

Bitkisel Ekstre Pknogenol®'ün Diabetes Mellitus Tedavisine Etkileri

The Effects of Plant Extract Pycnogenol® on Diabetes Mellitus Therapy: Review

Merve BACANLI,^a
Hatice Gül ANLAR,^{ab}
Nuray ARI,^c
A. Ahmet BAŞARAN,^d
Nurşen BAŞARAN^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
^cFarmakognozi AD,
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

^bFarmasötik Toksikoloji AD,
Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Adana

^dFarmakoloji AD,
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 10.08.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 21.10.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:

Merve BACANLI
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
mervebacanli@gmail.com

ÖZET Metabolik bir bozukluk olan diabetes mellitus, insülin salgılanmasında mutlak veya göreceli eksiklikler ve/veya kronik hiperglisemiyle ilişkili insülin aktivitesindeki eksikliklerle karakterizedir. Özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere dünyada diyabet görülme sıklığı artmaktadır. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar yüksek maliyetli, sınırlı etkinlik ve tolerans ve/veya önemli istenmeyen etkilere sahiptir. Bu faktörlerin sonucu olarak hastalar bitkisel ilaçlar gibi alternatif tedavilere yönelmektedir. Bütün diyabet tiplerinde oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Diyabette karşılaşılan oksidatif stresin oluşumunda; reaktif oksijen türleri (ROT) üretiminde artış ve/veya endojen antioksidanların bozulmuş aktivitesinin ayrı ayrı veya birlikte rol oynadığı bilinmektedir. Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabet hastalarının antioksidan özellikli maddelere daha çok gereksinim duyabileceği savunulmaktadır. Bitkiler; fenolik, flavonoid ve tanenleri değişen miktarda içerebilmektedir. Birçok çalışma fitokimyasalların antioksidan özellikleri nedeni ile antidiyabetik etkileri üzerine yoğunlaşmaktadır. Pknogenol®, Pinus maritima'dan elde edilen, serbest oksijen ve nitrojen radikallerini süpürme yeteneğine sahip standardize bir ekstre dir. Pknogenol® antioksidan özelliği nedeni ile kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörolojik bozukluklar ve diyabet gibi birçok kronik hastalığa karşı koruyucudur ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, diyabet hakkında genel bilgiler, oksidatif stres ile diyabet arasındaki ilişki ve antioksidan kullanımının diyabetteki rolü ve önemli bir bitkisel ekstre olan Pknogenol®'ün diabetes mellitus tedavisine etkileri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pknogenoller; proantosiyandinler; diabetes mellitus

ABSTRACT Diabetes mellitus, a metabolic disorder, is characterized by absolute or relative deficiencies in insulin secretion and/or insulin action associated with chronic hyperglycemia. The prevalence of diabetes is increasing worldwide, especially developing countries. The drugs used in diabetes treatment have higher costs, limited efficacy, and tolerability and/or significant side effects. As a result of these factors, patients often have recourse to alternative forms of therapy such as herbal medicines. Some studies indicate that oxidative stress increased in all types of diabetes, it is known that production of reactive oxygen species (ROS) and/or impaired activity of endogenous antioxidants play role together or separately in formation of oxidative stress in diabetes. Production of free radicals was increased and radical binding systems were decreased in diabetes; due to these effects, diabetes patients need more antioxidants. Plants often contain various amounts of phenolics, flavonoids and tannins. Most of the studies are focused on the antidiabetic effects of these phytochemicals due to their antioxidant properties. Pycnogenol®, a standardized extract from the bark of the French maritime pine (Pinus maritima), is a very strong antioxidant to scavenge reactive oxygen and nitrogen species. Pycnogenol® is used in prevention and treatment of chronic diseases such as cardiovascular diseases, cancer, neurologic disorders and diabetes for its antioxidant properties. In this review, general information about diabetes, the role of oxidative stress and antioxidant usage on diabetes and the effects of an important herbal extract, Pycnogenol® in diabetes mellitus therapy will be discussed.

