

AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOLIK DAUN KOPI ROBUSTA (*Coffea canephora*) PADA TIKUS DIABETES TIPE 2 YANG DIBERI DIET LEMAK TINGGI DAN SUKROSA

Shaum Shiyan^{1*}, Herlina¹, Della Arsela¹, Elmiawati Latifah²

1. Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan

Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia

2. Program Studi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Magelang, Magelang, Indonesia

Abstrak

Daun kopi robusta (*Coffea canephora*) memiliki potensi sebagai agen antioksidan dan antidiabetes karena kandungan senyawa fenolik yang melimpah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak etanolik daun kopi robusta (EEDK) terhadap penurunan kadar glukosa darah. Hewan uji dibagi menjadi kelompok normal, kontrol negatif (NaCMC 0,5%), kontrol positif (metformin 34,6 mg/200 gBB), dan tiga perlakuan (EEDK dosis 59, 118, dan 236 mg/kgBB). Pemodelan tikus diabetes dengan pemberian sukrosa dan diet lemak tinggi selama 85 hari. Ekstrak diberikan pada hari ke-86 sampai 100, kadar glukosa darah diukur hari 91; 96 dan 101. Penurunan kadar glukosa darah kelompok kontrol positif sebesar 69,26%. Kelompok perlakuan ekstrak berturut-turut 47,05%; 56,93% dan 72,48%. Ekstrak daun kopi robusta memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dan tidak terdapat perbedaan dibandingkan metformin ($p > 0,05$). Rata-rata nilai AUC_{96-101} yang paling rendah dan mempunyai persentase penurunan kadar glukosa darah yang paling besar ditunjukkan oleh EEDK dosis 236 mg/kgBB. Nilai ED_{50} EEDK yaitu 126,90 mg/kg BB. Daun kopi robusta memiliki potensi sebagai agen antidiabetes.

ANTIDIABETIC ACTIVITY OF ETHANOLIC EXTRACT FROM *Coffea canephora* LEAVES IN RATS DIABETES TYPE 2 INDUCED BY HIGH-FAT DIET AND SUCROSE

Abstract

Robusta coffee leaves (*Coffea canephora*) has potential as an antioxidant agent and antidiabetic because of the abundant phenolic compound content. This study aims to determine the potential of ethanolic extract of robusta coffee leaves (EEDK) to decrease blood glucose levels. The test animals were divided into the normal group, the negative control (NaCMC 0.5%), the positive control (metformin 34.6 mg/200 gBB), and the three treatment (EEDK dose 59, 118, and 236 mg/kgBW). Modeling of diabetic rats with sucrose and high-fat diet. The extract was given on days 86 to 100, blood glucose measured 91, 96 and 101 day. The result of decreased blood glucose levels in the control group was positive at 69.26%. The treatment group of the extract was 47.05%; 56.93% and 72.48%. Robusta coffee leaf extract has activity as antidiabetes and there is no difference compared to metformin ($p > 0,05$). The highest percentage of decreased blood glucose levels indicated by EEDK dose of 236 mg/kgBW. ED_{50} EEDK value of 126.90 mg/kgBW. Robusta coffee leaves have potential as an antidiabetic agent

Keywords: *Coffea canephora*; daun kopi robusta; diabetes; ekstrak etanolik; glukosa.

Corresponding author :

Shaum Shiyan

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya,
Jl. Palembang-Prabumulih Km 32, Indralaya, Sumatera Selatan, Indonesia

E-mail: shaumshiyan@unsri.ac.id

PENDAHULUAN

Tanaman kopi robusta (*Coffea canephora*) tergolong dalam famili rubiaceae. Eksplorasi yang dilakukan tidak hanya sebatas pada biji tetapi dari daun hingga kulit buah juga dimanfaatkan sebagai minuman seperti halnya teh. Minuman menyerupai teh dari daun kopi biasa disebut teh kawé oleh masyarakat Pagar Alam, Sumatera Selatan. Teh kawé sebagai bentuk kearifan lokal dipercaya memiliki khasiat, menyegarkan dan menyehatkan.

Secara empiris daun kopi robusta dimanfaatkan untuk membantu pengobatan diabetes. Daun kopi mengandung senyawa antioksidan tinggi dan bersifat antiinflamasi [1]. Ekstrak etanolik 70% daun kopi robusta teridentifikasi adanya alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, kuinon, steroid, triterpenoid dan kumarin [2]. Ekstrak tersebut memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} 10,68 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Ada dua senyawa fenolik dalam daun kopi berupa dua *C-glucosyl-xanthone*, yaitu mangiferin dan isomangiferin [3]. Mangiferin merupakan antioksidan kuat [4], terbukti mengurangi kerusakan stres oksidatif [5] dan berpotensi dalam terapi diabetes maupun komplikasi kardiovaskuler [6]. Senyawa mangiferin mampu mencegah perkembangan nefropati diabetik dan meningkatkan fungsi ginjal pada kondisi diabetes nefropati tikus [7].

Senyawa fenolik lain dalam daun kopi adalah asam klorogenat. Kandungan asam klorogenat pada kopi robusta jauh lebih tinggi daripada jenis arabika [8]. Asam klorogenat mengatur metabolisme glukosa dan lipid melalui aktivasi *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) dan menghambat ekspresi G6P-ase di hati [9]-[11]. Senyawa flavonoid dan fenolik pada umumnya bertindak secara sinergis untuk menghasilkan efek antidiabetes yang kuat [12]-[14].

Diabetes merupakan kelainan metabolik yang dapat menimbulkan komplikasi vaskuler dan nonvaskuler karena stres oksidatif [15]. Pembentukan stres oksidatif pada diabetes melalui tiga jalur utama yaitu glikasi protein non-enzimatik, jalur poliol sorbitol dan auto-oksidasi glukosa [16]-[19]. Sumber antioksidan daun kopi robusta diyakini mampu menghambat

ketiga jalur tersebut. Flavonoid merupakan metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antioksidan dan memiliki korelasi positif dalam terapi diabetes [13].

Informasi ilmiah terkait daun kopi robusta sebagai antidiabetes masih sangat terbatas. Fokus dalam penelitian ini adalah efek pemberian EEDK terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus. Pemodelan hewan uji diabetes tipe 2 dilakukan dengan cara pemberian sukrosa dan diet lemak tinggi. Pengukuran glukosa darah serum menggunakan reagen *glucose oxidase-phenol aminoantipyrine* (GOD-PAP) dengan sistem spektrofotometri. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi persen penurunan glukosa darah, nilai *area under curve* (AUC) dan dosis efektif (ED_{50}) sebagai parameter penting antidiabetes.

METODE

Bahan

Daun kopi sebagai sampel diperoleh dari perkebunan kopi di wilayah Pagar Alam, Sumatera Selatan pada bulan Agustus 2015.

Hewan coba

Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan galur Wistar. Kriteria tikus putih jantan yang digunakan yakni berusia 2-3 bulan dengan berat badan 150-250 g, kondisi diatur dengan temperatur $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ dan siklus 12 jam terang - 12 jam gelap.

Ekstraksi daun kopi robusta

Sejumlah 1 kg serbuk simplisia dimaserasi selama 2 kali 24 jam menggunakan etanol 70%. Maserat disaring, ditampung kemudian disimpan. Remaserasi dilakukan menggunakan etanol 70% selama 1 kali 24 jam. Filtrat yang diperoleh dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* (Yamato) sehingga didapat ekstrak kental.

Skrining fitokimia

Simplisia kering dan ekstrak daun kopi dilakukan skrining fitokimia secara kualitatif menggunakan metode tabung. Parameter yang dikerjakan meliputi identifikasi alkaloid, tanin, flavonoid, triterpenoid, steroid dan saponin.

Pembuatan pakan diet lemak tinggi

Penginduksian model diabetes pada tikus menggunakan diet pakan mengikuti prosedur yang sudah ada dengan sedikit modifikasi [20], [21]. Pakan diet lemak tinggi dibuat dengan mencampurkan pakan standar 200 g dan terigu 100 g, kuning telur bebek 8 g, minyak 20 g, air 71,2 mL [22]. Konsumsi pakan maksimum 15 g/tikus setiap hari sampai kadar glukosa darah lebih dari 200 mg/dL dan sukrosa yang diberikan sebanyak 1,8 g/kgBB tikus peroral.

Pengukuran berat badan dan pengamatan manifestasi klinik tikus

Pengamatan manifestasi klinik berupa polifagi, poliuri, polidipsi dan berat badan tikus dilakukan selama perlakuan. Minum dan pakan tikus diukur secara rutin sebelum dan sesudah pemberian. Poliuri diamati dari tingkat kebecakan sekam pada kandang tikus, polifagi diamati dari perbandingan jumlah pakan tikus sesudah dan sebelum pemberian, polidipsi diukur dari jumlah minum yang diberikan.

Pemberian ekstrak etanolik daun kopi robusta pada hewan uji

Hewan uji terdiri dari satu kelompok normal dan lima kelompok yang dibuat mengalami diabetes tipe 2. Masing - masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok 1 diberikan pakan dan minum sebagai kontrol normal. Kelompok 2 sebagai kontrol negatif diberikan NaCMC 0,5% dua kali sehari peroral. Kelompok 3 sebagai kontrol positif diberikan metformin 34,6 mg/200 gBB dua kali sehari peroral. Kelompok 4, 5 dan 6 sebagai kelompok perlakuan EEDK dengan dosis berturut-turut 59, 118 dan 236 mg/kgBB dua kali sehari peroral. Perlakuan dimulai saat tikus sudah mengalami diabetes dengan pemberian ekstrak dan metformin selama 15 hari.

Pengukuran kadar glukosa darah

Kadar glukosa darah diukur pada hari ke-0; 30; 85; 91; 96 dan 101. Pengukuran dilakukan dengan cara menambahkan 1 mL pereaksi GOD-PAP (*glucose oxidase-phenol aminoanti-pyrine*) dengan 10 µL serum uji. Absorbansi diukur menggunakan fotometer (DTN-410-K).

Analisis data

Hasil dari perhitungan penurunan kadar glukosa dianalisis menggunakan uji statistik normalitas deskriptif (*shapiro-wilk*) untuk menentukan distribusi normal data dan dilanjutkan dengan *one-way anova* dengan taraf kepercayaan 95%. Uji *post hoc* LSD dikerjakan untuk menentukan signifikansi antar data dan kelompok.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi dan skrining fitokimia

Dosis yang digunakan berdasarkan penggunaan empiris masyarakat sejumlah 11 lembar daun segar (jika ditimbang seberat 51,12 g) dan menjadi 17,04 g setelah dikeringkan. Sebagai orientasi, dilakukan maserasi terhadap 100 g serbuk simplisia untuk mendapatkan ekstrak kental. Hasil maserasi diperoleh ekstrak kental sebanyak 38,52 g dengan persen rendemen 38,52%. Uji fitokimia terhadap simplisia menunjukkan adanya kandungan senyawa alkaloid, triterpenoid, flavonoid, dan steroid sedangkan pada EEDK ditemukan adanya alkaloid, tanin, flavonoid, dan steroid (Tabel 1).

Tabel 1. Skrining Fitokimia Simplisia dan Ekstrak Etanolik Daun Kopi Robusta

Golongan Senyawa	Simplisia	Ekstrak
Alkaloid	+	+
Tanin	-	+
Flavonoid	+	+
Triterpenoid	+	-
Steroid	+	+
Saponin	-	-

Keterangan : (+) positif dan (-) negatif

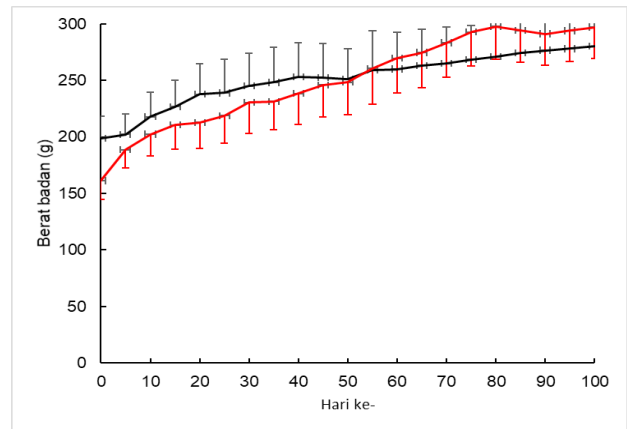
Sumber: data yang diolah (2017)

Pengukuran berat badan tikus

Terdapat perbedaan kenaikan berat badan antara kelompok tikus normal dan kelompok tikus sukrosa-diet lemak tinggi dimulai pada hari ke-55 (Gambar 1). Kenaikan berat badan mengindikasikan bahwa induksi dengan diet pakan mempengaruhi kenaikan berat badan kelompok tikus lemak-sukrosa dibandingkan kelompok tikus normal.

Pengamatan manifestasi klinik

Manifestasi klinik hiperglikemia dapat dilihat dari profil polidipsi, polifagi, dan poliuri (tabel 2 dan tabel 3). Seluruh kelompok perlakuan kecuali kelompok normal mengalami manifestasi klinis diabetes berupa polidipsi, polifagi, dan poliuri. Mengacu pada data dan manifestasi klinis dapat dipastikan bahwa kelompok kontrol dan perlakuan mengalami diabetes sebelum perlakuan dan terjadi penurunan menuju normal setelah perlakuan.



Gambar 1. Perkembangan Berat Badan Tikus, Garis Merah Diet Tinggi Lemak-Sukrosa, Garis Hitam Kelompok Normal (Sumber: data yang diolah (2017))

Tabel 2. Data Sisa Pakan dalam Perlakuan Hewan Uji

Kelompok	Rata-Rata Sisa Pangan tikus (g)						
	70	75	80	85	90	95	100
1: Normal	8,25	7,16	7,18	6,25	9,30	7,85	9,58
2: Kontrol (-)	10,75	10,79	9,80	8,93	5,30	8,50	5,11
3: Kontrol (+)	11,32	9,23	5,38	4,45	4,31	5,34	4,80
4: EEDK 59 mg/kgBB	5,32	6,60	6,42	5,56	4,78	4,92	5,60
5: EEDK 118 mg/kgBB	5,45	4,56	4,53	6,62	5,68	4,12	4,66
6: EEDK 236 mg/kgBB	4,52	5,56	5,92	4,81	4,80	5,15	5,93

Sumber: data yang diolah (2017)

Tabel 3. Data Sisa Air Minum dalam Perlakuan Hewan Uji

Kelompok	Rata-Rata Sisa Air Minum (mL)						
	70	75	80	85	90	95	100
1: Normal	75	93	87	27	66	71	93
2: Kontrol (-)	38	46	41	32	27	38	46
3: Kontrol (+)	28	38	20	23	32	45	38
4: EEDK 59 mg/kgBB	35	45	32	32	25	30	30
5: EEDK 118 mg/kgBB	35	46	30	32	30	45	45
6: EEDK 236 mg/kgBB	32	46	29	41	31	44	29

Sumber: data yang diolah (2017)

Uji aktivitas antidiabetes

Pemberian pakan kaya lemak-sukrosa dapat meningkatkan kandungan asam lemak bebas dalam plasma dan menginduksi resistensi insulin sehingga mengakibatkan diabetes tipe 2 mirip pada manusia [23]. Kadar glukosa darah tikus mengalami kenaikan pada hari ke-30, namun belum masuk dalam kategori diabetes. Peningkatan kadar glukosa terjadi pada hari ke-85 (Gambar 4). Kadar glukosa darah kelompok normal tetap berada pada rentang kadar glukosa darah normal. Kadar glukosa darah kelompok

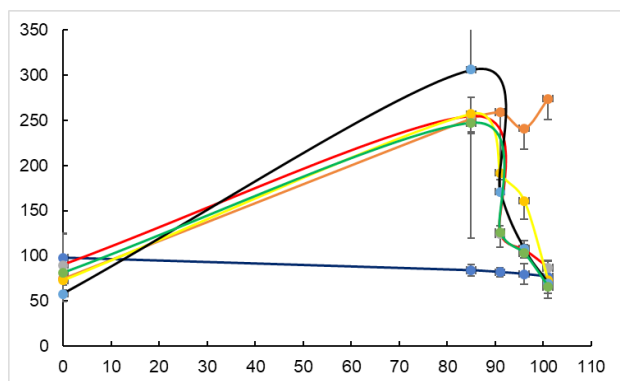
kontrol negatif stabil berada pada kondisi diabetes, dengan kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dL. Penurunan kadar glukosa terjadi pada hari ke-10 dan kembali meningkat pada hari ke-15.

Kadar glukosa darah kelompok kontrol positif mengalami penurunan. Metformin mampu mengurangi produksi glukosa darah hepatic, mengurangi absorpsi glukosa di saluran pencernaan dan meningkatkan sensitivitas sel target insulin. Metformin juga mampu menahan nafsu makan sehingga dapat menurunkan berat badan pada kondisi obesitas.

Tabel 4. Kadar Glukosa Darah Tikus

Kelompok	Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) Tiap Kelompok					
	Hari					
	T ₀	T ₃₀	T ₈₅	T ₉₁	T ₉₆	T ₁₀₁
1: Normal	98	87	84	82	80	77
2: Kontrol negatif	75	188	252	259	241	274
3: Kontrol positif	90	187	255	124	107	87
4: EEDK 59 mg/kgBB	73	188	257	192	161	73
5: EEDK 118 mg/kgBB	58	186	306	171	108	70
6: EEDK 236 mg/kgBB	81	169	247	126	103	66

Sumber: data yang diolah (2017)



Gambar 2. Persentase Kadar Glukosa Darah Terhadap Waktu, Garis Biru Tikus Normal, Garis Orange Kontrol Negatif, Garis Merah Kontrol Positif, Garis Kuning EEDK 59 mg/kgBB, Garis Hitam EEDK 118 mg/kgBB dan Garis Hijau 236 mg/kgBB (Sumber: data yang diolah (2017))

Penurunan kadar glukosa darah juga terjadi pada kelompok perlakuan EEDK dosis 59, 118 dan 236 mg/kgBB (Tabel 2). Hal ini dimungkinkan daun kopi robusta memiliki kandungan senyawa kimia yang berkhasiat sebagai antidiabetes. Senyawa-senyawa kimia dalam ekstrak etanolik daun kopi robusta yang dimungkinkan memiliki aktivitas antidiabetes yaitu alkaloid, flavonoid, fenolik dan asam klorogenat.

Flavonoid Dapat Menstimulasi Sinyal Pelepasan Insulin Dengan Cara Meningkatkan Pemasukan Ion Ca²⁺ Sehingga Memperbaiki Sensitivitas Reseptor Insulin [24], [25]. Senyawa Golongan Flavonoid Memiliki Potensi Mengikat Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (Ppar γ) Dan Glut1 Untuk Meningkatkan Sensitivitas Insulin [26].

Asam klorogenat meningkatkan metabolisme gula melalui sensitivitas insulin dengan mekanisme aktivasi ppar- γ [10]. Enzim ppar- γ bekerja memproduksi rna messenger yang akan

membentuk glut4. Pembentukan glut 4 yang lebih banyak akan menyebabkan glukosa yang masuk dalam sel semakin banyak [27], [28]. Asam klorogenat juga mampu mencegah dan mengobati penyakit kronis metabolik, seperti sindrom metabolik dan diabetes tipe 2 [29].

Alkaloid dapat meningkatkan sekresi *growth hormone releasing hormone* (GHRH) sehingga sekresi *growth hormone* (GH) pada hipofise juga meningkat. Peningkatan kadar GH menstimulasi hati untuk mensekresikan *insuline-like growth factor-1* (IGF-1) yang memiliki efek dalam menginduksi hipoglikemia dan menurunkan glukoneogenesis sehingga kadar glukosa darah menurun [30]. Golongan senyawa norditerpenoid alkaloid diketahui mampu pengaktifan jalur sinyal insulin pi3k/akt dan inhibitor ptp1b. Kedua aktivitas ini adalah mekanisme molekuler yang berkontribusi terhadap efek antidiabetes dari golongan senyawa tersebut [31].

Nilai AUC₉₆₋₁₀₁ dihitung untuk mengetahui perubahan kadar glukosa darah dari hari ke-96 sampai hari ke-101. Data rata-rata AUC₉₆₋₁₀₁ disajikan pada Tabel 5. Nilai AUC menggambarkan jumlah zat yang masuk ke sirkulasi sistemik. Jika nilai auc rendah maka zat terpakai sempurna untuk penurunan kadar glukosa darah sehingga nilai AUC berbanding terbalik dengan aktivitas antidiabetes. Semakin rendah nilai auc yang dihasilkan maka semakin baik aktivitasnya dalam penurunan kadar glukosa darah.

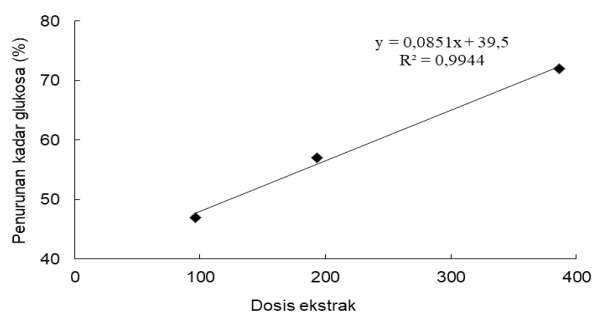
Berdasarkan data dari tabel 5, dosis 236 mg/kgBB memiliki rata-rata nilai AUC paling rendah, yaitu 1927 dan mempunyai persentase penurunan kadar glukosa darah yang paling besar, yaitu 72,48%. Hal ini menunjukkan bahwa semakin kecil nilai AUC kelompok uji, semakin

baik kemampuannya dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Tabel 5. Nilai AUC_{96-101} dan Persen Penurunan Kadar Glukosa Darah (PKGD)

Kelompok	Rata-rata ($AUC_{96-101} \pm SD$)	%PKGD
1: Normal	1221 \pm 12,27	100%
2: Kontrol negatif	3813 \pm 19,30	0%
3: Kontrol positif	2011 \pm 244,13	69,26%
4: EEDK 59 mg/kgBB	2589 \pm 270,63	47,05 %
5: EEDK 118 mg/kgBB	2332 \pm 380,66	56,93%
6: EEDK 236 mg/kgBB	1927 \pm 261,23	72,48%

Sumber: data yang diolah (2017)



Gambar 3. Hubungan Antara Dosis Ekstrak (mg/kgBB) dan Persen Kadar Glukosa Darah

Sumber: data yang diolah (2017)

Dosis efektivitas 50% (ED_{50}) EEDK

Dosis efektif 50% (ED_{50}) adalah dosis EEDK yang dapat memberikan efek penurunan kadar glukosa darah sebesar 50% dari populasi hewan uji. Nilai ED_{50} dihitung dengan regresi linier antara dosis dan persen penurunan kadar glukosa darah (Gambar 3). Persamaan linear yang diperoleh $y = 0,0851x + 39,5$ dengan nilai $r = 0,9944$. Jika y adalah persen dosis efektif (50%) dan x adalah dosis dari EEDK yang dapat menghasilkan penurunan glukosa darah sebesar 50%, maka dapat dihitung ED_{50} . Data persen penurunan glukosa darah disajikan pada Tabel 4.

Nilai ED_{50} EEDK sebesar 126,90 mg/kgBB lebih besar dari metformin (7,57 mg/kgBB). Hal ini terjadi karena di dalam ekstrak memiliki banyak senyawa aktif yang memberikan efek. Semua kelompok perlakuan terdistribusi normal dan tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$). Kelompok perlakuan 4, 5 dan 6 memberikan perbedaan yang tidak berbeda signifikan jika

dibandingkan dengan kontrol positif ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa EEDK bekerja efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah.

KESIMPULAN DAN SARAN

Aktivitas antidiabetes paling baik ditunjukkan dengan nilai AUC paling rendah, persen penurunan kadar glukosa darah yang lebih tinggi yaitu pada kelompok dosis 236 mg/kgBB. Ekstrak daun kopi robusta memiliki potensi sebagai agen antidiabetes yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Parameter stres oksidatif endogen pada diabetes perlu dikaji lebih jauh. Harapan kedepan dapat diperoleh informasi yang lebih komprehensif dari potensi daun kopi robusta sebagai antidiabetes.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada Laboratorium Biologi Farmasi dan Farmakologi, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya dan semua pihak yang membantu terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] C. Campa *et al.*, "A survey of mangiferin and hydroxycinnamic acid ester accumulation in coffee (*Coffea*) leaves: biological implications and uses," *Ann. Bot.*, vol. 110, no. 3, pp. 595–613, 2012.
- [2] D. Natalia and A. Musir, "Uji aktivitas antioksidan dengan metode peredaman radikal bebas DPPH dan uji toksisitas secara BSLT dari ekstrak daun kopi (*Coffea robusta* (L.) Linden)," 2013. [Online]. Available: http://perpusffup.or.id/index.php?p=show_detail&id=7136. [Accessed: 26-May-2017].
- [3] P. Talamond *et al.*, "First report on mangiferin (C-glucosyl-xanthone) isolated from leaves of a wild coffee plant, *Coffea pseudozanguebariae* (Rubiaceae)," *Acta Bot. Gallica*, vol. 155, no. 4, pp. 513–519, 2008.
- [4] G. Garrido *et al.*, "In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of *Mangifera indica* L. extract (VIMANG®)," *Pharmacol. Res.*, vol. 50, no. 2, pp. 143–149, Aug. 2004.
- [5] Y.-W. Liu *et al.*, "Up-regulation of glyoxalase 1 by mangiferin prevents diabetic nephropathy

- of kluwih's leaf (*Artocarpus camansi*)," *J. Nat.*, vol. 11, no. 2, 2011.
- [25] H. K. Sandhar, B. Kumar, S. Prasher, P. Tiwari, M. Salhan, and P. Sharma, "A review of phytochemistry and pharmacology of flavonoids," *Int. Pharm. Sci.*, vol. 1, no. 1, pp. 25-41, 2011.
- [26] A. K. Keshari *et al.*, "Isolated flavonoids from *Ficus racemosa* stem bark possess antidiabetic, hypolipidemic and protective effects in albino Wistar rats," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 181, pp. 252-262, Apr. 2016.
- [27] P. Mandave *et al.*, "Antidiabetic, lipid normalizing, and nephroprotective actions of the strawberry: a potent supplementary fruit," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 1, pp. 124-146, Jan. 2017.
- [28] J. Huang, Z. Xie, Y. Wang, J. Zhang, and X. Wan, "Recent advances of anti-hyperglycemia and anti-diabetes actions of tea in animal studies," *Curr. Opin. Food Sci.*, vol. 2, pp. 78-83, Apr. 2015.
- [29] S.-Y. Li, C.-Q. Chang, F.-Y. Ma, and C.-L. Yu, "Modulating effects of chlorogenic acid on lipids and glucose metabolism and expression of hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- α in golden hamsters fed on high fat diet," *Biomed. Environ. Sci.*, vol. 22, no. 2, pp. 122-129, 2009.
- [30] K. Bunting, J. Wang, and M. F. Shannon, "Control of interleukin-2 gene transcription: a paradigm for inducible, tissue-specific gene expression," vol. 74, B.-V. & Hormones, Ed. Academic Press, 2006, pp. 105-145.
- [31] D. Tang, q.-b. Chen, x.-l. Xin, and h.-a. Aisa, "anti-diabetic effect of three new norditerpenoid alkaloids in vitro and potential mechanism via pi3k/akt signaling pathway," *biomed. Pharmacother.*, vol. 87, pp. 145-152, mar. 2017.