

Efek Antidiabetes *Konjac Glucomannan* pada Tikus Wistar Terinduksi *Alloxan*

Alfia Pradita Sari

Universitas Muhammadiyah Ponorogo, Ponorogo, Indonesia; alfiapradita98@gmail.com

Sugeng Mashudi

Universitas Muhammadiyah Ponorogo, Ponorogo, Indonesia; sugengmashudi@umpo.ac.id (koresponden)

Dianita Rifqia Putri

Universitas Muhammadiyah Ponorogo, Ponorogo, Indonesia; rifqiaputri@yahoo.com

Bryan Anggara Putra

Universitas Muhammadiyah Ponorogo, Ponorogo, Indonesia; briiananggara26@gmail.com

Fany Risma Afriani

Universitas Muhammadiyah Ponorogo, Ponorogo, Indonesia; fanyrismaafriani@gmail.com

Tukimin bin Sansuwito

Lincoln University College, Malaysia; tukimin@lincoln.edu.my

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus describes a long-term endocrine disorder that disrupts metabolic pathways and is characterized by impaired insulin resistance and inadequate insulin production, which is associated with abnormal glucose production. This can be prevented by consuming various food ingredients, but there is no coherent explanation regarding the administration of Konjac Glucomannan as an antidiabetic. The aim of this study was to explain the effectiveness of Konjac Glucomannan in reducing glucose levels in mice with alloxan-induced diabetes. The experimental design in this study consisted of three groups, each consisting of five male Wistar rats. The negative control group consisted of five diabetic mice. The positive control group consisted of five diabetic mice that were given glibenclamide at a dose of 0.7 ml intraperitoneally. