



## НАЗВАНИЕ

Соевое молоко в комбинации с имбирем (*Sulehe*) увеличивают экспрессию PPAR- $\gamma$  в экспериментальной модели инсулинорезистентности у крыс

## АВТОРЫ

Wiwik Handayani\*, Sri Andarini, Diana Lyrawati, Achmad Rudijanto

## УЧРЕЖДЕНИЯ

Медицинский факультет, Университет Бравиджай, Маланг, Индонезия

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – метаболическое заболевание, характеризующееся гипергликемией вследствие дефекта секреции инсулина и формированием резистентности тканей организма к инсулину. Заболевание вызывает нарушение работы различных органов, включая глаза, почки и сердце. Одним из альтернативных продуктов, подходящих для употребления пациентами с СД2, является смесь соевого молока и имбиря (*Susu kedelai dan jahe (Sulehe)*, индонезийский). *Sulehe* содержит изофлавоны, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и гингеролы, которые влияют на инсулинорезистентность.

**Целью** данного исследования было изучение влияния *Sulehe* на экспрессию рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами типа  $\gamma$  (англ. peroxisome proliferator-activated receptors, (PPAR- $\gamma$ )), при экспериментальной инсулинорезистентности у крыс

**Методы.** Данное лабораторное экспериментальное исследование *in vivo* было проведено на 24 крысах, которые были разделены на 6 групп: (1) группа отрицательного контроля, (2) группа положительного контроля, (3) группа крыс линии BioBreeding (BB), получавших соевое молоко по 5 г/кг, (4) группа BB крыс, получавших имбирь по 500 мг/кг, (5) группа BB крыс, получавших *Sulehe* (соевое молоко 2500 мг/кг + имбирь 250 мг/кг), (6) группа BB крыс, получавших *Sulehe* (соевое молоко 5000 мг/кг + имбирь 500 мг/кг). Все животные были предварительно рандомизированы. Мы применяли модель итогового исследования с использованием контрольной группы (без предварительного исследования).

**Результаты.** Средний уровень активности PPAR- $\gamma$  в контрольной группе составил  $578 \pm 82,02$ . Добавление в пищу *Sulehe* (соевое молоко 5000 мг/кг + имбирь 500 мг/кг) повышало экспрессию PPAR- $\gamma$  до  $1158 \pm 53,74$ . Сравнение показателей проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA); различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ . Нами было обнаружена достоверная разница в уровнях экспрессии PPAR- $\gamma$  между животными, получавшими соевое молоко + имбирь 500 мг, и контрольными животными, составившая  $-345,5$ .

**Закключение.** Таким образом, *Sulehe* является потенциальным средством, способным оказывать влияние на экспрессию PPAR- $\gamma$ .

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

имбирь; инсулинорезистентность; PPAR- $\gamma$ ; соевое молоко

Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших угроз для здоровья человека в XXI веке [1]. Индонезия занимает седьмое место из десяти стран с самой высокой распространенностью СД в мире [2]. Среди случаев СД почти 90-95% - СД 2 типа. СД 2 типа является метаболическим заболеванием, характеризующимся хронической гипергликемией. Заболевание тесно связано с развитием резистентности к инсулину. Компенсация инсулинорезистентности при СД 2 типа может быть осуществлена фармакологически и не фармакологически [3]. Фармакологическая компенсация достигается за счет применения лекарственных препаратов для улучшения чувствительности к инсулину, в то время как не фармакологические улучшения достигаются за счет изменения образа жизни, физических упражнений и рациональной диетотерапии. Рациональная диетотерапия при СД 2 типа может быть дополнена использованием смеси соевого молока и имбиря (*Sulehe*), которая содержит изофлавоны, ПНЖК и гингерол и может снизить уровень глюкозы в крови. Исследования, проведенные *Rachmawati et al* [4], показали, что потребление соевого молока и имбиря 430 мл / день с содержанием белка 25 грамм и добавлением 3 г порошкообразного имбиря

в течение 14 дней у может значительно снизить уровень глюкозы крови натощак женщин с предиабетом в среднем на 12 мг / дл.

При СД 2 типа специфический лиганд, активирующий пролифератор пероксисом (PPAR- $\gamma$ ) , является антидиабетическим компонентом, который может снижать концентрацию глюкозы, главным образом, в жировой ткани [5]. Активация PPAR- $\gamma$  приводит к увеличению поступления свободных жирных кислот в жировую ткань. Это может уменьшить концентрацию жирных кислот в плазме, что приведет к уменьшению активности гамма-фактора некроза опухоли (TNF- $\gamma$ ), что, в свою очередь, приведет к улучшению связывания инсулина с рецепторами за счет повышенной активности тирозинкиназы на рецепторах инсулина. Снижение концентрации свободных жирных кислот может также уменьшить резистентность к инсулину. В нескольких исследованиях показано, что изофлавоны, полиненасыщенные жирные кислоты (PUFA) и соединения гингерола могут увеличить экспрессию PPAR- $\gamma$  [6,7,8]. PPAR имеет три изоформы:  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  и  $\gamma$ . PPAR- $\gamma$  является основным регулятором адипогенеза, который играет важную роль в депонировании жиров, а также в метаболизме глюкозы и холестерина. Наиболее выраженная экспрессия PPAR- $\gamma$  наблюдается в жировой ткани [9].

Изофлавоны генистеин и дайдзеин могут непосредственно связываться и активировать PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$ , что вызывает повышение бета-окисления и чувствительность к инсулину; следовательно, концентрация жира в крови и печени будет уменьшаться [10]. *Kim et al.* [11] также пришел к выводу, что генистеин и дайдзеин могут увеличивать экспрессию PPAR- $\gamma$ . Кроме того, изофлавоны способны работать не только через связи с эндоплазматической ретикуломом (ER), но также связываются с PPAR- $\gamma$  [9-13]. PUFA, состоящие из жирных кислот омега-3, могут повышать уровни адипонектина вследствие подавления воспалительных медиаторов, уменьшая активацию ядерного фактора энхансера гена каппа легкой цепи активированных В-клеток (NF- $\kappa$ B), активацию PPAR- $\gamma$ , таким образом уменьшая выработку глюкозы печенью и увеличивая поглощение глюкозы и окисление свободных жирных кислот в мышцах [14-16]. Кроме того, омега-3 (n-3) является лигандом для PPAR- $\gamma$ , который регулирует экспрессию генов, участвующих в гомеостазе глюкозы. Активация PPAR- $\gamma$  вызывает увеличение экспрессии гена, кодирующего транспортер глюкозы 4 типа (GLUT4), что приводит к повышению регуляции GLUT4. GLUT4 необходим для переноса глюкозы в мышечные клетки. Активация PPAR-опосредованной (PPAR-Ak) резистентности к инсулину приводит к увеличению чувствительности печени к инсулину, вызывая подавление продукции глюкозы печенью, и увеличение чувствительности скелетных мышц к инсулину, что вызывает усиление поглощения глюкозы [9].

Гингерол обеспечивает фармакологическую и физиологическую активность в виде антиоксидантного, противовоспалительного, обезболивающего, антиканцерогенного и кардиотонического действия [17]. Соединения гингерола могут снижать уровень глюкозы в крови, уменьшая апоптоз  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, увеличивая чувствительность к инсулину или уменьшая поглощение глюкозы в кишечнике при гипергликемии [18]. Исходя из этих фактов, это исследование будет изучать влияние активных соединений, содержащихся в *Sulehe*, и активность белка в условиях резистентности к инсулину *in vivo*.

## ЦЕЛЬ

Данное исследование направлено на выявление влияния активных соединений в *Sulehe* в виде изофлавонов, ПНЖК и гингерола на экспрессию PPAR- $\gamma$  и инсулинорезистентных крыс.

## МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование является экспериментальным лабораторным исследованием *in vivo*. В этом исследовании использовали 24 здоровых самцов крыс Sprague Dawley в возрасте 12 недель и весом 150-200 г. Крысы были разделены на шесть экспериментальных групп: (1) отрицательный контроль (C-), (2) положительный контроль (C +), (3) соевое молоко 5000 мг / кг BB диета, (4) имбирь 500 мг / кг BB диета, (5) диета *Sulehe* (соевое молоко 2500 мг / кг BB + имбирь 250 мг), (6) диета *Sulehe* (соевое молоко 5000 мг / кг BB + имбирь 500 мг).

### ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ PPAR- $\gamma$

Инсулинорезистентность была индуцирована у крыс с помощью диеты с высоким содержанием жиров и фруктозы (DTLF); уровень глюкозы крови измеряли с использованием глюкометра

(Onetouch Ultra 2 (Lifescan Inc, США) для подтверждения резистентности к инсулину. Измерение резистентности к инсулину проводилось с использованием подсчета индекса инсулинорезистентности HOMA, который был получен путем умножения глюкозы натощак (мг/дл) на уровень инсулина натощак (нг/мл) /405. У крыс диагностировалась резистентность к инсулину, если значение индекса инсулинорезистентности HOMA было равно или более 2. HOMA  $\beta$  был получен по формуле  $(360 \times \text{уровень инсулина}) : (\text{уровень глюкозы натощак (мг/дл)} - 63) \times \%$ .

Небольшую каплю крови, полученную при прокалывании кожи ланцетом, помещали на одноразовый глюкометр с тест-полоской для определения гликемии. Уровень глюкозы оценивался в мг/дл или ммоль / л.

## ВЕСТЕРН-БЛОТ

Соевое молоко, имбирь и *Sulehe* получали один раз в день с помощью питающей трубки в течение 30 дней. Активность PPAR- $\gamma$  исследовали с использованием метода Вестерн-блоттинга с образцами ткани скелетных мышц крыс. Каждый образец ткани суспендировали буфером, содержащим 20 mM Трис-HCl, 1 mM ЭДТА и 0,1 mM ПМСФ. Клеточную суспензию центрифугировали при 12000 об/мин в течение 5 минут при 4 ° C, затем снова центрифугировали при 15000 об/мин в течение 1 часа при 4 ° C. Образец восстанавливали 15% -ым гелем SDS-PAGE. Гель электрофореза промывали дистиллированной водой и пропитывали в блоттинг-буфере. Нитроцеллюлозную мембрану (НМ) пропитывали фосфатным буфером (ФБ) в течение 10 минут при комнатной температуре и погружали в блок-буфер перед блоттингом. Дальнейший блоттинг проводили в течение 12 часов при 25 В при 4 ° C. Затем мембрану блокировали в PBS-T с обезжиренным 5% молоком в течение 1 часа, встряхивая и промывая по 3 раза каждые 5 минут в PBS-T. Мембрану инкубировали с первичными антителами в PBS-T обезжиренным 5% молоком (1: 200) в течение ночи при 4 ° C и промывали 3 раза каждые 5 минут в TBS. Затем мембрану инкубировали со вторичным антителом к щелочной фосфатазе (AP), конъюгированным (1: 2500 в TBS) в течение 1 часа при комнатной температуре и промывали PBS-T в течение 4  $\times$  5 минут. Дальнейшее выявление белков или антигенных полос проводили с добавлением западного синего субстрата (в темной комнате) к мембране в течение ночи. Реакцию останавливали промывкой мембраны дистиллированной водой.

## ЭТИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это исследование было одобрено Комитетом по уходу и использованию животных Brawijaya No. 687/KEP/UB подписано 20 января 2017 года.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Данные были проанализированы на предмет нормальности и однородности. Данные, используемые для заключения, представляют собой групповые данные с тестовыми значениями нормальности Шапиро-Вилка > 0,05 и с однородностью значений дисперсии > 0,05. Данные анализировали с использованием дисперсионного анализа ANOVA, после которого следовал тест наименьшей существенной разницы (НСР) для определения значимых различий между экспериментальными группами ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования представлены ниже: (1) описательный статистический анализ, (2) результаты теста однородности, (3) результаты теста на нормальность и (4) результаты дисперсионного анализа ANOVA.

## ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА

Данные описательной статистики экспрессии PPAR- $\gamma$  в разных группах продемонстрирована в Таблице 1.

