatuar etkileri teşvik edip etmeyeceğinin değerlendirilmesi, mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması ve geniş çaplı epidemiyolojik çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir.

Sonuç ve Öneriler

Diyabet çeşitli komplikasyonların eşlik ettiği ilerleyici ve kronik bir hastalıktır. Diyabet için günümüzde kullanılan farmakolojik tedavilerinin mali yük oluşturmaları ve çeşitli yan etkilere sebep olması araştırmacıları metabolizmada yararlı biyoaktif etkileri bulunan doğal besin bileşenlerine yönlendirmiştir. Diyet makro-mikro besin öğelerinin ve bileşimlerinin diyabet yönetimi üzerindeki etkisi ile ilgili yapılmış çalışmalar bu mekanizmaları genellikle aydınlatmıştır. Ancak besin ögesi olmayan diyetsel bileşenlerden olan fenolik bileşiklerin ve diyet posasının anti-diyabetik etki mekanizmalarını açıklayan çalışmalar sınırlıdır ve genellikle saflaştırılmış ürünler kullanılarak deney hayvanları üzerinde yürütülmüştür. Yeterli ve dengeli beslenme modellerinin içinde de yer alan bu besin bileşenleri çeşitli mekanizmalarla anti-diyabetik etki göstererek diyabetin komplikasyonlarını azaltabilir. Ancak bu besinsel biyoaktif bileşenlerin tedavi amaçlı kullanımında hastalarda görülebilecek fizyolojik farklılıklar, besin içeriklerinin yeterli analizinin olmaması, vücuttaki etkilerinin tam olarak bilinmemesi ve kendi içlerinde çeşitli türlere sahip olmaları gibi sebeplerden kullanımı ile ilgili daha kapsamlı çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazarlık katkısı

AÖ: fikir/kavram, tasarım, yazım, eleştirel inceleme. İOE: denetleme, eleştirel inceleme.

Kaynaklar

- Abubakar, S. M., Ukeyima, M. T., Spencer, J. P., & Lovegrove, J. A. (2019). Acute effects of Hibiscus sabdariffa calyces on postprandial blood pressure, vascular function, blood lipids, biomarkers of insulin resistance and inflammation in humans. *Nutrients*, 11(2), 341. <https://doi.org/10.3390/nu11020341>
- Abutair, A. S., Naser, I. A., & Hamed, A. T. (2016). Soluble fibers from psyllium improve glycemic response and body weight among diabetes type 2 patients (randomized control trial). *Nutrition Journal*, 15(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0207-4>
- Addepalli, V., & Suryavanshi, S. V. (2018). Catechin attenuates diabetic autonomic neuropathy in streptozotocin induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 1517-1523. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.179>
- Anis, M. A., & Sreerama, Y. N. (2020). Inhibition of protein glycoxidation and advanced glycation end-product formation by barnyard millet (*Echinochloa frumentacea*) phenolics. *Food Chemistry*, 315, 126265. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126265>
- Bashir, N., Manoharan, V., & Miltonprabu, S. (2016). Grape seed proanthocyanidins protects against cadmium induced oxidative pancreatitis in rats by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis via Nrf-2/HO-1 signaling. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 32, 128-141. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.03.001>
- Chen, C., Zeng, Y., Xu, J., Zheng, H., Liu, J., Fan, R., Zhu, W., Yuan, L., Qin, Y., Chen, S., Zhou, Y., Wu, Y., Wan, J., Mi, M., & Wang, J. (2016). Therapeutic effects of soluble dietary fiber consumption on type 2 diabetes mellitus. *Experimental And Therapeutic Medicine*, 12(2), 1232-1242. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3377>
- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. I. D. F. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271-281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
- Dai, F. J., & Chau, C. F. (2017). Classification and regulatory perspectives of dietary fiber. *Journal of Food and Drug Analysis*, 25(1), 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.09.006>
- de Paulo Farias, D., de Araujo, F. F., Neri-Numa, I. A., & Pastore, G. M. (2021). Antidiabetic potential of dietary polyphenols: A mechanistic review. *Food Research International*, 145, 110383. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110383>
- ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B.S., Hilliard, M.E., Isaacs, D., Johnson, E.L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S.K., Perry, M.L., Prahalad, P., Pratley, R.E., Seley, J.J., Stanton, R.C., & Gabbay, R. A. (2023). 1. Improving care and promoting health in populations: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46(1), 10-18. <https://doi.org/10.2337/dc23-S001>
- Fettach, S., Mrabti, H. N., Sayah, K., Bouyahya, A., Salhi, N., Cherrah, Y., & El Abbes, F. M. (2019). Phenolic content, acute toxicity of *Ajuga iva* extracts and assessment of their antioxidant and carbohydrate digestive enzyme inhibitory effects. *South African Journal of Botany*, 125, 381-385. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.08.010>
- Fu, Z., R Gilbert, E., & Liu, D. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 9(1), 25-53. <https://doi.org/10.2174/157339913804143225>
- Ganesan, K., & Xu, B. (2019). Anti-diabetic effects and mechanisms of dietary polysaccharides. *Molecules*, 24(14), 2556. <https://doi.org/10.3390/molecules24142556>
- Ghorbani, A., Rashidi, R., & Shafiee-Nick, R. (2019). Flavonoids for preserving pancreatic beta cell survival and function: A mechanistic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 947-957. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.127>
- Halim, M., & Halim, A. (2019). The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type

