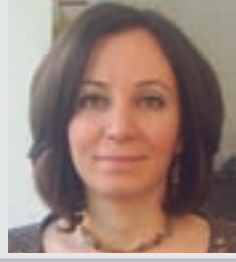




Doç. Dr. Mustafa ASLAN
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

marслан@gazi.edu.tr

1969 yılında Gaziantep'te doğdu. 1992 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. 1995 yılında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalı'nda yüksek lisansını, 2000 yılında doktora-sını tamamladı. 2003 yılında yardımcı doçent, 2006 yılında doçent oldu. Çalışma alanları; doğal kaynaklardaki aktif bileşiklerin araştırılması, antidiyabetik aktivite araştırma yöntemleri, Türkiye'de diyabete karşı kullanılan doğal kaynaklar ve bunlar üzerinde biyolojik aktivite çalışmalarıdır.



Uzm. Ecz. Nilüfer ORHAN
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

nsendogdu@gazi.edu.tr

1980 yılında Ankara'da doğdu. 2002 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. Aynı yıl Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi kadrosuna atandı. 2005 yılında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalı'nda yüksek lisansını tamamladı. Halen aynı bölümde doktora çalışmalarına devam etmektedir.

Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Ürünler ve Gıda Destekleri

Dünyada 300 milyon civarında diyabet hastası bulunmaktadır. Bu sayının yanlış beslenme alışkanlıklarına ve artan obezite oranına bağlı olarak hızla artması beklenmektedir. Önümüzdeki yıllarda toplumda önemli bir sağlık sorunu haline gelecek olan diyabet, üzerinde en çok araştırma yapılan konulardan biridir. Tip I diyabet tedavisinde insülinin alternatifsiz olması, tip II diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçların karaciğer ve böbreklerde ciddi toksisite oluşturması sebebiyle yeni ilaçların keşfedilmesi için yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Bitkiler, antidiyabetik etkili yeni ilaç keşfinde önemli bir kaynağı oluşturmaktadır.

Doğal kaynakların diyabet tedavisinde kullanılması ve bu kaynaklardan hareketle yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi çalışmaları 20. yüzyılın ilk çeyreğinde başlamıştır. *Galega officinalis* bitkisi üzerinde yapılan ilk çalışmalarda bitkinin hipoglisemik etkili guanidin türevi bileşiklerce zengin olduğu bulunmuştur. Guanidin türevlerinin, klinik denemelerde ortaya çıkan toksisiteleri nedeniyle toksisitesi daha düşük olan alkali diguanidinler sentezlenmiştir ve 1920'li yıllarda tüm Avrupa'da Sintalin A ve B, oral antidiyabetik ilaçlar olarak kullanılmaya başlanmıştır. İnsülinin tedavi alanına girmesiyle diguanidinlerin kullanımı azalsa da bugün türevlerinden biri olan metformin tedavide halen kullanılmaktadır. Günümüzde 400'den fazla bitki ve 120'den fazla doğal kaynaklı ürünün yanı sıra birçok vitamin ve mineral diyabet hastaları tarafından tedaviye destek amacıyla kullanılmaktadır.¹

Literatürde diyabet tedavisinde kullanılan bitkiler ve diğer gıda destekleri ile ilgili yapılmış 30.000'den fazla araştırma bulunmaktadır. Bu

araştırmalar içerisinde *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar yer almaktadır.

Bu makalede tartışılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri seçilirken, gerek eczanelerde gerekse eczane dışında diyabet hastalarına sunulan ürünlerin içeriğinde bulunan bitkiler, mineraller ve bazı doğal ürünler hakkında yapılan klinik çalışmalar ve bu çalışmalardan elde edilen güvenilir bulgular göz önünde bulundurulmuştur. Makalemizde bu ürünlerin literatürde belirtilen etki şekilleri ile ilgili bir sınıflandırma yapılmış ve ürünler bu sıra içerisinde incelenmiştir. **Tablo 1**'de bu sınıflandırmanın ayrıntıları gösterilmiştir.

Hipoglisemik Etkili Bitkiler

Hipoglisemik etkili ilaçlar ve doğal ürünler pankreas beta hücrelerinden insülin üretimini arttırmak suretiyle hipoglisemi oluşturarak etki gösterirler. Bu mekanizma ile etki eden ilaçlar ve doğal ürünler sadece tip II diyabet hastalarında faydalı olurken, tüm tip I diyabetlilerde ve insülin üretme yeteneğini kaybetmiş tip II diyabet hastalarında etkisizdirler.

Tablo 1: Diyabette Tedaviye Destek Amacıyla Kullanılan Doğal Ürünlerin Etki Şekillerine Göre Sınıflandırılması²

Etki Şekli	Türkçe Adı	İngilizce Adı	Latince Adı
Hipoglisemik Etkililer	Banaba	Banaba	<i>Lagerstroemia speciosa</i>
	Kudret narı	Bitter melon	<i>Momordica charantia</i>
	Çemen	Fenugreek	<i>Trigonella foenum-graecum</i>
	Gurmar	Gymnema	<i>Gymnema sylvestre</i>
İnsuline Hassasiyeti Arttıranlar	Amerikan ginsengi	American ginseng	<i>Panax quinquefolius</i>
	Banaba	Banaba	<i>Lagerstroemia speciosa</i>
	Çin tarçını	Cassia cinnamon	<i>Cinnamomum cassia</i>
	Krom	Chromium	
Karbonhidrat Absorbsiyonunu Engelleyenler	Vanadyum	Vanadium	
	Karnıyarık tohumu	Blond psyllium	<i>Plantago ovata</i>
	Çemen	Fenugreek	<i>Trigonella foenum-graecum</i>
Diğer	Glukomannan	Glucomannan	<i>Amorphophallus konjac</i>
	Alfa-lipoik asit	Alpha-lipoic acid	
	Selenyum	Selenium	



