



<http://dergipark.org.tr/tr/pub/anatolianbryology>

DOI: 10.26672/anatolianbryology.1544951

Anatolian Bryology
Anadolu Briyoloji
Dergisi
Research Article
e-ISSN:2458-8474
Online



Cinclidotus pachylomoides Bizot (Bryophyta) Ekstraktının Antidiyabetik Etkisi

Ulaş DEĞİRMENCI¹ , Tülay EZER² *

¹Harran Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Mimarlık Fakültesi, Peyzaj Mimarlığı Bölümü, Niğde, TÜRKİYE

Received: 06 September 2024 Revised: 11 September 2024 Accepted: 24 September 2024

Öz

Tip 2 diyabet (T2D), 21. yüzyılda tüm uluslarda en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Diyabetin kronik hiperglisemisi, çeşitli organların uzun vadeli hasarı, işlev bozukluğu ve yetmezliği ile ilişkilidir. Postprandiyal hiperglisemi esas olarak bağırsakta glikozun hızlı emiliminden kaynaklanır ve burada α -glukozidaz diyetle alınan karbonhidratların hidrolizinde önemli bir rol oynar. Tip 2 diyabetin tedavisinde α -glukozidaz inhibisyonu etkili bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Briyofitler, bitkiler aleminin ikinci büyük taksonomik grubu olup biyoçeşitliliğin ayrılmaz bir parçasıdır. Son zamanlarda ciğerotlarından ve karayosunlarından çok sayıda farklı biyoaktif madde izole edilmiştir. Bu çalışmada da GK/KS yöntemiyle ilk kez karakterizasyonu yapılan karayosunu türü *Cinclidotus pachylomoides* Bizot (Bryophyta) ekstraktının α -glukozidaz enzim inhibisyon etkisi araştırılmış olup orta düzeyde α -glukozidaz enzim inhibisyon etkisi olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Briyofit, *Cinclidotus pachylomoides*, karayosunu, tip 2 diyabet, α -glukozidaz

Antidiabetic Effect of *Cinclidotus pachylomoides* Bizot (Bryophyta) Extract

Abstract

Type 2 diabetes (T2D) is recognized as one of the most important public health problems in all nations in the 21st century. Chronic hyperglycemia of diabetes is associated with long-term damage, dysfunction and failure of various organs. Postprandial hyperglycemia is mainly caused by rapid absorption of glucose in the intestine, where α -glucosidase plays an important role in the hydrolysis of dietary carbohydrates. Inhibition of α -glucosidase is considered as an effective approach in the treatment of type 2 diabetes. Bryophytes are the second largest taxonomic group in the plant kingdom and are an integral part of biodiversity. Recently, a large number of different bioactive substances have been isolated from liverworts and mosses. In this study, the α -glucosidase enzyme inhibition effect of the extract of the moss species *Cinclidotus pachylomoides* Bizot (Bryophyta), which was characterized for the first time by GK/KS method, was investigated and it was found to have a moderate α -glucosidase enzyme inhibition effect.

Keywords: Bryophyte, *Cinclidotus pachylomoides*, mosses, type 2 diabetes, α -glucosidase

* Corresponding author: tuezer@gmail.com; tezer@ohu.edu.tr

To cite this article: Değirmenci U. Ezer T. 2024. Antidiabetic Effect of *Cinclidotus pachylomoides* Bizot (Bryophyta) Extract. *Anatolian Bryology*. 10:2, 89-94.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License

1. Giriş

Dünya çapında ciddi bir sağlık sorunu olan Diyabetes Mellitus (DM), Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminine göre 2030 yılına kadar küresel çapta 7. önde gelen ölüm nedeni olacaktır (Ghosh ve ark., 2014). DM, kan dolaşımından hücrelere glikoz taşınmasında doğuştan (DM1) veya sonradan edinilmiş (DM2) yetersizlik ile ilişkili kronik bir metabolik hastalıktır ve kanda glikoz düzeyini yükseltmektedir (Gunawan-Puteri ve Kawabata, 2010). İndirgeyici şekerler proteinlerdeki amino gruplarıyla reaksiyona girebilmekte ve sonuçta reaktif ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) geri döndürülemez oluşumuna neden olabilmektedir. Bu sürece enzimatik olmayan glikasyon adı verilmektedir ve diyabetin uzun vadeli komplikasyonlarında önemli bir rol oynadığı rapor edilmiştir (Szkudlarek ve ark., 2016). Diyabet, oluşma mekanizmasına bağlı olarak üç tipte olabilir: Tip 1 diyabet (T1D), Tip 2 diyabet (T2D) ve Gestasyonel diyabet. T1D, diyabetli hastaların yaklaşık %5 ile 10'unu etkilemektedir. İnsülin üreten pankreasın β hücrelerinin otoimmün aracılı seçici yıkımı nedeniyle oluşur. Mutlak insülin eksikliğine, hiperglisemiye, oksidatif strese, inflamasyona ve diğer metabolik komplikasyonlara yol açar (Li ve ark., 2014; Rashid ve ark., 2017). T2D prevalansı küresel diyabet hastaları arasında yaklaşık %90 olup 2035 yılı sonuna kadar 592 milyona ulaşacağı rapor edilmiştir (Zimmet ve ark., 2001). Adından da anlaşılacağı gibi, gestasyonel diyabet hamile kadınlarda görülmekte olup anne ve bebekte olumsuz klinik durumlarla sonuçlanmaktadır.

Hiperglisemi, tüm diyabet tiplerinin başlıca kriteridir ve tutarlılığı kardiyovasküler bozukluklar, böbrek yetmezliği, nöropati, lipid metabolizma bozuklukları vb. gibi çeşitli komplikasyonlara yol açar. Bu nedenle, diyabetik hastalarda kan glikoz seviyesini kontrol etmek çok önemlidir (Bello ve ark., 2014; Jiao ve ark., 2018). α -glukozidaz diyet oligosakkaritlerinin indirgeyici olmayan uçlarının hidrolitik bölünmesini katalizlemektedir. Bu nedenle, Diyabetes Mellitus tedavisine ilişkin çeşitli bitki kaynaklarından elde edilen α -glukozidaz inhibitörleriyle (AGİ'ler) yapılan araştırmalar enzim aktivitesini inhibe etme, oligosakkaritlerinin hidrolitik bölünmesini azaltma ve ince bağırsakta karbonhidrat sindirimini ve glikoz emilimini geciktiren α -glukoz salınımını azaltma stratejilerine yoğunlaşmıştır. Bu etki mekanizması, özellikle T2D'de diyabetli hastalarda kan glikoz seviyesini stabilize etmeye yönelik modern terapötik yaklaşımlardan biri olan postprandiyal hipergliseminin kontrol edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Ghani, 2015).

Bryobiotina alt alemi içerisinde boynuzlu ciğerotları (Anthocerotophyta), ciğerotları (Marchantiophyta) ve yapraklı karayosunları (Bryophyta) olmak üzere üç bölümde sınıflandırılan briyofitler dünya çapında yaklaşık 28.000 taksonla temsil edilmekte olup vasküler bitkilerden sonra en büyük ikinci bitki grubudurlar (Mossang ve ark., 2021). Günümüzde yaşayan karasal bitkilerin atası olan bu bitkiler yaşayabilmeleri için karasal ortama, eşeyli üreyebilmek için de mutlak suya ihtiyaç duymaktadırlar. Bitkiler aleminin iki yaşamlılıları (Amphibia) olarak da nitelendirilen bu ilkel yapılı bitkiler yeryüzünde kutuplardan çöllere kadar okyanuslar hariç suyun veya nemin bulunduğu hemen hemen her iklimde yayılış gösterebilmektedir (Goffinet ve Shaw, 2009; Delwiche ve Cooper, 2015). Bu ilkel yapılı bitkilerin karasal yaşamın zorlu şartlarına uyum sağlamayı başarmalarındaki en önemli adaptif özellik oligosakkaritler, polisakkaritler, şeker alkollerini, amino asitler, yağ asitleri, alifatik bileşikler, fenilkinonlar ile aromatik ve fenolik maddeler de dahil olmak üzere çok sayıda sekonder metabolitlerin biyosentezidir (Glime, 2017). İlkel yapılarından dolayı çevrelerindeki en küçük değişimden doğrudan etkilenen bu bitkiler sentezledikleri sekonder metabolitler sayesinde rekabet, mikrobiyal saldırı, böcek ya da hayvan saldırıları gibi biyotik faktörlere karşı kendilerini savunabilmenin yanı sıra UV koruması, kuraklığa tolerans ve donma gibi abiyotik faktörlere karşı da hayatta kalma gücünü arttırmışlardır (Xie ve Lou 2009).