Key Words: Pycnogenols; proanthocyanidins; diabetes mellitus

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipit peroksidasyonunun birçok hastalığın patogenezinde rol aldığını göstermektedir. Kalp hastalıkları, Alzheimer gibi nörolojik hastalıklar, astım, diyabet, kanser ve yaşlanma dâhil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir.^{1,2}

Reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumundaki artış, antioksidan enzim düzeylerinde azalma ve/veya DNA onarım mekanizmalarındaki hatalar, oksidatif DNA hasarının artışına yol açmaktadır.^{3,4} Serbest radikallerin onarılamayan DNA atakları; yaşlanmaya, mutajenik, karsinojenik etkiye ve hücre ölümüne neden olabilmektedir.^{5,6}

Diabetes mellitus (diyabet); günümüz insanının yaşam koşullarından dolayı dünyada hızla yayılan, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip, insülin salgılanma yetersizliği ve hedef dokularda insülinin metabolik etkisine karşı gelişen direnç durumu ile karakterize, genetik kökenli ve çevresel etkenlere bağlı metabolik bir hastalıktır. Diyabet hastalarının doku ve organlarında biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir.⁷

Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabet hastalarının antioksidan özellikli maddelere daha çok gereksinim duyabileceği savunulmaktadır.^{8,9} Çeşitli epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerde sebze-meyvelerden zengin ve diğer bitkisel kaynaklı (çay ve şarap gibi) diyetle beslenmenin kanser ve birçok kronik hastalığa karşı koruyuculuk sağladığı iddia edilmektedir. Bitkisel kimyasal maddeler, radikal süpürücü özelliklerinin yanı sıra metal iyonlarını bağlama özellikleri, radikal oluşumunu önlemeleri ve antioksidan ve detoksifiye edici enzimler gibi bazı önemli proteinlerin düzeylerini artırmalarıyla antioksidan özellik gösterebilmektedir.¹

Piknogenol®, Fransa'nın güneybatı sahillerinde yetişen, Fransız sahil çamı Pinus pinaster (yaygın olarak bilinen adıyla Pinus maritima)'den elde edilen, diyet desteği olarak kullanılan ve Horphag Research tarafından üretilen standardize bir ekstre dir. Özellikle son yıllarda biyolojik akti-

vitesi nedeni ile oldukça ilgi çekmektedir. Piknogenol®'ün en önemli özelliği, bileşenlerinin temel kimyasal yapısına da dayanarak çok güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olmasıdır. Bu özelliği nedeni ile diyabet dâhil birçok kronik hastalığa karşı ekstre nin koruyucu ve tedavi edici olarak kullanımını söz konusudur.¹⁰

Bu çalışmada, oksidatif stres ve antioksidan kullanımının diyabetteki rolü ve önemli bir bitkisel ekstre olan Piknogenol®'ün diabetes mellitus tedavisine etkilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

■ DİABETES MELLİTUS

Diyabet; günümüz insanının yaşam koşullarından dolayı başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere dünya genelinde önemli sağlık sorunlarından biri olarak görülen, genetik kökenli ve çevresel etkenlere bağlı metabolik bir hastalıktır. İnsülin salgılanması ve/veya kronik hiperglisemiyle ilgili olarak insülin etkisinin eksikliği ve karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterizedir. Diyabetteki metabolik bozukluklar nedeni ile makro ve mikrovasküler fonksiyon bozuklukları başta olmak üzere doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler gibi birçok istenmeyen etkiyle karşılaşılabilir.¹¹ Günümüzde dünya nüfusunun %2,8'inde görülen bu hastalığın görülme oranının 2025 itibarıyla %5,4'e yükseleceği öngörülmektedir.⁷

Diyabetin patolojik karakteri vücuttaki hücrelerde glukoz kullanımının azalmasına, yağ depo alanlarından yağların taşınmasının artması sonucu anormal yağ metabolizmasının oluşmasına ve dokularda protein boşalmasına bağlıdır.⁷

Pankreasın Langerhans adacıklarında yer alan iki hücreden alfa hücreleri glukagon hormonunun, beta hücreleri ise insülin hormonunun sentezinde görevlidir. Her iki hormon da glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol almakta ve kandaki glukoz düzeylerini belli düzeyde tutmaktadır. Kan glukoz düzeylerinin azalması ve hipoglisemi, glukagon sentezini başlatan etmenlerdendir. Kan glukoz düzeylerinin artması ise insülin salınımı için bir sinyaldir. İnsülin metabolizmasındaki herhangi bir bozukluk sonucu diyabet görülmektedir.⁷

Üç tip diyabetten söz edilebilir:

1. Tip 1 Diyabet (İnsüline bağımlı diabetes mellitus): Pankreasın vücudun ihtiyacından daha az insülin salgılaması sonucunda görülen diyabet tipidir. Stres veya hastalık gibi durumlar, pankreastaki Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerine immün sistem hücrelerinin saldırmasına neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak pankreastaki insülin üretimi durmaktadır. Çocukluk veya ergenlik çağında aniden ortaya çıkan diyabet tipidir. Tedavisi için her gün insülin enjeksiyonunun yapılması gerekmektedir.

2. Tip 2 Diyabet (İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus): Pankreasın yeterli miktarda insülin üretmesine rağmen, hücrelerin insülini etkin şekilde kullanamaması sonucunda görülen diyabet tipidir. Bu durum "insülin direnci" olarak tanımlanmaktadır. Diyabet hastalarının %90'ı Tip 2 diyabettir. Yaş, obezite ve düzensiz hayat önemli risk faktörlerindedir.

3. Gestasyonel Diyabet: Gebelik sırasında oluşan glukoz intoleransı sonucu görülen diyabet tipidir. Prenatal mortalite ve morbiditeye yol açabileceğinden dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir.⁷

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar da üç grupta incelenebilir.

1. Endojen insülin yararlanımını artıran ilaçlar: Sülfonilüreler (glibenklamid), glinidler, insülin analogları, glukagon benzeri peptit 1 [glucagon-like peptide-1 (GLP-1)] agonistleri ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-IV) inhibitörleri.

2. İnsülinin hassasiyetini artıran ilaçlar: Peroksizom proliferasyon ile aktive edilen reseptör gama (PPAR-γ) agonistleri olan tiazolidindionlar ve biguanid metformin.

3. Alfa-glukozidaz inhibitörleri: Polisakkaritlerin sindirimini ve biyoyararlanımını azaltan akarboz gibi ilaçlar.^{12,13}

OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDANLAR

ROT, normal metabolik olaylar sırasında üretilmektedir. Başta mitokondriyal enerji taşınması olmak üzere ksenobiyotik metabolizması, fagositik

aktivasyon, çeşitli sentez ve degradasyon sonucunda oluşmaktadır.^{3,4} ROT tarafından oluşturulan oksidatif hasarın lipitlerinin, proteinleri ve nükleik asitleri etkileyerek kanser, diyabet, nörodejeneratif (Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi) ve kardiyovasküler pek çok hastalığa neden olabildiği son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{1,2}

ROT oluşumundaki artış, antioksidan enzim düzeylerinde azalma ve/veya DNA onarım mekanizmalarındaki hatalar, oksidatif DNA hasarının artışına yol açmaktadır. Oksidatif DNA hasarının artışına bağlı olarak DNA'da tek ve çift sarmal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları, deoksiriboz hasarı meydana gelebilmekte veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanmalar olabilmektedir.^{3,4} DNA'da oluşan hasarlar genel olarak DNA onarım döngüleriyle onarılmaktadır. Ancak, bazı durumlarda bu onarım gerçekleşemez. ROT, DNA onarım enzimleri ve DNA polimerazlar gibi proteinleri hedef alarak doğrudan veya dolaylı yoldan lipid peroksidasyona neden olup, protein hasarına yol açabilmektedir.¹⁴

Serbest radikallerin istenmeyen etkilerini tersine çevirebilen antioksidanlar farklı sınıflandırmalara girebilir: Bunlar: (1) Serbest radikalleri indirgeyen enzimler, (2) Serbest radikallerin üretimini kontrol eden metallere bağlanan transferrin gibi proteinler, (3) C ve E vitamini gibi radikal süpürücü etki gösteren antioksidan vitaminler.¹⁵ Oksidatif strese karşı en önemli hücrel savunma sistemi C ve E vitaminleri gibi antioksidan vitaminler ve artmış redükte glutatyon (GSH) ve azalmış glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeylerinden oluşmaktadır.¹⁶

DİABET, OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDANLAR

Diyabette oksidatif stresin oluşumunda birçok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler içerisinde en önemli olanı glukoz oksidasyonu sonucu serbest radikal oluşumdur. Diyabette gözlenen hiperglisemi, glukozun otooksidasyonu sonucu serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır.¹⁷ Diğer faktörler ise hücrel indirgenme/yükseltgenme olaylarında dengesizlik ve antioksidan savunma sis-

teminde hücrel antioksidan düzeyleri ve serbest radikalleri yok eden enzim aktivitesinde azalma gibi bozukluklardır. Bununla birlikte, ferritin ve homosistein gibi bazı pro-oksidan düzeylerinin diyabette arttığına dair bulgular bulunmaktadır. Bir diğer önemli faktör ise ileri glikasyon son ürünleri [advanced glycation end products (AGEs)]'nin hücre içinde bulunan özel AGE reseptörleriyle (RAGE) etkileşmesidir. AGE düzeyleri hiperglisemi oluştuğu durumlarda artış göstermektedir.¹⁵

Bütün diyabet tiplerinde oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.¹⁶ Diyabette karşılaşılan oksidatif stresin oluşumunda; ROT üretiminde artış ve/veya endojen antioksidanların bozulmuş aktivitesinin ayrı ayrı veya birlikte rol oynadığı bilinmektedir.¹⁸

Genel olarak koroner arter hastalığı, ateroskleroz ve iskemik doku hasarı gibi diyabete bağlı görülen hastalıkların oksidan aktivitenin bozulması ya da artmasıyla görülen makro ve mikroanjyopati sonucu ortaya çıktığı iddia edilmektedir.^{17,19}

Bir pediatri çalışmasında, azalmış glisemik kontrole bağlı olarak antioksidan enzim aktivitesinin azaldığı saptanmıştır.²⁰ Bir başka çalışmada ise diyabetik hastaların tükürük ve kanlarında oksidatif stresin var olduğu ve toplam antioksidan kapasitenin arttığı gösterilmiştir.²¹

Yapılan bir çalışmada, Tip 1 diyabet hastası olan grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bu grupta plazma toplam antioksidan kapasitesinin %16 oranında daha az olduğu saptanmıştır.²² Tip 2 diyabet hastalarında da serum antioksidan düzeyleriyle birlikte, antioksidan özellikte olan tokoferolün serum düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir.²³ Sıçanlarda streptozotosin (STZ) ile oluşturulan diyabet modelinde, sıçanların böbreklerinde süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) gibi antioksidan enzimlerin azalmış aktiviteyle karşılaştırılmıştır.²⁴ Bununla birlikte diyabet hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, antioksidan dengenin bozulmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{25,26}

Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabet hastalarının antioksidan-

lara daha çok ihtiyaç duyabileceği savunulmaktadır.^{8,9}

Günümüzde sentetik antioksidanların yerine doğal antioksidanların kullanılmasına olan ilgi giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda birçok bitkinin yapısında antioksidan etkili bileşiklerin varlığı ve yüksek miktarda antioksidan özellikli fitokimyasal içeren bitkilerin tüketiminin diyabet gibi oksidatif stresin neden olduğu birçok hastalığa karşı koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.^{27,28} Bazı sinnamik asit türevleri, kumarinler, diterpenler, flavonoidler, lignanlar, monoterenler, fenilpropanoidler, tanenler ve triterpenler gibi birçok fitokimyasalın antioksidan etkilerinin bulunduğu bilinmektedir.²⁹ Vessal ve ark., STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda bitkisel bir fenolik bileşik olan kersetinin antidiyabetik etkisinin bulunduğunu göstermiştir.³⁰ Benzer şekilde, üzüm çekirdeğinden elde edilen prosiyanidinlerin, bitkilerde yaygın olarak bulunan bir fenolik bileşik olan rutin, kırmızı şarapta da yer alan resveratrolün ve zerdeçalın yapısında bulunan kurkuminin sıçanlarda oluşturulan deneysel diyabet modelinde antidiyabetik etkilerinin bulunduğu iddia edilmiştir.³¹⁻³⁴

PIKNOGENOL®'ÜN DİYABETTEKİ ROLÜ

Piknogenol® günümüzde besinsel bir takviye olarak kabul görmekte ve birçok fizyolojik hastalığın tedavisinde kullanılan, güçlü antioksidan özellikli bir fitokimyasal olarak değerlendirilmektedir.¹⁰

Piknogenol® aktivitesinin moleküler temeli çok çeşitli olmakla birlikte, esas etki mekanizması reaktif oksijen ve nitrojen türlerini yakalama etkinliğine dayandırılmaktadır.^{35,36} Piknogenol®'ün etkileri çok çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarda araştırılmıştır.^{36,37} Radikal süpürücü aktivitesine ilaveten Piknogenol®, nükleer faktör κB (NF-κB) bağımlı gen ekspresyonunun inhibisyonuna ve çeşitli enzimlerin aktivitelevlerinin azalmasına neden olmaktadır.³⁶

Kardiyovasküler sistem hastalıkları olan bireylerde Piknogenol® takviyesi platelet agregasyonunu azaltmaktadır.³⁸ Deneysel olarak inflamatuvar barsak hastalıkları olan hayvanlarda Pinus maritima kabuklarından elde edilen ekstrenin antiin-

flamatuar etkisi görülmüştür.³⁹ Astım hastalarında Pknogenol® takviyesi sonrasında idrar ve serum lökotrien konsantrasyonlarında azalma olduğu belirlenmiştir. Bunların dışında oksidatif stresin neden olduğu bazı dermatolojik hastalıklarda, osteoartritte, hiperaktivitede ve erektil bozukluklarda Pknogenol®'ün etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Tip 2 diyabetli hastalara uygulanan Pknogenol® desteğinin glukoz düzeylerini düşürdüğü ve endotelial işlevleri düzenlediği iddia edilmiştir.¹⁰

Tip 2 diyabetli 77 hastayla yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 12 gün süreyle 100 mg Pknogenol® uygulamasının plazma glukoz düzeylerini plaseboyla kıyaslandığında önemli derecede azalttığı saptanmıştır.⁴⁰ Maritim ve ark., STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda Pknogenol® uygulamasının kan glukoz düzeylerini önemli derecede azalttığını ve artmış KAT aktivitesinin normal düzeylere yaklaştığını göstermişlerdir.⁴¹ STZ ile diyabet oluşturulan sıçan grubunda yapılan bir başka çalışmada da 10 mg/kg dozda Pknogenol® uygulamasının artan kan glukoz, glukozillenmiş hemoglobin (HbA1c), tiobarbitürik reaktif bileşikler [Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)], tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlölin (IL)-1 beta düzeylerini azalttığı ve azalan GSH düzeyleri ile glutatyon-s-transferaz (GST) ve KAT'nin enzim aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir. Histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemede de Pknogenol®'ün iyileştirici etkisinin bulunduğu belirtilmiştir.⁴²

Yüksek yağlı diyet ve STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda 10 mg/kg dozda Pknogenol®'ün etkisinin değerlendirildiği çalışmada, diyabetin neden olduğu HbA1c düzeylerindeki artışın ve hepatik glikojen düzeylerindeki azalmanın Pknogenol® uygulamasıyla tersine çevrildiği bulunmuştur. Bununla birlikte, Pknogenol® uygulamasının; sıçanların TBARS, malondialdehit (MDA), protein karbonil ve GSH düzeyleri ile GST, KAT, SOD, GSH-Px ve glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzim aktivitelerinde görülen değişiklikleri de iyileştirdiği gösterilmiştir.⁴³

Kardiyovasküler hastalık nedeni ile yüksek morbidite ve mortalite riski altında bulunan Tip 2

diyabet hastalarıyla yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada Pknogenol® uygulamasının etkisi değerlendirilmiştir. Hastaların diyabet tedavisi almasının yanı sıra hipertansiyon kontrolü amacıyla anjiyotensin dönüştürücü enzim [angiotensin converting enzyme (ACE)] inhibitörleri kullandığı da belirtilmiştir. Bu hastalara 12 hafta süresince rastgele 125 mg Pknogenol® veya plasebo uygulaması yapılmıştır. Pknogenol® uygulamasının ACE inhibitörleriyle benzer tansiyon sağladığı, artan HbA1c, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve idrar albumin düzeylerini azalttığı, plazma glukoz düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir.⁴⁴

Diyabetik mikroanjyopati sonucu oldukça zor iyileşme gösteren alt ekstremitte ülserleri gözlenebilmektedir. Belcaro ve ark. Pknogenol®'ün oral ve topikal kullanımda diyabetik ülserlere olan etkisini değerlendirmişlerdir. Oral ve topikal Pknogenol®'ün birlikte kullanıldığı grupta iyileşme oranı %89 bulunur iken, oral Pknogenol® kullanımı %85 ve topikal Pknogenol® kullanım da %84 oranında iyileşme sağlamıştır. Kontrol grubunda kullanılan ilaç ise ülserlerde %61 oranında iyileşme sağlamıştır. Bu sonuçlar Pknogenol®'ün diyabetin neden olduğu yaralarda kullanılabilceğini ortaya koymuştur.⁴⁵ Aynı çalışma grubunun yaptığı bir başka araştırmada da oral Pknogenol® kullanılan diyabetik ülserli hastalarda Pknogenol®'ün istenmeyen etkileri önleyebileceği iddia edilmiştir.⁴⁶

Diyabet hastalarında görme kaybıyla sonuçlanabilen retinopati oluşumunda Pknogenol®'ün koruyucu olarak kullanılabilceği 1169 hastayla yapılan çok merkezli bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda Pknogenol®'ün en az kalsiyum dobesilat kadar etkin olabileceği ve etkisini kapiller geçirgenliği artırarak ve retinadaki kaçakları azaltarak gösterebileceği iddia edilmiştir.⁴⁷

SONUÇ

Günümüzde öncelikle kronik hastalıklardan korunma ve tedavi yöntemlerinin yetersiz kalması ya da kullanılan ilaçların istenmeyen etkilere yol açması, sentetik maddelerden çok bitkisel kaynaklı etken maddelerle tedaviye eğilimi artırmaktadır.

Bu amaçla, genellikle antioksidan özellikleri nedeni ile fenolik yapıdaki bitkisel kaynaklı bileşiklerin kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Son yıllarda önemli bir sağlık sorunu olan diyabetin patogeneğinde oksidatif stresin varlığı bilinmektedir. Oksidatif strese karşı korunmada doğal antioksidanların önemli yararlarının gösterilmesi, diyabetin önlenmesi ve tedavisinde bitkisel antioksidan özellikli maddelerin kullanılabilmesine dair düşüncelerin doğmasına neden olmaktadır. Güçlü antioksidan özelliği bulunduğu bilinen

bitkisel bir ekstre olan Piknogenol®'ün de diyabetteki yararlı etkileri olabileceği iddia edilse de ekstreinin diyabet hastalığındaki rolü ve etki mekanizmasının aydınlatılması için ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Tüm yazarlar eşit katkıda bulunmuşlardır.

KAYNAKLAR

- Lima CF, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. Phenolic compounds protect HepG2 cells from oxidative damage: relevance of glutathione levels. *Life Sci* 2006;79(21):2056-68.
- Rao YK, Geethangili M, Fang SH, Tzeng YM. Antioxidant and cytotoxic activities of naturally occurring phenolic and related compounds: a comparative study. *Food Chem Toxicol* 2007;45(9):1770-6.
- Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003;17(10):1195-214.
- Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays* 2004;26(5):533-42.
- Dizdaroglu M. Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Biol Med* 1991;10(3-4):225-42.
- Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med* 2002;32(11):1102-15.
- Shukla A, Bukhariya V, Mehta J, Bajaj J, Charde R, Charde M, et al. Herbal remedies for diabetes: an overview. *Int J Biomed Adv Res* 2011;2(1):57-68.
- Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49(3):481-93.
- Longenstroer P, Pieper GM. Regulation of spontaneous EDRF release in diabetic rat aorta by oxygen free radical. *Am J Physiol* 1992;263(1 Pt 2):H257-65.
- D'Andrea G. Pycnogenol: a blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia* 2010;81(7):724-36.
- Duckworth WC. Hyperglycemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3(5):383-91.
- Chehade JM, Mooradian AD. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2000;60(1):95-113.
- Sheehan MT. Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. *Clin Med Res* 2003;1(3):189-200.
- Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J* 1996;313(Pt 1):17-29.
- Penckofer S, Schwertz D, Florczak K. Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and prooxidants. *J Cardiovasc Nurs* 2002;16(2):68-85.
- Naziroğlu M, Butterworth PJ. Protective effects of moderate exercise with dietary vitamin C and E on blood antioxidative defense mechanism in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Can J Appl Physiol* 2005;30(2):172-85.
- Wolff SP, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J* 1987;245(1):243-50.
- Thompson K, Godin DV. Micronutrients and antioxidants in the progression of diabetes. *Nutr Res* 1995;15(9):1377-410.
- Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988;318(20):1315-21.
- Asayama K, Uchida N, Nakane T, Hayashibe H, Dobashi K, Amemiya S, et al. Antioxidants in the serum of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med* 1993;15(6):597-602.
- Astaneie F, Afshari M, Mojtahedi A, Mostafalou S, Zamani MJ, Larijani B, et al. Total antioxidant capacity and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in blood and saliva of insulin-dependent diabetic patients. *Arch Med Res* 2005;36(4):376-81.
- Vessby J, Basu S, Mohsen R, Berne C, Vessby B. Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus. *J Intern Med* 2002;251(1):69-76.
- Reunanen A, Knekt P, Aaran RK, Aromaa A. Serum antioxidants and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(2):89-93.
- Kedziora-Kornatowska KZ, Luciak M, Paszkowski J. Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in the diabetic kidney: effect of treatment with angiotensin convertingase inhibitors. *IUBMB Life* 2000;49(4):303-7.
- Feillet C, Roche B, Tauveron I, Bayle D, Rock E, Borel P, et al. Susceptibility to oxidation and physicochemical properties of LDL in insulin-dependent diabetics. *Atherosclerosis* 1998;136(2):405-7.
- Willems D, Dorchy H, Dufresne D. Serum antioxidant status and oxidized LDL in well-controlled young type 1 diabetic patients with and without subclinical complications. *Atherosclerosis* 1998;137 Suppl:S61-4.
- Chanwitheesuk A, Teerawutgulrag A, Rakariyatham N. Screening of antioxidant activity and antioxidant compounds of some edible plants of Thailand. *Food Chem* 2005;92(3):491-7.
- Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother* 2005;59(7):365-73.

29. Larkins N, Wynn S. Pharmacognosy: phyto-medicines and their mechanisms. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34(1):291-327.
30. Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2003;135C(3):357-64.
31. Pinent M, Blay M, Bladé M, Salvadó M, Arola L, Ardévol A. Grape seed-derived procyanidins have an antihyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines. *Endocrinology* 2004;145(11):4985-90.
32. Kamalakkannan N, Prince PS. Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98(1):97-103.
33. Su HC, Hung LM, Chen JK. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290(6):E1339-46.
34. Suryanarayana P, Saraswat M, Mrudula T, Krishna TP, Krishnaswamy K, Reddy GB. Curcumin and turmeric delay streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(6):2092-9.
35. Nelson AB, Lau BH, Ide N, Rong Y. Pycnogenol inhibits macrophage oxidative burst, lipoprotein oxidation, and hydroxyl radical-induced DNA damage. *Drug Dev Ind Pharm* 1998;24(2):139-44.
36. Packer L, Rimbach G, Virgili F. Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, pycnogenol. *Free Radic Biol Med* 1999;27(5-6):704-24.
37. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40(4):158-68.
38. Wang S, Tan D, Zhao Y, Gao G, Gao X, Hu L. The effect of Pycnogenol® on the microcirculation, platelet function and ischemic myocardium in patients with coronary artery diseases. *Eur Bull Drug Res* 1999;7(2):19-25.
39. Mochizuki M, Hasegawa N. Therapeutic efficacy of pycnogenol in experimental inflammatory bowel diseases. *Phytother Res* 2004;18(12):1027-8.
40. Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, Würthwein G, Rohdewald P. Antidiabetic effect of Pycnogenol French maritime pine bark extract in patients with diabetes type II. *Life Sci* 2004;75(21):2505-13.
41. Maritim A, Dene BA, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Effects of pycnogenol treatment on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2003;17(3):193-9.
42. Parveen K, Ishrat T, Malik S, Kausar MA, Siddiqui WA. Modulatory effects of Pycnogenol in a rat model of insulin-dependent diabetes mellitus: biochemical, histological, and immunohistochemical evidences. *Protoplasma* 2013;250(1):347-60.
43. Parveen K, Khan MR, Mujeeb M, Siddiqui WA. Protective effects of Pycnogenol on hyperglycemia-induced oxidative damage in the liver of type 2 diabetic rats. *Chem Biol Interact* 2010;186(2):219-27.
44. Zibadi S, Rohdewald PJ, Park D, Watson RR. Reduction of cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes by Pycnogenol supplementation. *Nutr Res* 2008;28(5):315-20.
45. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, Ledda A, Di Renzo A, Stuard S, et al. Diabetic ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with pycnogenol. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12(3):318-23.
46. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, Pellegri L, Ledda A, Vinciguerra G, et al. Improvement of diabetic microangiopathy with pycnogenol: a prospective, controlled study. *Angiology* 2006;57(4):431-6.
47. Schönlau F, Rohdewald P. Pycnogenol for diabetic retinopathy. A review. *Int Ophthalmol* 2001;24(3):161-71.