Bu grupta yer alan doğal ürünlerin bir kısmı, doğrudan insülin saliverilmesini arttırarak etki gösterirken bir kısmı da içeriğinde bulunan insülin benzeri etki gösteren bileşikler nedeniyle kan glikoz miktarını düşürürler.²

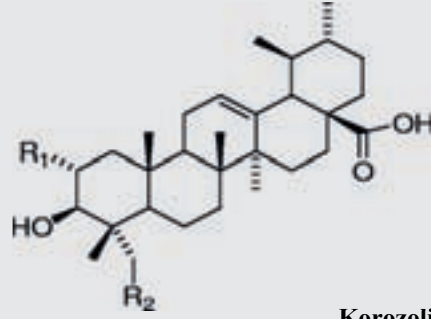
Banaba (*Lagerstroemia speciosa*)

Kullanılan kısmı: Yaprak

Etkili maddeleri: Korozolik asit ve elajik tanenler

Banaba bitkisi (Lythraceae); pembe-mor çiçekli, 20 metreye kadar uzayan, Filipinler, Hindistan ve Güneydoğu Asya'da doğal olarak yetişen, çalimsı bir ağaçtır.

Banaba, adipozitlerin glikoz tüketimini arttırarak insülin benzeri etki göstermektedir. Diyabetik hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda, ekstrelerin insülin benzeri etki meydana getirdiği, insülin reseptörlerini aktive ettiği ve glikozun hücre içine taşınmasını uyardığı bulunmuştur.³⁻⁵ Amerika'da 56 hasta ile yapılan bir klinik çalışmalarda, 2 hafta boyunca günde 48 mg %1 korozolik asit içeren standardize banaba ekstresini (Glucosol™) kullanan tip II diyabet hastalarının kan şekerlerinin %30 oranında düştüğü görülmüştür. Lipofilik olan bu ekstrelerin yumuşak jelatin kapsüller şeklinde alınmasının kuru ekstrelerin katı formda kullanılmasından daha etkili olduğu belirlenmiştir.³ Önerilen doz 48 mg/gündür.



Korozolik asit

Kudret Narı, Bitter Melon (*Momordica charantia*):

Kullanılan kısmı: Visin, karantin momordisin, lektin yapısındaki polipeptit-p, uçucu yağ ve müsilaj
Etkili maddeleri: Visin, karantin momordisin, lektin yapısındaki polipeptit-p, uçucu yağ ve müsilaj

Kudret narı, Cucurbitaceae familyasından, Hindistan, Güneybatı Asya, Çin, Afrika, Karayipler ve Akdeniz ülkeleri gibi birçok ülkede meyvesi için yetiştirilen, tropik ve subtropik iklimlerde doğal yayılış gösteren bir bitkidir.

Bitki, Güneydoğu Asya'da diyabete karşı kullanılan doğal ürünler arasında ön sıralarda yer almaktadır. Kudret narı, taşıdığı "p-insülin", "bitki insülini" ya da "polipeptit-P" adı ile bilinen polipeptit yapılı bir bileşik nedeniyle insülin benzeri etki göstermektedir. Bu etki subkütan enjeksiyon ile belirlendiğinden, oral kullanımdaki etkinlik ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bu madde-nin farmakokinetiği sığır insülinine benzer, 30-60 dakikada etki başlar ve yaklaşık 4 saatte maks-



mum etki görülür.^{6,7} Meyve suyunun, tip II diyabet hastalarına oral yolla (57 gram/gün) uygulandığı bir klinik çalışmada, glikoz toleransı %73 oranında iyileşmiştir.¹

Başka bir çalışmada ise günlük 15 gram sulu ekstre verilen hastaların tokluk kan şekeri %54 oranında, glikozile hemoglobin (**HbA_{1c}**) seviyesi ise %11 oranında düşmüştür. Ayrıca bitkinin alkollü ekstresinden elde edilen karantin, deney hayvanlarında tolbutamitten daha kuvvetli hipoglisemik etki göstermiştir.

Kudret narının meyve suyu, tozu, ekstresi hatta pişirilmiş meyvesi birçok farklı formülasyon halinde tip II diyabet hastalarında denenmiştir. Bu formülasyonları kullanan çoğu hastada kan glikozu kontrol altına alınmış ve HbA1c miktarı düşmüştür.⁶⁻¹⁰

Günlük önerilen doz; günde 2 veya 3 defa 5 ml tentür (günde maksimum 50 ml). Meyvenin suyu çok acı olduğu için ekstrenin liyofilize edilmiş toz halinde kapsül olarak kullanımı daha kolaydır.¹

Kudret narı üzerinde birçok bilimsel çalışma yapılmıştır. Bitki bazı klinik çalışmalarda etkili, bazılarında ise etkisiz bulunmuştur. Bu tartışmalı sonuçların temel sebebi çalışmalarda kullanılan ekstrelerin standardize edilmemiş olmasıdır. Bitki üzerindeki klinik araştırmalar devam etmektedir.

Dikkat edilmesi gereken durumlar: Bitkinin meyvelerinde bulunan bazı bileşiklerin kadın ve erkeklerde infertiliteyi arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca etkili bileşikler anne sütüne geçebildiği için bitkinin emzirenler tarafından kullanılması sakıncalıdır.

Bitki, uterus kasılmalarını arttırdığından düşüğe sebep olabilir bu nedenle hamileler tarafından kesinlikle kullanılmamalıdır.

Çemen, Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*)

Kullanılan kısım: Tohum

Etkili bileşikleri: Steroidal saponozitler (diosgenin, yamogenin), pridin tipi alkaloitler (gentianin, trigonellin), proteinler, serbest aminoasitler, flavon ve flavonoller, müsilaj polisakkaritler ve lipitler.



