

## Miejsce wyciągu z morwy białej we współczesnej farmakoterapii cukrzycy typu II – praca poglądowa

### *The place of Morus alba in the contemporary pharmacotherapy for type II diabetes – review*

**Aleksandra Gnalicka, Anna Jablecka**

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

Cukrzyca typu II uważana jest za epidemię XXI wieku. Szacuje się, że w Polsce na cukrzycę choruje ponad 3 mln osób, z czego około 25% stanowią pacjenci nieświadomi swojej choroby. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego najistotniejsze znaczenie w terapii cukrzycy ma obniżenie glikemii, z uwzględnieniem mechanizmów patogenetycznych choroby – insulinooporności i upośledzenia wydzielania insuliny. We współczesnym świecie rośnie moda na stosowanie roślinnych środków leczniczych, które nie są częścią standardów terapii, ale wciąż znajdują zastosowanie jako uzupełnienie leczenia i terapia wspomagająca w początkowych stadiach rozwoju choroby. Wyciąg z morwy białej stanowi obiecującą perspektywę terapii wspomagającej kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu II dzięki jej pleiotropowemu działaniu. Zbyt mała liczba badań przeprowadzonych na ludziach uniemożliwia jednak ostateczną ocenę skuteczności terapii. Istnieje w szczególności potrzeba przeprowadzenia badań wskazujących jednoznacznie zalecaną dawkę oraz badań potwierdzających długotrwałą poprawę parametrów glikemii u pacjentów z cukrzycą typu II. (*Farm Współ 2013; 6: 196-201*)

*Słowa kluczowe: morwa biała, Morus alba, cukrzyca*

#### Summary

Diabetes is considered an epidemic of 21st century. In Polish population more than 3 million people have diabetes of which about 25% are unaware of the disease. According to the Polish Diabetes Association Guidelines the most important in the diabetes therapy is blood glucose levels lowering, taking into consideration pathogenetic mechanisms of the disease – insulin resistance and impaired insulin secretion. There is a genuine interest now being taken in phytotherapy and medicinal plants throughout the world. Herbal drugs are not the part of the treatment guidelines but they apply as an adjunctive therapy in the disease's early stages. Mulberry extract, due to its pleiotropic effects, is a promising prospect in supporting glycemic control in type II diabetic patients. Small number of studies conducted on humans does not allow to assess the final treatment efficacy. In particular, there is a need for the dose-ranging and long-term studies of glycemic control efficacy. (*Farm Współ 2013; 6: 196-201*)

*Keywords: mulberry, Morus alba, diabetes*

#### Cukrzyca typu II – plaga, epidemiologia

Cukrzyca typu II uważana jest za epidemię XXI wieku. W dniu 20 grudnia 2006 r. Zgromadzenie Ogólne Narodów Zjednoczonych rezolucją nr 61/225 uznało ją za jedną z 10 najważniejszych chorób prze-

wlekłych na świecie, stanowiącą poważny problem dla zarówno samych chorych jak i dla całych społeczeństw [1].

Dane epidemiologiczne opublikowane przez Międzynarodową Federację ds. Cukrzycy wskazują,

że około 371 mln ludzi na całym świecie choruje na cukrzycę [2]. Raport FEND (Federation of European Nurses In Diabetes) ocenia rozpowszechnienie cukrzycy w Europie na 8,1% populacji w wieku 20 do 79 lat, co oznacza, że około 53 milionów Europejczyków choruje na cukrzycę. Prognoza medyczna przewiduje, że do 2030 roku liczba chorych osiągnie 64 miliony [3].

Szacuje się, że w Polsce obecnie na cukrzycę choruje ponad 3 mln osób, z czego najprawdopodobniej około 25% stanowią pacjenci nieświadomi swojej choroby. Rozpowszechnienie cukrzycy w populacji dorosłych (wiek 20-79 lat) wynosi około 10,6%. Prognozuje się, iż w przeciągu najbliższych 20 lat w Polsce procent ten wzrośnie do 12,2% [3].

### Etiologia cukrzycy

Etiologia i patofizjologia cukrzycy typu II związane są z interakcją pomiędzy czynnikami genetycznymi (upośledzone wydzielanie insuliny) i czynnikami środowiskowymi (otyłość, brak aktywności fizycznej prowadzące do wzrostu oporności tkanek na insulinę) [4].

### Obowiązujące standardy terapii

Obecnie obowiązujące zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u pacjentów chorych na cukrzycę zostały opublikowane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w 2013 roku. Zgodnie z treścią zaleceń: „Obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu II (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych). Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu II, czyli insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny. Leczenie cukrzycy typu II musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia” [5].

### Pochodne biguanidów - metformina

Pierwszym etapem terapii hipoglikemizującej jest zmiana trybu życia prowadząca do redukcji masy ciała. W tym celu należy wprowadzić odpowiednią dietę o zmniejszonej kaloryczności oraz zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 minut dziennie. Na tym etapie stosowana jest monoterapia przy użyciu metforminy lub, u pacjentów z prawidłową masą ciała i z zachowaną funkcją komórek beta – pochodnej sulfonylomocznika [5].

Metformina jest lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy typu II, szczególnie u pacjentów otyłych. Jest ona syntetyczną pochodną biguanidów - substancji wyizolowanych z rutwicy lekarskiej - rośliny od wieków stosowanej w medycynie naturalnej w leczeniu objawów cukrzycy. Leki te wprowadzono do leczenia cukrzycy w latach 50. XX wieku. Początkowo stosowane były trzy preparaty: Fenformina, Buformina i Metformina, jednakże ze względu na poważne działania niepożądane dwie pierwsze zostały wycofane [6].

Metformina ma trzy podstawowe mechanizmy działania:

- zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyty glukozy i jej zużycie,
- opóźnia absorpcję glukozy w jelicie [7].

Bardzo poważnym, choć bardzo rzadko występującym, działaniem niepożądanym metforminy jest kwasica ketonowa, diagnozowana głównie u pacjentów z niewydolnością nerek, u których lek jest z tego powodu przeciwwskazany. W trakcie jego stosowania należy dążyć do eliminacji innych czynników ryzyka sprzyjających kwasicy mleczanowej, do których należą: źle kontrolowana glikemia, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadużywanie alkoholu, niewydolność wątroby i inne stany związane z niedotlenieniem. Należy również szczególnie monitorować pacjentów w podeszłym wieku ze względu na obniżającą się wraz z wiekiem czynność nerek [7].

Do bardzo częstych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem metforminy należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, które w większości przypadków przemijają samoistnie w trakcie terapii [7]. U niektórych pacjentów mogą jednak być przyczyną nietolerancji leczenia.

### Pochodne sulfonylomocznika – glimepiryd

Pochodne sulfonylomocznika są lekami najczęściej stosowanymi w terapii cukrzycy typu II, szczególnie u pacjentów z prawidłową masą ciała [5].

Główny mechanizm działania glimepirydu, jak i innych pochodnych sulfonylomocznika, opiera się na stymulacji wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$ . Glimepiryd ponadto zwiększa wrażliwość tkanek na

insulinę oraz zapobiega nadmiernemu wychwytowi tego hormonu przez wątrobę.

Glimepiryd, ze względu na rzadsze występowanie działań niepożądanych jest często stosowany w przypadku nietolerancji metforminy, jak również w terapii skojarzonej z metforminą [8].

### Leki inkretynowe

Gdy monoterapia nie przynosiżą pożądanego rezultatu, stosuje się terapię skojarzoną metforminą z pochodną sulfonylomocznika lub lekiem inkretynowym - inhibitorem dipeptydylo-peptydazy 4 (DPP-4), np. sitagliptyną, lub agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), np. eksenatydem [5].

### Inhibitory DPP-4

Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego produktu leczniczego może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn [9]. Inhibitory DPP-4 nie wykazują istotnych działań niepożądanych [5], choć w niektórych badaniach stwierdzono zwiększone ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych oraz zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych [9,10].

### Agoniści receptora GLP-1

Agoniści receptora GLP-1 aktywują receptor GLP-1, przez co wzmacniają glukozozależne wydzielanie insuliny w komórkach beta trzustki. Badania wskazują na dużą skuteczność tej grupy leków w kontroli glikemii. Ich wadą jest konieczność podawania dożylnego lub domięśniowego. Brak jest postaci doustnej substancji [11].

### Inhibitory $\alpha$ -glukozydazy

Kolejną opcją drugiego etapu leczenia cukrzycy typu II jest terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), leki inkretynowe.

Akarboza to pseudopolisacharyd złożony z maltozy i pseudomaltozy, którą otrzymuje się z drobnoustrojów z rodziny Actinoplanes. Jej działanie związane jest z hamowaniem enzymów jelitowych biorących udział w procesie trawienia węglowodanów. Prowadzi to do opóźnienia trawienia węglowodanów, dzięki czemu dochodzi do wolniejszego uwalniania się glukozy z posiłków i wolniejszego przyrostu glikemii poposiłkowej [12].

### Insulinoterapia

W etapie trzecim, gdy doustne leki hipoglikemizujące nie przynoszążą pożądanego rezultatu, pacjent rozpoczyna terapię insuliną, w połączeniu z metforminą [5].

### Alternatywne metody terapii

We współczesnym świecie obserwuje się rosnące zainteresowanie naturalnymi środkami leczniczymi, których zastosowanie w poszczególnych jednostkach chorobowych opiera się na wielowiekowej tradycji.

Obecnie leki roślinne nie są częścią standardów terapii w jednostkach chorobowych ze względu na istnienie środków farmaceutycznych o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie, jednak wciąż znajdują one zastosowanie jako uzupełnienie leczenia i terapia wspomagająca w początkowych stadiach rozwoju choroby.

Przez wieki w leczeniu objawów cukrzycy stosowano wyciągi roślinne. Dotychczas poznano około 200 różnych substancji pochodzenia roślinnego obniżających poziom cukru we krwi, wykrytych w 88 gatunkach roślin stosowanych tradycyjnie w medycynie ludowej [13,14].

W fitoterapii cukrzycy można stosować: rutwicę lekarską (*Galega officinalis* L.), fasolę zwyczajną (*Phaseolus vulgaris* L.), kozieradkę pospolitą (*Trigonella foenum-graecum* L.), lucernę siewną (*Medicago sativa* L.), morwę białą (*Morus alba* L.), imbir lekarski (*Zingiber officinale* Rosc.), kukurydzę zwyczajną (*Zea mays* L.) [15].

Spośród tych roślin na szczególną uwagę zasługuje morwa biała obecna jako główny składnik suplementów diety stosowanych w łagodzeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Morwa biała od wieków używana była w tradycyjnym chińskim ziołolecznictwie, a zakres jej wskazań obejmował szerokie spektrum dolegliwości od kaszlu po zapalenie oskrzeli, padaczkę i gorączkę [16].

Skuteczność hipoglikemiczna ekstraktu z liści morwy białej została szeroko oceniona na modelu zwierzęcym – u szczurów i myszy z doświadczalnie wywołaną cukrzycą (poprzez podanie streptozotocyny). W licznych badaniach oceniano wpływ ekstraktu na poposiłkowy wzrost glukozy we krwi [17-23], poziom insuliny we krwi [24], poziom hemoglobiny glikowanej [18], wskaźnik HOMA-IR (współczynnik insulinooporności oznaczający stosunek poziomu insuliny we krwi do poziomu glukozy), jak i średnicę

wysepek trzustkowych [25,26]. Badania na zwierzętach wykazały skuteczność wyciągu z morwy białej w obniżaniu poziomu glukozy we krwi, ponadto stwierdzono wzrost wydzielania insuliny do krwi. Efekt ten prawdopodobnie związany był z oddziaływaniem wyciągu z morwy białej na komórki beta wysepek trzustkowych [24]. Mohammadi i Naik [26,27] w swoich badaniach wykazali, że u szczurów z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą, u których zastosowano wyciąg z morwy białej, doszło do wzrostu masy i średnicy wysepek trzustkowych w porównaniu z kontrolą. Wyniki tych badań wskazują na zdolności wyciągu do regeneracji komórek beta i przywrócenia ich aktywności sekrecyjnej.

Obiecujące wyniki badań na zwierzętach pociągnęły za sobą konieczność potwierdzenia efektu hipoglikemizującego wyciągu z morwy białej u pacjentów z cukrzycą typu II.

Andallu i wsp. [27] w swoim badaniu skupili się przede wszystkim na wpływie ekstraktu z morwy białej na profil lipidowy pacjentów z cukrzycą typu II. 24 pacjentów zostało podzielonych na dwie grupy – pierwsza przyjmowała wyciąg z morwy białej, druga stosowała glibenklamid – lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika II generacji przez 30 dni. U pacjentów stosujących wyciąg z morwy białej osiągnięto poprawę kontroli glikemii (istotne obniżenie poziomu glukozy we krwi na czczo), ponadto osiągnięto istotne statystycznie obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego (12%,  $p < 0,01$ ), triglicerydów (16%,  $p < 0,01$ ), LDL (23%,  $p < 0,01$ ), VLDL (17%,  $p < 0,01$ ) przy wzroście poziomu cholesterolu HDL (18%,  $p < 0,01$ ). Dodatkowo wykazano zmniejszenie stężenia nadtlenków w osoczu (25%,  $p < 0,01$ ) i w moczu (55%,  $p < 0,01$ ), co wskazuje na działanie antyoksydacyjne wyciągu z morwy białej.

Murata i wsp. [28] zbadali działanie hipoglikemizujące wyciągu z morwy białej w połączeniu z propolisem na pacjentów z cukrzycą typu II. Dwanaścioru pacjentów, u których standardowa terapia lekami hipoglikemizującymi jako dodatek do diety nie zapewniła właściwej kontroli glikemii podawano mieszaninę ekstraktu z morwy białej z wyciągiem z propolisu 3 razy dziennie przez 30 dni. U pacjentów osiągnięto istotne obniżenie poziomu glukozy we krwi (średnio o 73 mg/dl,  $p < 0,01$ ) oraz hemoglobiny glikowanej o 0,8% ( $p < 0,01$ ), a jak dowodzą wyniki największego w historii badania klinicznego dotyczącego cukrzycy (United Kingdom Prospective Diabetes Study) obniżenie poziomu hemoglobiny glikowanej o 1% wiąże się z obniżeniem ryzyka wszystkich komplikacji choroby o 21%.

Mudra i wsp. [29] badali skuteczność wyciągu z morwy białej u pacjentów z cukrzycą typu II w porównaniu z osobami zdrowymi, w obniżaniu poziomu glukozy we krwi po próbie obciążeniowej z sacharozą. Badanie przeprowadzono dwukrotnie: w pierwszym etapie uczestnikom badania podano losowo 1 g wyciągu z morwy białej lub placebo i 75 g sacharozy rozpuszczonej w gorącej wodzie. Po tygodniu powtórzono badanie podając pacjentom drugą substancję. Przez 8 godzin przeprowadzano co godzinę wodorowy test oddechow. Poziom glukozy we krwi był badany w 2 godzinie po podaniu, a u pacjentów z cukrzycą typu II dodatkowo w 3 i 4 godzinie. W porównaniu z placebo, podawanie wyciągu z morwy białej dało istotne statystycznie obniżenie poziomu glikozy we krwi w 2 godzinie po podaniu sacharozy. Różnica pomiędzy grupami była widoczna w obu etapach badania. Ponadto wyniki wodorowego testu oddechowego wskazało na poprawę wchłaniania sacharozy w obu grupach pacjentów.

Kimura i wsp. [30] przeprowadzili badania na zdrowych ochotnikach, którzy otrzymali odpowiednio: 0, 0,4, 0,8 i 1,2 g sproszkowanych liści morwy białej wzbogaconej o 1,5-dideoksy-1,5-imino-D-sorbitolu (DNJ) – substancji odpowiedzialnej za regulację metabolizmu węglowodanów przez morwę białą, po czym podano im 50 g sacharozy. Po 30-180 minutach od podania zbadano poziom glukozy i insuliny we krwi. Wykazano, że 0,8 i 1,2 g wzbogaconego proszku istotnie zmniejszało poziom glukozy we krwi oraz hamowało popoślirkowe wydzielanie insuliny.

W 2012 roku opublikowane zostało badanie Kim i wsp. [31], w którym 94 pacjentom z nietolerancją glukozy lub łagodną cukrzycą typu II zostało przydzielonych losowo do grupy kontrolnej, otrzymującej placebo lub grupy terapeutycznej, otrzymującej mieszaninę korzenia żeńszenia, wodnego ekstraktu z morwy białej i wodnego ekstraktu z liści banana w proporcji 1:1:1. Celem badania było określenie wpływu mieszaniny na markery stanu zapalnego. Badanie wykazało istotne obniżenie poziomu markerów stanu zapalnego - ICAM-1 (cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1), VCAM-a (cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna) i ox-LDL (utlenione LDL). W badaniu nie wykazano poprawy w zakresie glikemii (glukoza na czczo, insulina na czczo, HOMA-IR).

## Wnioski

Liczne badania wykazały skuteczność ekstraktu z morwy białej w obniżaniu poziomu glukozy we krwi

i poprawie kontroli glikemii u zwierząt. Ekstrakt liści z morwy białej działa regulująco na metabolizm węglowodanów [32] głównie dzięki zawartości alkaloidu 1,5-dideoksy-1,5-imino-D-sorbitolu (DNJ), który jest silnym inhibitorem  $\alpha$ -glukozydazy i słabym  $\alpha$ -amylazy – enzymów odpowiedzialnych za rozkład skrobi [30,33-35]. Ponadto, liście morwy białej zawierają dużą ilość kwercetyny, która również obniża poziom glukozy we krwi [36].