Таблица 1. Описательная статистика

| Группы                         | PPAR- $\gamma$ |        |
|--------------------------------|----------------|--------|
|                                | Среднее        | СО     |
| Отрицательный контроль (норма) | 578            | 82,02  |
| Положительный контроль         | 81.5           | 119.50 |
| Только соевое молоко 5 g       | 711            | 123.04 |
| Только имбирь 500 мг           | 499.5          | 118.09 |

|                                         |      |        |
|-----------------------------------------|------|--------|
| Соевое молоко+имбирь (Sulehe)<br>250 мг | 864  | 172.53 |
| Соевое молоко+имбирь (Sulehe)<br>500 мг | 1158 | 53.74  |

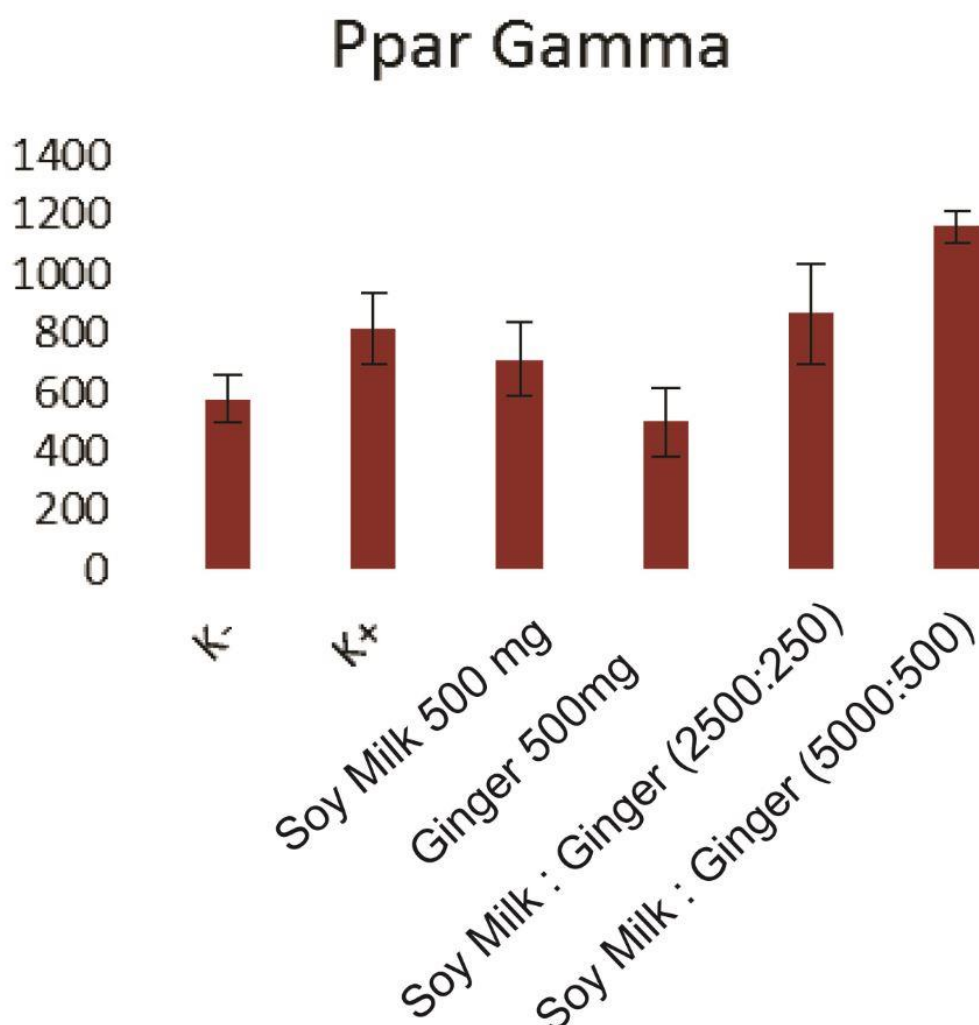


Рисунок 1. Гистограмма GLUT4, PPAR-γ и экспрессия серина для каждой группы лечения

Подписи:

*Soy Milk* – соевое молоко

*Ginger* - имбирь

*Soy Milk : Ginger* – Соевое молоко и имбирь

Уровень PPAR-γ у нормальных крыс составлял  $578 \pm 82,02$ . Диета *Sulehe*, данная группе 6 (соевое молоко 5000 мг / кг ВВ + имбирь 500 мг / кг ВВ), дала самый высокий средний уровень PPAR-γ,  $1158 \pm 53,74$ . Самый низкий средний показатель,  $449,5 \pm 118,09$ , был обнаружен в группе, получавшей только 500 мг имбиря (рис. 1).