Briyofitler Çin, Hindistan ve yerli Amerika'nın bazı bölgelerinde çeşitli hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılmıştır (Chandra ve ark., 2017; Glime, 2017; Mossang ve ark., 2021). Dünya çapında karbonhidratlar, proteinler, lipitler, terpenler, polifenoller, steroidler, organik asitler, yağ asitleri, şeker alkollerini, aromatik ve alifatik bileşikler, fenilkinonlar, asetojeninler ve fenolik maddeler gibi önemli biyoaktiviteler gösteren çok çeşitli bileşiklerle donatılmış etno-farmakolojik öneme sahip yaklaşık 1000 briyofit türü çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Asakawa, 2004; Halder ve Mitra, 2020).

Briyofitlerin anti-diyabetik aktivitesi üzerine yapılmış çalışmalar oldukça sınırlı kalmıştır. Türkiye'de bu konuda yapılmış ilk çalışma Kocazorbaz ve ark. (2021) tarafından gerçekleştirilmiş olup bir ciğerotu türü olan *Marchantia polymorpha* L. ve bir yapraklı karayosunu türü olan *Antitrichia californica* Sull.'nın dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitör aktivitesini ortaya çıkarmıştır. Ayrıca talluslu

çiğerothları *M. polymorpha* ve *Conocephalum conicum* (L.) Dumort. ekstraktlarının α -glukozidaz inhibitör aktivitesine sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada, bir karayosunu türü olan *Cinclidotus pachylomoides* Bizot'un ilk kez karakterizasyonu yapılarak α -glukozidaz enzim inhibisyon etkisi araştırılmış olup dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olan Diyabetes Mellitus tedavisine yönelik yeni ve modern terapötik etkili bitki kaynaklarına bir yenisinin eklenmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Yöntemler

2.1. Bitki materyali

Bitki materyali Niğde, Çamardı, Bademdere, Aladağlar Milli Parkı, Maden Boğazı başlangıcı, Totari Çayı içerisi, 1721 m, 37°55'03.79" K, 35°08'01.93"D, Temmuz 2023'te kaya üzerinden Prof. Dr. Tülay Ezer tarafından toplanmış olup toplanan briyofit örnekleri yine Prof. Dr. Tülay Ezer tarafından ilgili literatürler kullanılarak teşhis edilmiştir (Erdağ ve Kürschner, 2011).

2.2. Ekstraksiyon

Karayosunu türü olan *C. pachylomoides*'in gametofiti oda sıcaklığında kurutulup toz haline getirilmiştir. Ekstraksiyon, süperkritik akışkan ekstraksiyon yöntemi kullanılarak 180 bar basınç, 50 °C sıcaklıkta ve kosolvent olarak %5 (v/v) etanol kullanılarak Superex F-500 (Türkiye) cihazında yapılmıştır. Elde edilen ekstreden GK/KS analizi için ayrılarak çalışma gününe kadar -20 °C'de saklanmış, kalan ekstre ise liyofilize edilerek enzim aktivite çalışması yapılana kadar +4 °C'de muhafaza edilmiştir.

2.3. GK/KS analizi

GK/KS analizi wax kolon kullanılarak Schimadzu GCMS-QP 2020 sisteminde yapılmış olup (RESTEK Rtx-Wax kolon, 30m x 0,25mm x 0,25 μ m film kalınlığı) taşıyıcı gaz helyumdur (3mL/dk). GK fırın sıcaklığı 40 °C'de 1 dk tutulduktan sonra dakikada 10 °C artışla 150 °C'ye çıkarılmış, ardından 2 dk tutulduktan sonra dakikada 3 °C artışla 240 °C'ye çıkarılarak 16 dk tutulmuştur. Enjektör sıcaklığı 250 °C, split oranı 100:1 olarak ayarlanmıştır. Kütle spektrumları 70 eV'de kaydedilmiş ve kütle aralığı 35-1000 m/z arasında tutulmuştur.

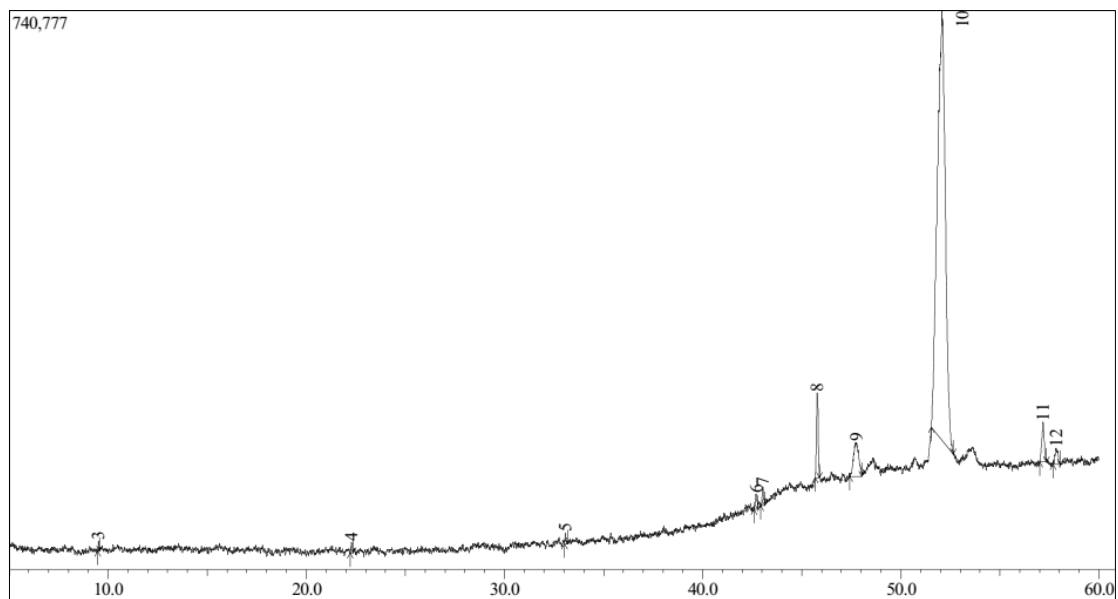
2.4. α -glukozidaz enzim aktivite çalışması

C. pachylomoides ekstresinin farklı dozlarının α -glukozidaz inhibisyon etkisini belirlemek için Yuan ve ark. (2012) tarafından kullanılan yöntem küçük modifikasyonlarla değiştirilerek uygulanmıştır (Zhang ve ark., 2021). Ekstre DMSO'da çözülerek farklı konsantrasyonlar hazırlanmış, 20 μ L örnek 100 μ L α -glukozidaz solüsyonuna (pH 6,9, 0,1 U/L, 0,1M fosfat tamponunda) eklenmiştir. Karışım 25 °C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. 50 μ L pNPG solüsyonu (pH 6,9, 5 mM, 0,1M fosfat tamponunda) eklenerek 25 °C'de 5 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon öncesi ve sonrasında 405 nm'de ölçüm yapılmış olup standart için genistein kullanılmıştır.

3. Sonuçlar ve Tartışma

3.1. *C. pachylomoides* ekstresi GK/KS analiz sonucu

C. pachylomoides süperkritik karbondioksit (etanol %5 v/v) ekstresinin GK/KS grafiği Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. GK/KS grafiği

Analiz sonuçları 7 bileşen ortaya çıkarmıştır. Bunlar sırasıyla; asetik asit (%0,19), 2-pentadekanon, 6,10,14-trimetil- (%0,35), 1,2-benzenedikarboksilik asit, bis(2-metilpropil) ester (%0,29), n-Heksadekanoik asit (%0,70), tetrakozan (%0,76), N-bütül-benzensülfonamid (%3,67), 3-pentadesil-fenol (%93,07).