- 2 diabetes). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1165-1172. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.040>
- Hu, J. L., Nie, S. P., Li, N., Min, F. F., Li, C., Gong, D., & Xie, M. Y. (2014). Effect of gum arabic on glucose levels and microbial short-chain fatty acid production in white rice porridge model and mixed grain porridge model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(27), 6408-6416. <https://doi.org/10.1021/jf501557b>
- International Diabetes Federation (IDF). (2021). *IDF Diabetes Atlas* (10th ed.). Brussels. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
- Jiao, Y., Wang, X., Jiang, X., Kong, F., Wang, S., & Yan, C. (2017). Antidiabetic effects of Morus alba fruit polysaccharides on high fat diet-and streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 199, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.003>
- Jovanovski, E., Khayyat, R., Zurbau, A., Komishon, A., Mazhar, N., Sievenpiper, J. L., Mejia, S.B., Ho, H.V.T., Li, D., Jenkins, A.L., Duvnjak, L., & Vuksan, V. (2019). Should viscous fiber supplements be considered in diabetes control? Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 42(5), 755-766. <https://doi.org/10.2337/dc18-1126>
- Liu, C., Song, J., Teng, M., Zheng, X., Li, X., Tian, Y., Pan, M., Li, Y., Lee, R.J., & Wang, D. (2016). Antidiabetic and antinephritic activities of aqueous extract of Cordyceps militaris fruit body in diet-streptozotocin-induced diabetic Sprague Dawley rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9685257>
- Lv, Y., Hao, J., Liu, C., Huang, H., Ma, Y., Yang, X., & Tang, L. (2019). Anti-diabetic effects of a phenolic-rich extract from Hypericum attenuatum Choisy in KK-Ay mice mediated through AMPK/PI3K/Akt/GSK3 β signaling and GLUT4, PPAR γ , and PPAR α expression. *Journal of Functional Foods*, 61, 103506. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103506>
- Miao, M., Jiang, B., Jiang, H., Zhang, T., & Li, X. (2015). Interaction mechanism between green tea extract and human α -amylase for reducing starch digestion. *Food Chemistry*, 186, 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.02.049>
- Mileo, A. M., & Miccadei, S. (2016). Polyphenols as modulator of oxidative stress in cancer disease: New therapeutic strategies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 6475624. <https://doi.org/10.1155/2016/6475624>
- Nie, Q., Hu, J., Gao, H., Li, M., Sun, Y., Chen, H., Zuo, S., Fang, Q., Huang, X., Yin, J., & Nie, S. (2021). Bioactive dietary fibers selectively promote gut microbiota to exert antidiabetic effects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(25), 7000-7015. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c01465>
- Reimer, R. A., Wharton, S., Green, T. J., Manjoo, P., Ramay, H. R., Lyon, M. R., Lyon, M.R., & Wood, S. (2021). Effect of a functional fibre supplement on glycemic control when added to a year-long medically supervised weight management program in adults with type 2 diabetes. *European Journal of Nutrition*, 60, 1237-1251. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02328-8>
- Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(5), 313-323. <https://doi.org/10.1038/nri2515>
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., & Groop, L. (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history and prognosis. *Diabetes*, 66, 241-255. <http://diabetes.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/db16-0806/-/DC1>
- Sun, C., Liu, Y., Zhan, L., Rayat, G. R., Xiao, J., Jiang, H., Li, X., & Chen, K. (2021). Anti-diabetic effects of natural antioxidants from fruits. *Trends in Food Science & Technology*, 117, 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.07.024>