#### ВЕСТЕРН-БЛОТТИНГ PPAR-γ

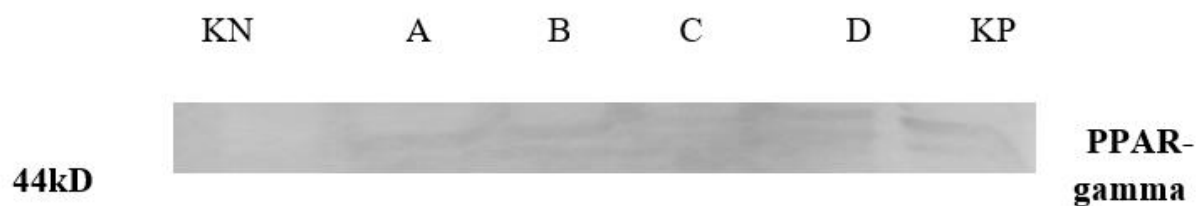
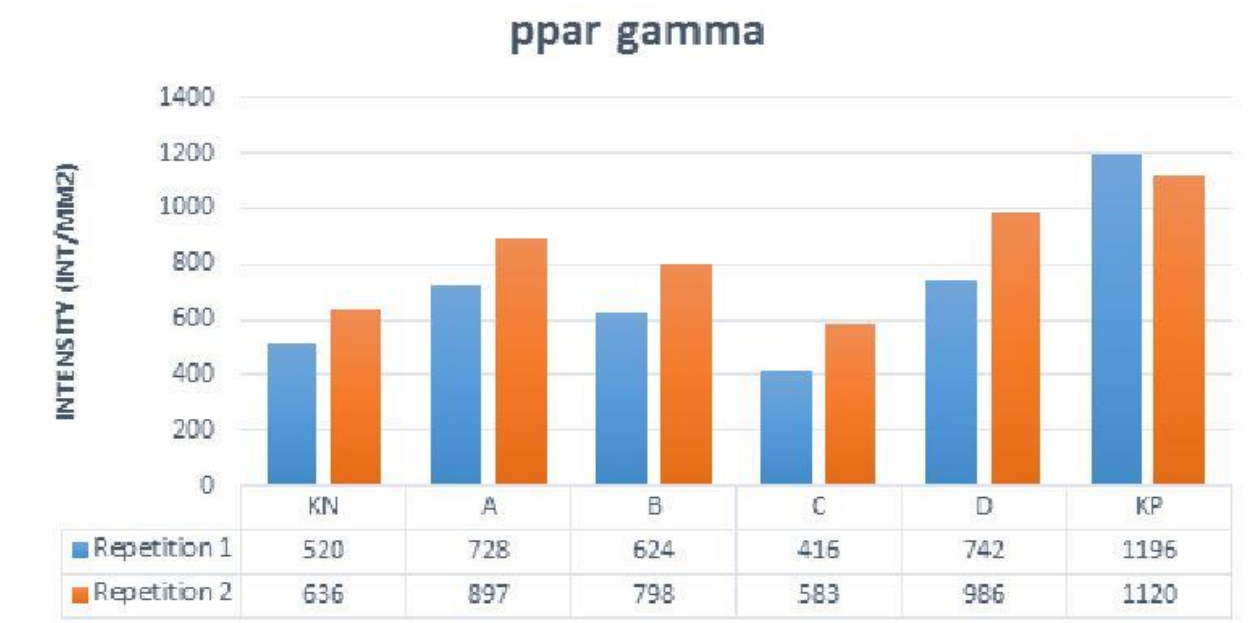


Рис. 2. Вестерн-блоттинг GLUT4, PPAR- $\gamma$  и Ser-636 для каждой группы леченияРис. 3. Результаты вестерн-блоттинга для PPAR- $\gamma$ , GLUT4 и серина для каждой когорты**НАИМЕНЬШАЯ СУЩЕСТВЕННАЯ РАЗНИЦА (НСР) РЕЗУЛЬТАТОВ**

## а. Результат тестов на нормальность

А Так как  $p < 0,05$ , был использован критерий Шапиро-Уилка. Полученные результаты показаны в таблице 2.

Таблица 2. Тест на нормальность.

| Показатель     | Значимость | Статус     |
|----------------|------------|------------|
| PPAR- $\gamma$ | 0.960      | Нормальный |

Результаты теста на нормальность распределения по переменной PPAR- $\gamma$  указывают на нормальное распределение (значимость  $> 0,05$ ), .

## b. Результаты теста на однородность

Был использован тест Ливиня, результаты сведены в таблицу 3.

Тест 3. Тест на однородность

| Показатель     | Значимость | Статус        |
|----------------|------------|---------------|
| PPAR- $\gamma$ | 0.000      | Не однородный |

Результаты однородности показывают, что переменная PPAR- $\gamma$  не является однородной (значение  $p < 0,000$ ).

## с. Однофакторный дисперсный анализ ANOVA

Был выполнен анализ нормальности и исследование уже известных данных. Тест был продолжен для определения того, были ли различия в общих результатах на основе предоставленных пищевых добавок (таблица 4 и 5).

Таблица 4. Результаты теста ANOVA

|                | Сумма квадратов | Df | Средний квадрат | F     | Значимость |
|----------------|-----------------|----|-----------------|-------|------------|
| Между группами | 460465.000      | 4  | 115116.250      | 7.572 | .024       |
| Внутри групп   | 76019.000       | 5  | 15203.800       |       |            |
| Всего          | 536484.000      | 9  |                 |       |            |

Таблица 5. Обобщение результатов теста ANOVA

| Показатель | Значимос<br>ть | Статус                    |
|------------|----------------|---------------------------|
| PPAR-γ     | 0.024          | Значительно<br>отличается |

Основываясь на результатах теста ANOVA, были выявлены различия во всех четырех группах лечения (значимость ANOVA<0,05). Значимые различия для каждой когорты сведены в таблице 6.

Таблица 6. Апостериорные НСР значения

| (I)<br>группа                     | (J)<br>группа                 | Среднее<br>различие<br>(I – J) | Стандарт<br>ная<br>ошибка | Знач<br>имос<br>ть | 95% Доверительный<br>интервал |                    |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                   |                               |                                |                           |                    | Нижняя<br>граница             | Верхняя<br>граница |
| Положи<br>тельный<br>контрол<br>ь | P1                            | 101.50000                      | 123.30369                 | .448               | -215.4622                     | 418.4622           |
|                                   | P2                            | 313.00000                      | 123.30369                 | .052               | -3.9622                       | 629.9622           |
|                                   | P3                            | -51.50000                      | 123.30369                 | .694               | -368.4622                     | 265.4622           |
|                                   | P4                            | -345.50000*                    | 123.30369                 | .038               | -662.4622                     | -28.5378           |
| P1                                | Положите<br>льный<br>контроль | -101.50000                     | 123.30369                 | .448               | -418.4622                     | 215.4622           |
|                                   | P2                            | 211.50000                      | 123.30369                 | .147               | -105.4622                     | 528.4622           |
|                                   | P3                            | -153.00000                     | 123.30369                 | .270               | -469.9622                     | 163.9622           |
|                                   | P4                            | -447.00000*                    | 123.30369                 | .015               | -763.9622                     | -130.0378          |
| P2                                | Положите<br>льный<br>контроль | -313.00000                     | 123.30369                 | .052               | -629.9622                     | 3.9622             |
|                                   | P1                            | -211.50000                     | 123.30369                 | .147               | -528.4622                     | 105.4622           |
|                                   | P3                            | -364.50000*                    | 123.30369                 | .032               | -681.4622                     | -47.5378           |
|                                   | P4                            | -658.50000*                    | 123.30369                 | .003               | -975.4622                     | -341.5378          |
| P3                                | Положите<br>льный<br>контроль | 51.50000                       | 123.30369                 | .694               | -265.4622                     | 368.4622           |
|                                   | P1                            | 153.00000                      | 123.30369                 | .270               | -163.9622                     | 469.9622           |
|                                   | P2                            | 364.50000*                     | 123.30369                 | .032               | 47.5378                       | 681.4622           |
|                                   | P4                            | -294.00000                     | 123.30369                 | .063               | -610.9622                     | 22.9622            |
| P4                                | Положите<br>льный<br>контроль | 345.50000*                     | 123.30369                 | .038               | 28.5378                       | 662.4622           |
|                                   | P1                            | 447.00000*                     | 123.30369                 | .015               | 130.0378                      | 763.9622           |
|                                   | P2                            | 658.50000*                     | 123.30369                 | .003               | 341.5378                      | 975.4622           |
|                                   | P3                            | 294.00000                      | 123.30369                 | .063               | -22.9622                      | 610.9622           |