3.2. Antidiyabetik Aktivite

α -glukozidaz inhibisyon aktivitesi % inhibisyon olarak ifade edilmiş ve aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır:

$$\% \text{ inhibisyon} = [(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}}] \times 100$$

C. *pachylomoides* ekstresinin farklı konsantrasyonlarının yüzde inhibisyon değerleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. C. *pachylomoides* ekstresinin % α -glukozidaz inhibisyon değerleri

Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)	% α -glukozidaz inhibisyonu	% Genistein inhibisyonu
5	%12,86 \pm 0,86	%68,15 \pm 0,77
10	%14,01 \pm 1,18	%79,56 \pm 0,24
15	%18,74 \pm 0,54	%81,19 \pm 0,97
25	%24,60 \pm 1,24	%80,18 \pm 1,22
50	%28,08 \pm 0,92	%77,97 \pm 0,67

Çalışma sonuçlarına göre standardın %100 inhibisyon etkisi göstermediği saptanmıştır. Bu nedenle, genisteinin %100 inhibisyonu varsayılarak yapılan hesaplamada C. *pachylomoides* ekstresinin genisteine kıyasla orta düzeyde antidiyabet aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir.

Diyabetes Mellitus, 21. yüzyılda tüm ülkelerde en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Diyabetin kronik hiperglisemisi uzun vadede çeşitli organlarda hasar, fonksiyon bozukluğu ve yetmezliğe neden olmaktadır. α -glukozidaz, karbonhidatların sindirim sürecindeki son adımı katalize eden anahtar enzimdir. α -glukozidaz inhibisyonu, yemeklerden sonra glikoz emilimini geciktirdiği için Tip 2 diyabet için etkili bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. İnhibitörler glukozidaz aktivitesini kompetitif olarak inhibe ederek glikozun hızlı parçalanmasını önler ve böylece kan glikoz düzeyini kontrol altında tutarlar (Wang ve ark., 2020). Şifalı bitkiler ve halk bitkisel ilaçları üzerine yapılan çalışmalar, bitkilerin birçok hastalıkta önemli olan çok sayıda kimyasal olarak aktif bileşik ürettiğini göstermiştir. İkincil metabolitler olarak adlandırılan bu kimyasal bileşikler bitkinin farklı stres koşulları sırasında hayatta kalma şansını arttırmak gibi çeşitli ekolojik roller üstlenirler (Al-Malki, 2019). Fenolik bileşiklerin radikal temizleyici olarak hareket ettiği

çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Wong ve ark., 2006; Tusevski ve ark., 2013). Fenolik grubun yanı sıra alkaloidler ve terpenoidler gibi diğer biyoaktif metabolitlerin de biyolojik aktivitelere katkıda buldukları düşünülmektedir. En ilkel karasal bitki grubu olan briyofitlerin bazı üyelerinin antibakteriyel ve antikanser özellikleri bilinmektedir (Yongabi ve ark., 2016, Abu-Izneid ve ark., 2020). İnsülin duyarlılığında azalma ve postprandiyal hiperglisemi, tip 2 diyabetin özellikleridir (Mousinho ve ark., 2013). Postprandiyal hiperglisemiyi düşürmek diyabetin kontrolü için önemli önlemlerden biridir. Postprandiyal hiperglisemi, α -amilaz ve α -glukozidaz (karbonhidrat hidrolize eden enzimler) enzimlerinin aktivitesini inhibe ederek kontrol edilebilir (Ali ve ark., 2006). Bu konuda C. *pachylomoides* ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, Mukhia ve ark. (2019) briyofit üyelerinden talluslu ciğerotu türü olan *Lunularia cruciata* (L.) Dumort. ex Lindb.’nın metanol ekstresi ile yapmış oldukları çalışmada elde edilen sonuçlar benzer şekilde α -glukozidaz inhibitör etkisinin varlığını ortaya çıkarmıştır.