Çemen, Fabaceae familyasından tüm dünyada kültürü yapılan, yaprakları ve tohumları baharat olarak kullanılan otsu bir bitkidir. Yapılan klinik çalışmalarda, öğünleri ile 15 gram toz edilmiş çemen tohumu tüketen tip II diyabet hastalarının tokluk kan glikoz seviyelerinin kontrole göre daha düşük olduğu görülmüştür.¹¹⁻¹²

60 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastalara günde iki defa 12,5 gram tohum tozu yemeklerle birlikte verilmiş, hastaların açlık, tokluk glikoz seviyeleri ve HbA_{1c} seviyelerinde düşüş görülmüştür.¹³ Bu etkinin, çemen tohumunun kitle oluşturarak gastrointestinal kanaldan karbonhidrat emilimini yavaşlatmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Tip I diyabetli 10 hastada yapılan 10 günlük bir çalışmada, hastalara günde 2 defa 50 gram saponozitlerinden ve yağlarından arındırılmış çemen tohumu verilmiştir. Süre sonunda oral glukoz tolerans testi yapılmış ve açlık kan glukoz düzeylerinde anlamlı düşüşler görülmüştür.¹⁴ Baş-

ka bir randomize klinik çalışmada, 10 tip II diyabet hastasına, 15 gün boyunca 2 defa 12.5 gram çemen tohumu diyetle birlikte verilmiştir. Süre sonunda glukoz tolerans testi yapıldığında anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Plasebo kontrollü bir başka çalışmada 3 ay boyunca 30 tip II diyabetli koroner arter hastasına günde 2 sefer 2.5 gram çemen tohumu tozu uygulanmıştır. Süre sonunda hastaların LDL ve kan glukoz seviyelerinde anlamlı bir iyileşme görülmemiştir. Günde 3 kez 500-1000 mg trigonellin uygulanan hastalarda 5 günün sonunda glukoz seviyelerinde anlamlı bir azalma görülmemiştir, alkoloitlerin etkiden sorumlu maddeler olmadığı düşünülmektedir.

Doz: Asgari günlük 15 gram çemen tohum tozunun yemeklerle beraber veya yemeklerden hemen sonra alınması ile özellikle tokluk kan glukoz seviyelerinde anlamlı iyileşmeler görülmektedir. Eğer ekstre halinde kullanılacaksa günlük 625 mg tabletlerin günde 2-3 defa alınması gerekmektedir.¹

Dikkat edilmesi gereken durumlar:

Antiplatelet ve antikoagulan (aspirin, varfarin gibi) ilaçları kullanan hastaların çemen tohumu kullanmaları sakıncalıdır. Bitki içerdiği maddeler nedeniyle platelet agregasyonunu inhibe edebileceğinden bu ilaçlarla kombine kullanımı kanama riskini arttırabilir.^{15,16} Bitki yüksek müsilaj içeriğinden dolayı diğer ilaçların absorpsiyonunu en-

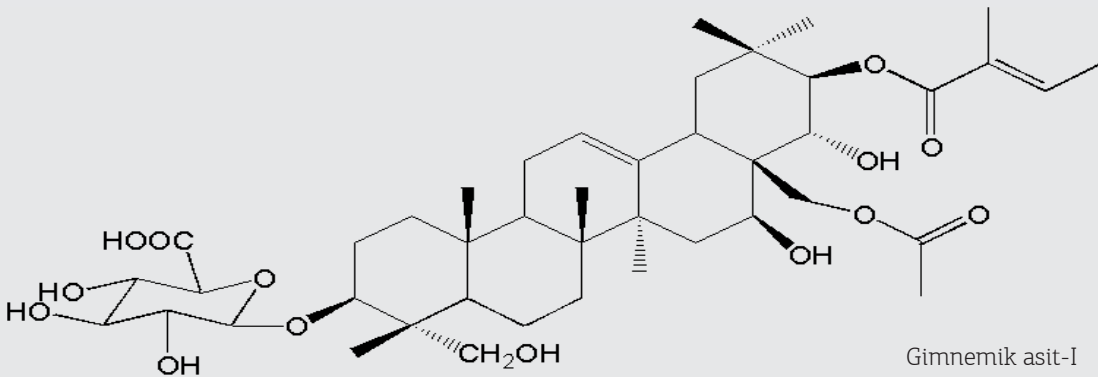
gellebilir. Diyare, gaz, uterus kontraksiyonuna ve allerjik reaksiyonlara sebep olabilir. Hamileler ve laktasyon döneminde oksitosik etkisi nedeniyle kullanılmamalıdır.

**Gurmar, Gymnema
(Gymnema Sylvestre)**

Kullanılan kısmı: Yapraklar

Etkili bileşikleri: Gimnemik asitler

Gymnema sylvestre, Hindistan'ın tropik ormanlarında yetişen, Hintçe'de şeker yok eden anlamına gelen "gurmar" adı ile bilinen, tırmanıcı bir bitkidir. Bitkinin yaprak ekstresinin farklı mekanizmalarla (pankreas hücrelerinden insülin salıverilmesini arttırma, glukoz absorpsiyonunu engelleme, harap olmuş pankreas Langerhans adacıklarının yenilenmesini sağlama, glukoz tüketimini sağlayan enzimlerin aktivitesini arttırma,



glükoneojenik enzimlerin aktivitesini azaltma) kan glüköz düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir.¹⁷

Birçok klinik çalışmada gurmar ile insülinin kombinasyonlarının hipoglisemik etkileri araştırılmış ve ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışma, günde 200 mg standardize gurmar ekstresi içeren bir preparatın (GS4), ihtiyaç duyulan insülin dozunu yarıya düşürdüğü ve hem tip I hem de tip II diyabetlilerde HbA_{1c}'yi düşürdüğü görülmüştür. Gliburid, tolbutamid gibi konvansiyonel hipoglisemik ilaçlarla beraber 400 mg GS4 kullanıldığında bazı hastaların ilaç dozunu azalttığı bazılarının ise ilaç kullanımını tamamen bırakacak düzeyde iyileştiği görülmüştür.^{18,19}

Gurmar ekstresi GS4'ün, endojen insülin saliverilmesini arttırdığı düşünülmektedir. GS4 ve insülini birlikte kullanan bazı hastalardan alınan serum örneklerinde, pankreasın insülin üretmek için proinsülin molekülünden ayırdığı bir aminoasit zinciri olan C-peptitin arttığı görülmüştür.¹⁸