Таблица 7. Обобщение апостериорных НСР результатов

|                                                                | PPAR-γ       |        |
|----------------------------------------------------------------|--------------|--------|
|                                                                | Разли<br>чие | ИК 95% |
| C+ vs соевое молоко 5 г                                        | 101.5        | 0.448  |
| C+ vs имбирь 500 мг                                            | 313          | 0.052  |
| C+ vs <i>Sulehe</i> (соевое молоко<br>2500 мг + имбирь 250 мг) | -51.5        | 0.694  |
| C+ vs <i>Sulehe</i> (соевое молоко<br>5000 мг + имбирь 500 мг) | -345.5       | 0.038  |

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из данных, приведенных в таблице 7, можно видеть, что PPAR- $\gamma$  значимо отличался только для комбинации соевого молока + имбиря 500 мг с разницей -345,5. Результаты этого исследования показывают, что экспрессия PPAR- $\gamma$  увеличилась у крыс, резистентных к инсулину, но *Sulehe* (соевое молоко 5000 мг + имбирь 500 мг) показала более высокую экспрессию PPAR- $\gamma$ , по сравнению с инсулинорезистентными особями. Из этих результатов ясно, что лечение, представленное в этом исследовании, повышает активность PPAR- $\gamma$ . PPAR- $\gamma$  играет важную роль в пролиферации и дифференцировке адипоцитов, за счет активного поступления свободных жирных кислот в адипоциты и снижения экспрессии цитокинов [19]. Это объясняет тот факт, что комбинация терапии *Sulehe* блокирует фосфорилирование серина-636 и улучшает чувствительность к инсулину, о чем свидетельствует увеличение активности PPAR- $\gamma$  после лечения в группе комбинированной терапии. Этим объясняется тот факт, что потребление *Sulehe* во время лечения ингибирует доступ к воспалительным цитокинам через путь активации PPAR- $\gamma$ .

Как было описано Kintscher и Law, потеря активности PPAR- $\gamma$  в скелетной мускулатуре приводит к резистентности к инсулину путем нарушения чувствительности к инсулину в жировой ткани и ткани печени [20]. Это было подтверждено результатами данного исследования, поскольку активность PPAR- $\gamma$  в не получавшей лечение контрольной группе с СД была выше, чем в нормальной группе (578). Это можно объяснить кратковременной диетой с высоким содержанием жиров в процессе подготовки инсулинорезистентных моделей, при этом острая индукция повышает активность PPAR- $\gamma$  в результате гомеостатической компенсации [12]. Применение агониста PPAR- $\gamma$  дает более таргетное воздействие на скелетную мышцу. Это объясняет, почему диета *Sulehe* влияла на PPAR- $\gamma$  в скелетной мышце у инсулинорезистентных крыс по сравнению с другими экспериментальными группами. Фактически, экспрессия PPAR- $\gamma$  в скелетных мышцах составляет около 5-10% от уровня экспрессии в жировой ткани, а дефицит PPAR в мышцах вызывает вторичную резистентность к инсулину в жировой ткани и ткани печени. Проведенное исследование предполагает дальнейшее изучение сравнения PPAR- $\gamma$  в жировой ткани и в модели периферической резистентности печени после введения *Sulehe* [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из результатов этого исследования, можно сделать вывод, что *Sulehe* или комбинация соевого молока и имбиря при определенной концентрации могут значительно увеличить экспрессию PPAR- $\gamma$ ., следовательно, *Sulehe* может быть использован как дополнение к диете для пациентов с сахарным диабетом 2 типа для уменьшения инсулинорезистентности.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Финансирование.** У исследования не было источников финансирования