Badania z minionych lat wskazują, że poza oddziaływaniem na metabolizm glukozy, wyciąg z morwy białej skutecznie reguluje również poziom insuliny we krwi [37]. Badania na modelach komórkowych i zwierzęcych wykazały istotną poprawę insulinowrażliwości [23,38], co szczególnie było widoczne w badaniu na myszach, którym przez 8 tygodni podawano wyciąg z morwy białej [38]. Ponadto wykazano, że ekstrakty z owoców i z liści morwy białej wykazują działanie antyoksydacyjne [39,40].

Wyciąg z morwy białej stanowi obiecującą perspektywę terapii wspomagającej kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu II, szczególnie we wczesnych etapach rozwoju choroby, przed włączeniem farmakoterapii. Badania wskazują, że stosowanie morwy białej może opóźnić rozwój choroby dzięki jej plejotropowemu działaniu. Zbyt mała liczba badań przeprowadzonych na ludziach uniemożliwia jednak ostateczną ocenę skuteczności terapii. Istnieje w szczególności potrzeba przeprowadzenia badań wskazujących jednoznacznie zalecaną do stosowania dawkę oraz badań potwierdzających długotrwałą poprawę parametrów glikemii u pacjentów z cukrzycą typu II.

Adres do korespondencji:

✉ Aleksandra Gnalicka  
ul. Gajewskich 1A/10  
64-200 Wolsztyn  
☎ (+48) 500 074 455  
✉ agnalicka@gmail.com

## Piśmiennictwo

- Zawada-Targoni S (tłum.) Zgromadzenie Ogólne ONZ, Rezolucja 61/225. *Medycyna Metaboliczna* 2007(2). [dostęp 2013-10-06].
- The International Diabetes Federation. 2012. Annual Report 2012. [report]. [dostęp 2013-10-06].
- Diabetes. The Policy Puzzle: is Europe making progress? 3rd edn, 2011. [http://ec.europa.eu/health/major\\_chronic\\_diseases/docs/policy\\_puzzle\\_2011.pdf](http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/docs/policy_puzzle_2011.pdf). [dostęp 2013-10-06].
- Kohei K. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *JMAJ* 2010;53(1):41-46
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. [dostęp 2013-10-06].
- Barylski M, Banach M, Kapica A, Bujacz-Jędrzejczak U, Serwa-Stępień E, Jacoń A, Świderek K, Kowalski J. Farmakoterapia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w zespole metabolicznym u chorych w wieku podeszłym. *Geriatrics* 2007;2:45-54.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformax.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Diaril.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Januvia.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Galvus.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Victoza.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Glucobay.
- Bazyłko A, Strzelecka H. Surowce roślinne stosowane w terapii cukrzycy. *Herba Pol* 1997;43:253-70.
- Dąbrowska-Żamojcin E. Leczenie cukrzycy z uwzględnieniem leków pochodzenia roślinnego. *Herba Pol* 1999;45:149-56.
- Kania M, Derebecka N. Surowce roślinne w cukrzycy typu 2. *Postępy Fitoterapii* 2010;2:76-84.
- Yang AW. A Survey On Usage Of Mulberry Leaves For Controlling Treatment. PSRC - Planetary Scientific Research Center Proceeding.
- Chen F, Nakashima N, Kimura I, Kimura M. Hypoglycemic activity and mechanisms of extracts from mulberry leaves (folium mori) and cortex mori radices in streptozotocin-induced diabetic mice. *Yakugaku Zasshi* 1995;115(6):476-82.
- Naowaboot J, Pannangpetch P, Kukongviriyapan V i wsp. Antihyperglycemic, antioxidant and antiglycation activities of mulberry leaf extract in streptozotocin-induced chronic diabetic rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2009;64(2):116-21.
- Zhang M, Chen M, Zhang HQ i wsp. In vivo hypoglycemic effects of phenolics from the root bark of *Morus alba*. *Fitoterapia* 2009;80(8):475-7.
- Hosseinzadeh H, Sadeghi A. Antihyperglycemic effects of *Morus nigra* and *Morus alba* in mice. *Pharm Pharmacol Lett* 1999;9(2):63-5.
- Kubo M, Ido Y, Matsuda H, Mikami H. Anti-diabetic effect of protoplast preparation from fresh leaves of mulberry (*Morus alba*). *Nat Med* 2001;5(4):181-6.
- Liu YH, Teng JY, Zheng ZX, Zhang YH i wsp. Effect of mulberry leaves extract on postprandial blood sugar and activity of alpha-glucosidase. *Chin J Clin Rehabil* 2004;8(27):5896-7.



23. Park MY, Lee KS, Sung MK. Effects of dietary mulberry, Korean red ginseng, and banaba on glucose homeostasis in relation to PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , and LPL mRNA expressions. *Life Sciences* 2005;77(26):3344–54.
24. Park JM, Bong HY, Jeong HI i wsp. Postprandial hypoglycemic effect of mulberry leaf in Goto-Kakizaki rats and counterpart control Wistar rats. *Nutr Res Pract* 2009;3(4):272-8.
25. Mohammadi J, Naik PR. Evaluation of hypoglycemic effect of *Morus alba* in an animal model. *Indian J Pharmacol* 2008; 40(1):15-8.
26. Mohammadi J, Naik PR. The histopathologic effects of *Morus alba* leaf extract on the pancreas of diabetic rat. *Turk J Biol* 2012;36:211-6.
27. Andallu B, Suryakantham V, Lakshmi Srikanthi B, Reddy GK. Effect of mulberry (*Morus indica* L.) therapy on plasma and erythrocyte membrane lipids in patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2001;314(1-2):47-53.
28. Murata K, Yatsunami K, Fukuda E i wsp. Antihyperglycemic effects of propolis mixed with mulberry leaf extract on patients with type 2 diabetes. *Altern Ther Health Med* 2004;10(3):78-9.
29. Mudra M, Ercan-Fang N, Zhong L i wsp. Influence of mulberry leaf extract on the blood glucose and breath hydrogen response to ingestion of 75 g sucrose by type 2 diabetic and control subjects. *Diabetes Care* 2007;30(5):1272-4.
30. Kimura T, Nakagawa K, Kubota H i wsp. Food-grade mulberry powder enriched with 1-deoxynojirimycin suppresses the elevation of postprandial blood glucose in humans. *J Agric Food Chem* 2007;55(14):5869-74.
31. Kim HJ, Yoon KH, Kang MJ i wsp. A six-month supplementation of mulberry, korean red ginseng, and banaba decreases biomarkers of systemic low-grade inflammation in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:735191.
32. Ștefănuț MN, Căta A, Pop R i wsp. Anti-hyperglycemic Effect of Bilberry, Blackberry and Mulberry Ultrasonic Extracts on Diabetic Rats. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013 Sep 15 [Epub ahead of print].
33. Kwon HJ, Chung JY, Kim JY, Kwon O. Comparison of 1-deoxynojirimycin and aqueous mulberry leaf extract with emphasis on postprandial hypoglycemic effects: in vivo and in vitro studies. *J Agric Food Chem* 2011;59(7):3014-9.
34. Xue CY, Liu YH, Zhang RX i wsp. Effects of flavonoids from *Morus alba* L. on activity of alpha-glucosidase. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2007;11(21):4191-3.
35. Kim GN, Kwon YI, Jang HD. Mulberry leaf extract reduces postprandial hyperglycemia with few side effects by inhibiting  $\alpha$ -glucosidase in normal rats. *J Med Food* 2011;14(7-8):712-7.
36. Katsube T, Yamasaki M, Shiwaku K i wsp. Effect of flavonol glycoside in mulberry (*Morus alba* L.) leaf on glucose metabolism and oxidative stress in liver in diet-induced obese mice. *J Sci Food Agric* 2010;90(14):2386-92.
37. Nakamura M., Nakamura S., Oku T. Suppressive response of confections containing the extractive from leaves of *Morus Alba* on postprandial blood glucose and insulin in healthy human subjects. *Nutr Metab (Lond)* 2009;6:29.
38. Fang F, Luo ML, Su N, Wu XR. Effect of mulberry leaves extracts on glucose uptake of insulin-resistant HepG2 cells and the mechanism. *Yao Xue Xue Bao* 2012;47(11):1452-6.
39. Wang Y, Xiang L, Wang C i wsp. Antidiabetic and Antioxidant Effects and Phytochemicals of Mulberry Fruit (*Morus alba* L.) Polyphenol Enhanced Extract. *PLoS One* 2013;8(7):e71144.
40. Choi J, Kang HJ, Kim SZ i wsp. Antioxidant effect of astragaloside isolated from the leaves of *Morus alba* L. against free radical-induced oxidative hemolysis of human red blood cells. *Arch Pharm Res.* 2013;36(7):912-7.