Yetişkin dozu: Haftada 25-75 ml (sıvı ekstraden), %10'luk yaprak dekoksiyonundan günde 3 kez 2'şer ml veya buna eşdeğer olan GS4 ekstresinden günde iki kez 200 mg, %25 gimnemik asit içerecek şekilde standardize edilmiş ekstraden günde 2 kez 250 mg alınması önerilmektedir. Yeterli bilgi bulunmadığı için çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Dikkat edilmesi gereken durumlar: Gurmar ekstresi GS4'ün diyabet tedavisinde ümit verici ve 20 aya kadar kullanımında güvenli olduğu söylenebilir.^{18,19} Diğer antidiyabetik ilaçlar ve ginseng, çemen tohumu, zencefil gibi kan şekerini düşürücü bitkilerle birlikte alınması hipoglisemiye sebep olabileceğinden sık sık kan şekeri ölçülmelidir. Hamile ve emzirenlerde çalışma bulunmadığından kullanılmaması daha uygundur. Diyabetik olmayan hastalarda da kan şekerini düşüreceği göz ardı edilmemelidir. Bitki kolesterol düşürücü

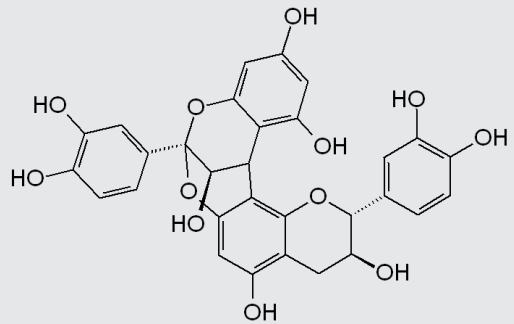
ilaçlar ve insülinin etkinliğini arttırabilir. Antidepresanlar, sarı kantaron ve salisilatlar bu bitkinin etkinliğini arttırırken, deniz üzümü (*Ephedra*) gibi bitkiler etkisini azaltabilir. Ciddi karaciğer ve böbrek rahatsızlığı bulunanlar doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

İnsüline Hassasiyeti Arttıranlar: Diyabet, insülin saliverilmesinin azaldığı ve/veya insülinin etkisinin azaldığı (insüline direnç oluşumu gibi) bir hastalıktır. Birçok doğal ürün de periferel insülin reseptörlerinin hassasiyetini arttırarak etki gösterirler.

Tarçın, Cinnamon (*Cinnamomum cassia*, *Cinnomomum zeylanicum*)

Kullanılan kısım: Kabuk

Etkili bileşikleri: Uçucu yağ (%1-2), kumarin, zank, müsilaj, reçineler, şeker ve prosiyanidin tip A polimerler



Prosiyanidin A2

Tarçın, Çin, Vietnam, Bangladeş, Hindistan gibi ülkelerde doğal olarak yetişen, Lauraceae familyasından bir ağaçtır. İki önemli türü, Seylan tarçını (*Cinnamomum zeylanicum*) ve Çin tarçınının (*Cinnamomum cassia*) aromatik kabuğu baharat olarak ve tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. İki türün kimyasal içerikleri de birbirinde farklıdır. Çin tarçını %85-90 sinnamil aldehit taşıırken, Seylan tarçınında bu oran %65-70 tir. Bu oran tarçının kalitesine bağlı olarak değişebilir.

Bitkide bulunan prosiyanidin tip A polimerleri, insülin reseptör otofosforilasyonunu geliştirir ve insüline hassasiyeti arttırarak etki gösterir²⁰ Ayrıca bitkinin taşıdığı uçucu yağ içerisindeki fenil propanoit ve fenolik yapıdaki (sinnamilaldehit ve metil öjenol) maddelerin de antidiyabetik etkilerinin bulunduğu bilinmektedir. Bunlar uçucu ve kolay oksitlenen maddeler olduğundan; kabukların dekoksasyon veya infüzyon şeklinde hazırlanarak kullanılması yerine doğrudan kullanılması daha uygundur. Zaten yapılan çalışmalarda da toz edilmiş kabukların ekstreden daha etkili olduğu gösterilmiştir.

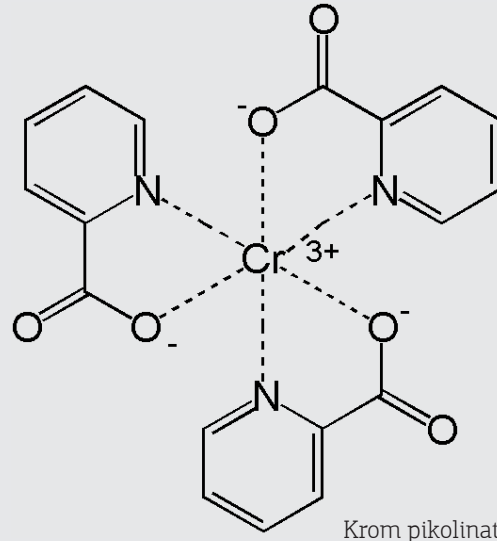
Diğer taraftan klinik çalışmalar, Çin tarçınının Seylan tarçınından daha etkili olduğunu göstermiştir. Bitki; 2004 yılında yapılan bir ön klinik çalışmada açlık kan şekerini %18-30 oranlarında düşürebildiği bulunduktan sonra büyük ilgi çekmeye başlamıştır. 40 yaş üzerindeki 60 gönüllü hasta ile yapılmış plasebo kontrollü bir çalışmada, gönüllülere ilk 40 gün yemeklerden hemen sonra 1,3 ve 6 gr tarçın tozu verilmiş, sonraki 20 gün plasebo tedavisi uygulanmıştır. Tarçın ile tedavi edilen grubun serum glikoz düzeyleri %18-29 oranında düşmüştür.²¹ 79 hasta ile yapılan 4 aylık süren diğer bir klinik çalışmada günde 3 gr tarçın ekstresi uygulanan hastaların açlık kan glikoz seviyelerinde anlamlı azalmalar görülmüştür.²² Bitkinin taşıdığı maddelerin insülin reseptörlerinin hassasiyetini arttırarak etki gösterdiği düşü-

nülmektedir.²³⁻²⁶ Ancak 2006'da yapılan diğer bir çalışma Çin tarçınının 25 postmenopozal kadında, günde 1500 mg dozda plaseboya karşı kan şekerini düşürmediği görülmüştür.²⁷