Akarboz, vogliboz, miglitol ve emiglitat gibi α -glikosidaz inhibe edici özelliklere sahip antidiyabetik ilaçlar postprandiyal hipergliseminin kontrol altına alınması için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu ilaçların düzenli tüketimi ishal, kusma, şişkinlik, şiddetli mide ağrısı, alerjik reaksiyonlar vb. gibi çeşitli yan etkilere yol açabilmektedir (Patil ve ark., 2015). Diyabet tedavisinde yüksek etkili ve düşük toksisiteli ilaç elde etmek araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Bu nedenle, doğal kaynaklardan α -glukozidaz inhibitörlerinin izolasyonu oldukça önemlidir.

Deklarasyon

Yazar katkıları

Fikir/Kavram, UD, TE; Tasarım ve dizayn, UD, TE; Denetleme danışmanlık, TE; Kaynaklar, UD, TE; Malzemeler, UD, TE; Ver toplama ve/veya işleme, UD, TE; Analiz ve/veya yorum, UD, TE; Literatür taraması, UD, TE; Yazım aşaması, UD, TE; Eleştirel inceleme, TE.

Çıkar çatışması

Yazarların bu yazının içeriğiyle ilgili olarak beyan edecekleri hiçbir rekabet çıkarı yoktur.

Finansman

Yazarlar, bu yazının hazırlanması sırasında herhangi bir fon, hibe veya başka bir destek alınmadığını beyan ederler.

Etik onay

Bu araştırma, insan veya hayvan deneklerini içermemektedir ve bu nedenle etik onay gerektirmemektedir.

Kaynaklar

- Abu-Izneid T. Rauf A. Shariati M.A. Khalil A.A. Imran M. Rebezov M. Uddin Md.S. Mahomoodally M.F. Rengasamy K.R.R. 2020. Sesquiterpenes and their derivatives-natural anticancer compounds: An update. *Pharmacological Research*.161:105165.
- Ali H. Houghton P.J. Soumyanath A. 2006. α -Amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes; with particular reference to *Phyllanthus amarus*. *Journal of Ethnopharmacology*. 107:3, 449-55.
- Al-Malki A.L. 2019. Oat attenuation of hyperglycemia-induced retinal oxidative stress and NF- κ B activation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 1-8.
- Asakawa Y. 2004. Chemosystematics of the Hepaticae. *Phytochemistry*. 65:6, 623-669.
- Bello N.A. Pfeffer M.A. Skali H. McGill J.B. Rossert J. Olson K.A. Weinrauch L. Cooper M.E. de Zeeuw D. Rossing P. 2014. Retinopathy and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2, e000011.
- Chandra S. Chandra D. Barh A. Pandey R.K. Sharma I.P. 2017. Bryophytes: Hoard of remedies, an ethnomedicinal review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 7:1, 94-98.
- Delwiche C.F. Cooper E.D. 2015. The Evolutionary Origin of a Terrestrial Flora. *Current Biology*. 25, 899-910.
- Erdağ A. Kürschner H. 2011. The *Cinclidotus* P. Beauv./*Dialytrichia* (Schimp.) Limpr. complex (Bryopsida, Pottiaceae) in Turkey. *Botanica Serbica*. 35:1, 13-29.
- Ghani U. 2015. Re-exploring promising α -glucosidase inhibitors for potential development into oral anti-diabetic drugs: finding needle in the haystack. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 103: 133-162.
- Ghosh S. More P. Derle A. Patil A.B. Markad P. Asok A. Kumbhar N. Shaikh M.L. Ramanamurthy B. Shinde V.S. et al. 2014. Diosgenin from *Dioscorea bulbifera*: novel hit for treatment of type II diabetes mellitus with inhibitory activity against α -amylase and α -glucosidase. *PLoS One*. 12:9(9), e106039.
- Glime J.M. 2017. Medical uses: medical conditions. Chapt. 2-1. In: Glime, J. M. *Bryophyte Ecology 5. Uses*. Ebook accessed (give date) at <<https://digitalcommons.mtu.edu>>.
- Goffinet B. Shaw A.J. 2009. *Bryophyte Biology*, Second Edition, Cambridge, UK: Cambridge University Press, The Edinburgh Building.
- Gunawan-Puteri M.D.P.T. Kawabata J. 2010. Novel α -glucosidase inhibitors from *Macaranga tanarius* leaves. *Food Chemistry*. 123:2, 384-389.
- Halder K. Mitra S. 2020. A short review of the ethnomedicinal perspectives of bryophytes. *International Journal of Ecology and Environmental Sciences*. 46:1, 73-81.
- Jiao Y. Hua D. Huang D. Zhang Q. Yan C. 2018. Characterization of a new heteropolysaccharide from green guava and its application as an α -glucosidase inhibitor for the treatment of type II diabetes. *Food & Function*. 9: 3997-4007.
- Kocazorbaz E.K. Tok K. Moulahoum H. Ün R.N. 2021. Phytochemical and Bioactivity Analysis of Several Methanolic Extracts of Nine Bryophytes Species. *Sakarya University Journal of Science*. 25:4), 938-949.
- Li M. Song L.J. Qin X.-Y. 2014. Advances in the cellular immunological pathogenesis of type 1 diabetes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 18: 749-758.
- Mossang P. Chimyang N. Shankar V. Mangangcha I.R. Evelin H. 2021. Bryophytes in Medicines. *Journal of Bioresources*. 8:1, 1-23.
- Mousinho N.M.H.D.C. Tonder J.J.V. Vanessa S. 2013. In vitro anti-diabetic activity of *Sclerocarya birrea* and *Ziziphus mucronata*. *Natural Product Communications*. 8: 1279-84.
- Mukhia S. Mandal P. Singh D.K. Singh D. 2019. Comparison of pharmacological properties and phytochemical constituents of in vitro propagated and naturally occurring liverwort *Lunularia cruciata*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 19:1, 181.
- Patil P. Mandal S. Tomar S.K. Anand S. 2015. Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes. *European Journal of Nutrition*. 54: 863-880.
- Rashid K. Chowdhury S. Ghosh S. Sil P.C. 2017. *Curcumin attenuates* oxidative stress induced NF κ B mediated inflammation and endoplasmic reticulum dependent apoptosis