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Wiwik Handayani разработал дизайн исследования и редактировал рукопись, Sri Andarini собирал данные и проводил статистический анализ, Diana Lyrawati подготовила и редактировала рукопись, а Achmad Rudijanto проводил лабораторные исследования и участвовал в редакции рукописи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J*. 2012;27(4):269-273. doi: 10.5001/omj.2012.68
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Brussels: IDF; 2015.
3. Tjandrawinata RR. Resistensi Insulin dan Defisiensi Insulin. *Dexa Medica*. 2001;14(1):7-12.
4. Rachmawati ER. *Pengaruh Pemberian Susu Kedelai dan Jahe Terhadap Glukosa Darah Puasa pada Wanita Prediabetes* [dissertation]. Semarang: Diponegoro University; 2014.
5. Soeatmadji DW. *The role of PPAR-s in the homeostasis balance of energy*. Malang: Brawijaya University; 2005.
6. Moller DE, Berger JP. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27 Suppl 3:S17-21. doi:

- 10.1038/sj.ijo.0802494
7. Olefsky J, Saltiel A. PPAR $\gamma$  and the Treatment of Insulin Resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(9):362-368. doi: 10.1016/s1043-2760(00)00306-4
  8. Janani C, Ranjitha Kumari BD. PPAR gamma gene--a review. *Diabetes Metab Syndr.* 2015;9(1):46-50. doi: 10.1016/j.dsx.2014.09.015
  9. Dang ZC, Audinot V, Papapoulos SE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) as a molecular target for the soy phytoestrogen genistein. *J Biol Chem.* 2003;278(2):962-967. doi: 10.1074/jbc.M209483200
  10. Devaraj S, Dasu MR, Rockwood J, et al. Increased toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: further evidence of a proinflammatory state. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):578-583. doi: 10.1210/jc.2007-2185
  11. Kim S, Shin HJ, Kim SY, et al. Genistein enhances expression of genes involved in fatty acid catabolism through activation of PPARalpha. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;220(1-2):51-58. doi: 10.1016/j.mce.2004.03.011
  12. Mezei O, Banz WJ, Steger RW, et al. Soy isoflavones exert antidiabetic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats and murine RAW 264.7 cells. *J Nutr.* 2003;133(5):1238-1243. doi: 10.1093/jn/133.5.1238
  13. Bragt MC, Popeijus HE. Peroxisome proliferator-activated receptors and the metabolic syndrome. *Physiol Behav.* 2008;94(2):187-197. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.11.053
  14. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003;23(1A):363-398.
  15. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1505S-1519S. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1505S
  16. Neschen S, Morino K, Dong J, et al. n-3 Fatty acids preserve insulin sensitivity in vivo in a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-dependent manner. *Diabetes.* 2007;56(4):1034-1041. doi: 10.2337/db06-1206
  17. Hernani W. *Kandungan Bahan Aktif Jahe dan Pemanfaatannya Dalam Bidang Kesehatan.* Bogor: Balai Besar Penelitian dan Pascapanen Pertanian; 2011.
  18. Patel DK, Prasad SK, Kumar R, Hemalatha S. An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(4):320-330. doi: 10.1016/s2221-1691(12)60032-x
  19. Heimes K, Feistel B, Verspohl EJ. Impact of the 5-HT<sub>3</sub> receptor channel system for insulin secretion and interaction of ginger extracts. *Eur J Pharmacol.* 2009;624(1-3):58-65. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.09.049
  20. Kintscher U, Law RE. PPARgamma-mediated insulin sensitization: the importance of fat versus muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(2):E287-291. doi: 10.1152/ajpendo.00440.2004

## CONTACT INFORMATION

**\*Wiwik Handayani**, PhD student, Department of Biomedic, Faculty of Medicine; address: Malang 65145, East Java, Indonesia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8744-3610>; e-mail: [daffawiwik@yahoo.co.id](mailto:daffawiwik@yahoo.co.id)

**Sri Andarini**, lecturer, Faculty of Medicine; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9000-239X>; e-mail: [sriandarini@yahoo.com](mailto:sriandarini@yahoo.com)

**Diana Lyrwati**, Master of Science, PhD, lecturer, Faculty of Medicine; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5931-3245>; e-mail: [diana.l@ub.ac.id](mailto:diana.l@ub.ac.id)

**Achmad Rudijanto**, Sp.PD.KE, lecturer, Faculty of Medicine; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3380-3208>; e-mail: [achmadrudijanto@yahoo.co.id](mailto:achmadrudijanto@yahoo.co.id)