Önerilen doz: Çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre hipoglisemik etkinin görülebilmesi için günlük en az 1 g toz tarçının kullanılması gerekmektedir. Kan glikoz seviyesine bağlı olarak günlük doz 6 grama çıkartılarak, ya doğrudan yiyeceklere serpiştirilerek veya kapsül (**500 mg kabuk tozu taşıyan**) halinde kullanılabilir. Ancak günlük doz 6 gramı geçmemelidir.

Dikkat edilmesi gereken durumlar: Vazomotor merkezi uyardığı için yüksek miktarda taşikardi yapabilir, solunum hızını ve intestinal peristaltizmi arttırabilir. Bazı kişilerde uykusuzluk ve depresyon benzeri etiler gösterebilir.²⁸ Aynı zamanda yemekle beraber veya yemekten hemen sonra alınmalıdır. Kumarin içermesinden dolayı antikoagulan ve antiplatelet ilaçlarla etkileşebilir. Emziren ve hamilelerde çalışma yapılmadığından kullanılmaması daha uygundur.

Krom (Chromium)



Krom çok uzun yıllardır diyabet hastaları tarafından kullanılmaktadır. Krom eksikliği, bozulmuş glikoz toleransı, hiperglisemi, glikozüri, insülin reseptörlerinin sayısındaki azalma, insüline duyarsızlaşma ve nöropati gibi diyabetin bazı özellikleri ile yakından ilişkilidir.²⁹⁻³⁰ Kromdan "glikoz tolerans faktörü (GTF)" olarak bahsedilse de bu tam olarak doğru değildir. Aslında GTF vücutta bulunan kompleks bir moleküldür. Yapısında glisin, sistein, glutamik asit ve iki molekül nikotinik aside bağlı krom bulunur. Yani kromum kendisi ile GTF aynı değildir ancak krom bu kompleksin aktif bir bileşendir. Yine de piyasadaki krom gıda desteklerine Krom GTF veya benzer isimler verildiğini görmek mümkündür.²

Krom eksikliği bulunan diyabet hastalarının krom desteği kullandıklarında glikoz kontrollerinin iyileştiğini görmüştür. Ancak asıl soru krom eksikliği bulunmayan diyabetik hastalar krom kullandığında bunun yararlı olup olmayacağıdır. Bu noktada cevap çok da net değildir. Bazı klinik çalışmalar krom pikolinat (% 88 pikolinik asit, %12 krom) kullananlarda kan glikoz, insülin ve HbA_{1c} seviyelerinin düştüğünü göstermiştir.³¹⁻³⁶ Amerikan Diyabet Derneği, kromu sadece krom eksikliği belgelenmiş hastalara önermektedir. Ancak krom eksikliğinin belirlenmesinin zorluğu ve bunun çoğu hasta için uygulanabilir olmaması büyük bir sorundur.^{37,38} Diyabet hastalarının destek amaçlı krom kullanması, hastanın kullandığı diğer diyabet ilaçlarının dozlarının azaltılmasını sağlayabilir.

Önerilen doz: Günde iki defa 100-500 mikrogram.^{32,33,39}

Dikkat edilecek husular: Aşırı kromun böbrek hasarı yapabileceği ve mevcut böbrek hastalıklarını ilerletebileceği konusunda bazı görüşler mevcuttur.^{40,42} Bu nedenle böbrek hastalıkları bulunan diyabet hastalarının krom desteklerini kullanmaktan kaçınmaları gerekir.

Vanadyum (Vanadium)

Vanadyum diyabette kullanılan diğer bir eser elementtir. İnsülin reseptörlerini aktive ederek insülinin etkisini artırır. Vanadyumun hepatik glikojen sentezini uyardığı ve glikoneogenezi, lipolizi ve intestinal glikoz absorpsiyonunu engellediği yönünde bulgular mevcuttur. Ayrıca iskelet kaslarında glikoz alımı, kullanımı ve glikojene dönüştürülmesini de arttırdığı görülmüştür.⁴³⁻⁴⁴

Klinik çalışmalarda, vanadyumu vanadyum sülfat formunda kullanan tip II diyabet hastalarının insüline hassasiyetinin arttığı ve kan glikoz seviyelerinin düştüğü görülmüştür.⁴⁵⁻⁴⁷ Ancak bu çalışmalar toplamda 40'dan az insan üzerinde yürütüldüğünden küçük çaplı çalışmalardır. Ayrıca yaklaşık 31 mg elementel vanadyum gibi yüksek dozların gerekli olduğu ancak bunun da uzun süreli kullanımda güvenli olmayacağı görüşü mevcuttur. Günlük 1.8 mg dozun üzerinde vanadyumun uzun süre kullanımında böbrek hasarı riskinin arttığı görülmüştür.⁴⁸ Vanadyum kemikte depo edilmekte fakat kemik yapısı ve gücü üzerine etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Pek çok çalışmada, vanadyumun bir fosfat analogu olduğu ve vanadyumun fosfatazların inhibisyonuyla defosforilasyonunu önleyerek insülin reseptörünün distalinde serin/tirozin kinazı aktive ettiği belirtilmiştir. Çalışmalardan elde edilen veriler vanadyumun yakın dönemde diyabette kullanılabileceği yönünde ümit vericidir.