- of splenocytes in diabetes. *Biochemical Pharmacology*. 143: 140–155.
- Szkudlarek A. Sułkowska A. Maciążek-Jurczyk M. Chudzik M. 2016. Równicka-Zubik J. Effects of non-enzymatic glycation in human serum albumin. *Spectroscopic analysis. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 5;152, 645-53.
- Tusevski O. Stanoeva J.P. Stefoya M. Simic S.G. 2013. Phenolic profile of dark-grown and photoperiod exposed *Hypericum perforatum* L. hairy root cultures. *The Scientific World Journal*. Article ID 602752.
- Xie C.F. Lou H.X. 2009. Secondary Metabolites in Bryophytes: An Ecological Aspect. *Chemistry & Biodiversity*. 6: 303-312.
- Wang S. Xie X. Zhang L. Hu Y.M. Wang H. Tu Z.C. 2020. Inhibition mechanism of α -glucosidase inhibitors screened from *Artemisia selengensis* Turcz root. *Industrial Crops and Products*. 2020;143.
- Wong S.P. Lai P.L. Jen H.W.K. 2006. Antioxidant activities of aqueous extracts of selected plants. *Food Chemistry*. 99:775-83.
- Yongabi K.A. Novakovic M. Bukvicki D. Reeb C. Asakawa Y. 2016. Management of Diabetic Bacterial Foot Infections with Organic Extracts of Liverwort *Marchantia debilis* from Cameroon. *Natural Product Communications*. 11:9, 1333-1336.
- Yuan S. Cohen D.B. Ravel J. Abdo Z. Forney L.J. 2012. Evaluation of Methods for the Extraction and Purification of DNA from the Human Microbiome. *PLoS ONE* 7:3, e33865.
- Zhang L. Xu Q. Zhu J. Xia G. Zang H. 2021. Synthesis, α -glucosidase inhibition and molecular docking studies of tyrosol derivatives. *Natural Product Research*. 35:10, 1596-1604.
- Zimmet P. Alberti K. Shaw, J. 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 414, 782.