- The InterAct Consortium. (2015). Dietary fibre and incidence of type 2 diabetes in eight European countries: the EPIC-InterAct Study and a meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*, *58*, 1394–1408. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3585-9>
- Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y. S., Parker, H. E., Habib, A. M., Diakogiannaki, E., Cameron, J., Grosse, J., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, *61*(2), 364-371. <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
- Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). (2022). Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Rehberler/Turkiye_Beslenme_Rehber_TUBER_2022_min.pdf
- Wang, D., Li, C., Fan, W., Yi, T., Wei, A., & Ma, Y. (2019). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of a polysaccharide from Fructus Corni in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, *133*, 420-427. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.160>
- Weickert, M. O., & Pfeiffer, A. F. (2018). Impact of dietary fiber consumption on insulin resistance and the prevention of type 2 diabetes. *The Journal of Nutrition*, *148*(1), 7-12. <https://doi.org/10.1093/jn/nxx008>
- Wu, H. J., & Wu, E. (2012). The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*, *3*(1), 4-14. <https://doi.org/10.4161/gmic.19320>
- Wu, T., Guo, Y., Liu, R., Wang, K., & Zhang, M. (2016). Black tea polyphenols and polysaccharides improve body composition, increase fecal fatty acid, and regulate fat metabolism in high-fat diet-induced obese rats. *Food & Function*, *7*(5), 2469-2478. <https://doi.org/10.1039/C6FO00401F>
- Xiao, H., Chen, C., Li, C., Huang, Q., & Fu, X. (2019). Physicochemical characterization, antioxidant and hypoglycemic activities of selenized polysaccharides from Sargassum pallidum. *International Journal of Biological Macromolecules*, *132*, 308-315. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.138>
- Yang, Y. J., & Sheu, B. S. (2016). Metabolic interaction of Helicobacter pylori infection and gut microbiota. *Microorganisms*, *4*(1), 15. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4010015>
- Zhang, G. Y., Nie, S. P., Huang, X. J., Hu, J. L., Cui, S. W., Xie, M. Y., & Phillips, G. O. (2016). Study on Dendrobium officinale O Acetyl-glucomannan (Dendronan). 7. Improving effects on colonic health of mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *64*(12), 2485-2491. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b03117>
- Zhang, J., Zhao, X., Zhao, L. Q., Zhao, J., Qi, Z., & Wang, L. A. (2017). A primary study of the antioxidant, hypoglycemic, hypolipidemic, and antitumor activities of ethanol extract of brown slime-cap mushroom, *Chroogomphus rutilus* (Agaricomycetes). *International Journal of Medicinal Mushrooms*, *19*(10), 905–913. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.2017024564>
- Zhou, J., Xu, G., Yan, J., Li, K., Bai, Z., Cheng, W., & Huang, K. (2015). *Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) DC. polysaccharide ameliorates hyperglycemia, hyperlipemia and vascular inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*, *164*, 229-238. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.026>