Ginseng türleri (Kore ve Amerikan) (*Panax ginseng*, *Panax quinquefolius*):

Kullanılan kısmı: Kökler

Etkili bileşikleri: Triterpenik saponozit glikozitleri (ginsenositler, panaksanositler)

Araliaceae familyasından, çok yıllık, etli kökleri bulunan bitkilerdir. Ginseng geleneksel tedavide tonik olarak bilinir, enerji ve kuvvet artırıcı amaçla kullanılır. Hem Kore ginsenginin (*Panax*



ginseng) hem de Amerikan ginsenginin (*Panax quinquefolius*) diyabette kullanımına ilgi her geçen gün artmaktadır.

Yapılan bir klinik çalışmada günlük 200 mg *Panax ginseng* standart ekstresinin kan glikoz ve HbA_{1c} seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur.⁴⁹ Amerikan ginsengi üzerinde daha fazla klinik çalışma yürütülmüştür. 8 hafta boyunca, öğünden 40 dakika önce alınan 3 gram Amerikan ginsenginin (kökler doğrudan toz edilip kullanılmış) tokluk kan şekerini ve HbA_{1c}'yi düşürdüğü ortaya konmuştur. Toz edilmiş kökler ile 3 farklı doz kullanılarak (3,6,9 g/gün) yapılan çift körlü ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda kan glikoz konsantrasyonlarının akut olarak %20 oranında iyileştiği belirlenmiştir.^{50,51} Hem *Panax ginseng* hem de Amerikan ginsengi, insüline direnci azaltan ve insüline hassasiyeti arttırdığı düşünülen ginsenositler içermektedir.⁵² Hipoglisemik etkinin bu maddelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü düşük miktarda ginsenosit içeren bazı preparatların kan glikozunu düşürmediği görülmüştür.⁵³ Özellikle Amerikan ginsengi klinik çalışmalarda ve meta analizlerinde en güvenilir sonuçların elde edildiği bitkilerden birisidir.

Önerilen doz: Günde 1-6 gram kök tozu veya 200-600 mg standardize kök ekstresi

Dikkat edilmesi gereken durumlar:

Yüksek dozda sınırlılık ve ajitasyon oluşturabilir. Düşük dozlarda bu durum ortadan kalkmaktadır. Postmenapozal kadınlarda çok nadir de olsa vajinal kanamalara sebep olabileceği göz ardı edilmemelidir. Varfarin gibi ilaçların etkinliğini azaltabilir. Mono amin oksidaz inhibitörleri ile etkileşebilir. Yüksek dozlarda uykusuzluk yapabilir. Ginseng köklerinin hipertansiyona neden olduğu şeklinde yaygın olan ifadeler bilimsel dayanaktan uzaktır. Sadece Sibirya ginsengi olarak bilinen ve farklı bir tür olan *Eleutherococcus senticosus* kökleri içerdiği lignan bileşiklerinden dolayı hipertansiyona sebep olabilmektedir.

Karbonhidrat Absorbsiyonunu Engleyenler:

Gastrointestinal kanaldan karbonhidrat absorpsiyonunun yavaşlaması kan glikoz seviyesinde düşüğe neden olmaktadır. Birçok doğal üründe bu yolla fakat farklı bir mekanizma ile etki gösterirler. Bunların çoğu lif (fiber) içermektedirler. Genel olarak suda çözünebilir ve çözünmeyen olarak iki tip lif vardır. Çözünebilir lifler yapışkan

ve jel benzeri, çözünmeyen lifler ise selüloz gibi sert ve pütürlüdür. Çözünebilen lifli ürünler intestinal içeriğin viskozitesini artırır, gastrik boşalma zamanını azaltır ve difüzyona karşı bir bariyer oluşturur. Bu tip lifli ürünler öğünle birlikte tüketildiğinde glikoz emilimini yavaşlatarak tokluk kan şekerinin düşmesini sağlarlar.²

Plantago ovata (Psyllium)

Plantaginaceae familyasından *Plantago ovata* bitkisinin tohum kabuklarında bol miktarda çözünebilen lif bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda psyllium tohumu tüketiminin tokluk kan glikoz konsantrasyonunu %14-20 oranlarında düşürdüğü görülmüştür. En iyi sonuçlar, tohum tozu yemekle beraber alındığında görülmüştür. Bitkinin diyabetik hastalarda total kolesterol ve düşük dansiteli lipoproteinleri de düşürdüğü bulunmuştur.⁵⁴⁻⁵⁹ Daha uzun süreli klinik çalışma sonuçlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Bitki üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Amorphophallus konjac (Konyak Bitkisi)

Bitkinin toprak altı gövdesi, yüksek oranda suda çözünmeyen bir polisakarit olan **glukomannan** içerir. Glukomannan glukoz absorpsiyonunu geciktirir.⁶⁰ 90 gün boyunca günde 3.6-7.2 gram dozda alındığında, açlık kan glikoz seviyesini ortalama %29 oranında düşürmekte ve kan şekerini kontrol amacıyla kullanılan insülin veya oral hipoglisemik dozunun azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca glukomannan diyabetli hastalarda serum kolesterolünü düşürmekte, glikoz toleransını ve lipid profilini düzenlemekte de etkilidir.⁶¹⁻⁶³

Dikkat edilmesi gereken durumlar:

Psyllium, glukomannan, guar zamkı, yulaf ezmesi ve diğer lifler oral yolla alınan ilaçların da absorp-

siyonunu azaltabilir. Hastalar, oral yolla kullandıkları ilaçları lif alımından 1-4 saat sonra kullanmalıdır. Lif içeren ürünler bol su ile tüketilmelidirler. Aksi takdirde barsaklarda bazı tıkanmalara sebep olabilirler.²

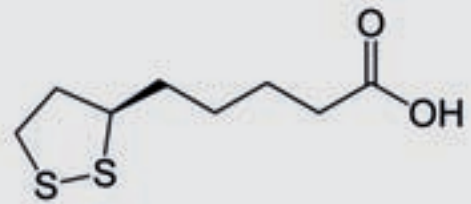
Diğer doğal ürünler:Aşağıda tedaviye destek amaçlı kullanılan alfa-lipoik asit ve selenyum hakkında kısa bilgiler verilmiştir.

Alfa-Lipoik Asit (Alpha Lipoic Acid)

Alfa lipoik asit endojen bir koenzimdir. Antioksidan etkilidir ve E vitamini, C vitamini, glutatyon gibi vücuttaki diğer antioksidanları yenilediği düşünülmektedir.^{46, 64-66} Oral yolla kısa süreli alfa lipoik asit kullanan tip II diyabet hastalarında insüline duyarlılığın ve glikoz kullanımının düzenlendiği görülmüştür ancak HbA_{1c} seviyelerinde düşüş gözlenmemiştir.⁶⁷⁻⁷⁰

Diğer taraftan plasebo kontrollü, randomize, çift-körlü, çok merkezli klinik denemeler, 4 ay süresince oral yoldan günde 800 mg alfa-lipoik asit alınmasının, Tip II diyabetik hastalarda kardiyak otonomik nöropatiyi anlamlı olarak düzelttiğini göstermiştir.

Alfa lipoik asit, diyabet nedenli periferik nöropati semptomlarını gidermekte, ayak ve bacaklardaki yangı, sızlama, karıncalanma gibi hisleri azaltmaktadır. Ancak iyileşmenin fark edilebilmesi 3-5 hafta sürebilmektedir.⁷¹⁻⁷² Alfa-lipoik asitin obezitede kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Hipotalamik AMP ile aktive edilen



Alfa-Lipoik Asit

protein kinazlar üzerindeki baskılayıcı özelliği, anti-obezite etkisinin mekanizması olarak öne sürülmüştür.⁷³

Yapılan klinik çalışmalarda hastalara günde 600-1200 mg dozda alfa lipoik asit verilmektedir, daha düşük dozlarda etki görülmemektedir.⁷⁴

Selenyum (Selenium)

Selenyumun diyabetten korunma ve diyabet tedavisindeki yeri uzun yıllardır ilgi çeken bir konudur. Oksidatif stresin insülin direnci ve diyabete katkısı bulunduğu düşünülmektedir. Bu nedenle antioksidan etkisinden ötürü selenyumun diyabet hastaları için yararlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan popülasyon araştırmalarına göre, yüksek serum selenyum konsantrasyonu tip II diyabet oluşumu riskini arttırmaktadır.⁷⁵ Yapılan son klinik çalışmalardan birinde yaklaşık 7 yıl boyunca günde 200 mikrogram selenyum desteği kullanan yaşlı hastalarda tip II diyabet oluşumu riskinin arttığı kanıtlanmıştır.⁷⁶

Sonuç

Diyabette tedaviye destek amaçlı birçok doğal ürün denenmiştir ve bunlardan çoğunun tip-II diyabet tedavisinde gerçekten yarar gösterecek farmakolojik etkilere sahip oldukları ortaya konmuştur.

Bu ürünlerin uzun süreli kullanımda güvenilirliği ve etkinliği hakkında çalışmalar devam etmektedir. Bazı klinik çalışma sonuçlarının çelişkili çıkması, araştırmada kullanılan ekstrelerin farklı ve standardize olmamasından kaynaklanmaktadır. Klinik çalışma sonuçlarına göre özellikle **tarçın ve ginseng** ekstrelerinin yanı sıra **krom ve alfa lipoik asitin** diyabet tedavisinde destek amaçlı kullanılabilmesi görülmektedir. Ülkemizde henüz preparatı bulunmayan *Lagerstroemia speciosa* bitkisinin standardize ekstreleri ise gelecekte di-

yabet tedavisinde önem kazanacaktır. *Gymnema slyvestre*, *Momordica charantia*, ve *Trigonella foenum-graecum* üzerinde detaylı klinik çalışmalar devam etmekte ve umut verici sonuç elde edilmektedir. Lifli ürünlerin sağlık üzerinde olumlu etkileri kanıtlanmıştır. Diyabet tedavisinde de intestinal glikoz absorpsiyonunu yavaşlatığı için faydalı olacağı ortay konulmuştur. Lifli ürünlerin (psyllium, yulaf ezmesi, soya vb.) günlük diyetle 20-50 gram kullanılmasının kan glikoz seviyesini düşürmenin yanında da birçok yararı bulunmaktadır.

Makalemizin başında da belirtildiği gibi, birçok bitki ve doğal ürün üzerindeki araştırmalar devam etmektedir. Burada gerek ülkemizde gerekse dünya genelinde ön plana çıkmış ve birçok eczanenin raflarında yerini almış olan ürünlerin içeriklerinde yer alan bitkiler tartışılmıştır. Bahsedilen bitkilerin yanında **Morus nigra** yaprakları (dut, mulberry leaves), **Aloe vera** jel, **Coccinia indica** yaprakları, **Ficus carica** (incir) yaprakları, **Allium cepa** (soğan), **Allium sativum** (sarımsak), **Vaccinium myrtillus** (yaban mersini, bilberry) gibi bitkiler üzerinde klinik çalışmalar devam etmektedir.

Hipoglisemik etkili doğal ürünlerin konvansiyonel ilaçlarla birlikte kullanımı kan glikoz seviyesinin çok fazla düşmesine sebep olabilir. Diğer taraftan bu ürünlerin diğer ilaç ve besinlerle de etkileşebileceği unutulmamalıdır. Tedaviye destek amaçlı kullanılacak olan bu ürünler, özellikle tip-II diyabet hastalarının kullandıkları ilaç dozlarını düşürmelerini gerektirebilir. Bu nedenle hipoglisemik etkili doğal ürünleri hipoglisemik ilaçlarla beraber kullanan veya kullanacak olan hastaların bu durumu hekim ve eczacıları ile paylaşmaları son derece önemlidir.

Kaynaklar

1. Yuan CS, Bieber EJ. 2003. Textbook of complementary and alternative medicine. Publishing Group, New York, USA.
2. Therapeutic Research Faculty, Natural Medicines Comprehensive Database Website, Natural Medicines in the Clinical Management of Diabetes, <http://www.naturaldatabase.com/>

3. Judy WV, et al. *J Ethnopharmacol* 2003;87:115-7.
4. Kakuda T, et al. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996;60:204-8.
5. Hattori K, et al. Activation of insulin receptors by lagerstroemin. *J Pharmacol Sci* 2003;93:69-73.
6. Baldwa VS, et al. *Upsala J Med Sci* 1977;82:39-41.
7. Leatherdale B, et al. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1823-4.
8. Welihinda J, et al. *J Ethnopharmacol* 1986;17:277-82.
9. Srivastava Y, et al. *Phytother Res* 1993;7:285-9.
10. Ahmad N, et al. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 1999;25:11-3.
11. Madar Z, et al. *Eur J Clin Nutr* 1988;42:51-4.
12. Bhardwaj PK, et al. *J Assoc Physicians India* 1994;42:33-5.
13. Gupta A, et al. *J Assoc Physicians India* 2001;49:1057-61.
14. ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, Second ed., New York, USA, 2003.
15. Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases. Available at: <http://www.ars-grin.gov/duke/>.
16. Bordia A, et al. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;56:379-84.
17. Patin MN, et al. *Pharmacologyonline*, 2009;2:85-96.
18. Shanmugasundaram ER, et al. *J Ethnopharmacol* 1990;30:281-94.
19. Baskaran K, et al. *J Ethnopharmacol* 1990;30:295-300.
20. Chase CK, et al. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1033-1035.
21. Khan A, et al. *Diabetes Care* 2003; 26:3215-3218.
22. Mang B, et al. *Eur J Clin Invest* 2006;36:340-344.
23. Anderson RA, et al. *J Agric Food Chem* 2004;52:65-70.
24. Jarvill-Taylor KJ, et al. *J Am Coll Nutr* 2001;20:327-36.
25. Imparl-Radosevich J, et al. *Horm Res* 1998;50:177-82.
26. Onderoglu S, et al. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:1305-12.
27. Vanschoonbeek K, et al. *J Nutr* 2006;136:977-80.
28. Felter SP, et al. *Food Chem Toxicol* 2006;44:462-75.
29. Liu VJ, et al. *Am J Clin Nutr* 1982;35:661-7.
30. Vincent JB. *J Nutr* 2000;130:715-8.
31. Lee NA, et al. *Diabetes Care* 1994;17:1449-52.
32. Anderson RA, et al. *Diabetes* 1997;46:1786-91.
33. Rabinovitz H, et al. *Int J Vitam Nutr Res* 2004;74:178-82.
34. Albarracin C, et al. *Diabetes Metab Res Rev* 2007 May 16.
35. Singer GM, et al. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:636-43.
36. Martin J, et al. *Diabetes Care* 2006;29:1826-32.
37. Maher TJ. Chromium and other minerals in diabetes mellitus. *US Pharm* 1999; 24:66-76.
38. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2000;23:S43-6.
39. Hallmark MA, et al. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:139-44.
40. Cerulli J, et al. *Ann Pharmacother* 1998;32:428-31.
41. Wasser WG, et al. *Ann Intern Med* 1997;126:410.
42. Wani S, et al. *Ann Pharmacother* 2006;40:563-6.
43. Harland BF, et al. *J Am Diet Assoc* 1994;94:891-4.
44. Malabu UH, et al. *Diabetes* 1994;43:9-15.
45. Halberstam M, et al. *Diabetes* 1996;45:659-66.
46. Cohen N, et al. *J Clin Invest* 1995;95:2501-9.
47. Boden G, et al. *Metabolism* 1996;45:1130-5.
48. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington, DC: National Academy Press, 2002.
49. Sotaniemi EA, et al. *Diabetes Care* 1995;18:1373-5.
50. Vuksan V, et al. *Arch Intern Med* 2000;160:1009-13.
51. Vuksan V, et al. *Diabetes Care* 2000;23:1221-6.
52. Pan SJ, et al. *Altern Ther* 2001;7:S26.
53. Sievenpiper JL, et al. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:243-8.
54. Anderson JW, et al. *Am J Clin Nutr* 1999;70:466-73.
55. Pastors JG, et al. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1431-5.
56. Wolever TM, et al. *J Am Coll Nutr* 1991;10:364-71.
57. Frati Munari AC, et al. *Arch Med Res* 1998;29:137-41.
58. Rodriguez-Moran M, et al. *J Diabetes Complications* 1998;12:273-8.
59. Sierra M, et al. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:830-42.
60. Doi K, et al. *Lancet* 1979;1:987-8.
61. Cairella M, et al. *Clin Ter* 1995;146:269-74.
62. Chen HL, et al. *J Am Coll Nutr* 2003;22:36-42.
63. Vuksan V, et al. *Diabetes Care* 1999;22:913-9.
64. Anon. *Altern Med Rev* 1998;3:308-10.
65. Biewenga GP, et al. *Gen Pharmacol* 1997;29:315-31.
66. Packer L, et al. *Free Rad Biol Med* 1995;19:227-50.
67. Konrad T, et al. *Diabetes Care* 1999;22:280-7.
68. Jacob S, et al. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 1996;104:284-8.
69. Jacob S, et al. *Arzneimittelforschung* 1995;45:872-4.
70. Jacob S, et al. *Free Rad Biol Med* 1999;27:309-14.
71. Ziegler D, et al. *Diabetes Care* 1999;22:1296-301.
72. Reljanovic M, et al. Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy [abstract]. *Free Radic Res* 1999;31:171-7.
73. Karasu Ç. 1. Antiaging Estetik ve Tıp Kongresi Bildirileri, 6-9 Kasım 2008, Antalya.
74. Sachse G, et al. *Hormone Metab Res Suppl* 1980;9:105-7.
75. Bleys J, et al. *Diabetes Care* 2007;30:829-34.
76. Stranges S, et al. *Ann Intern Med* 2007;147:217-23.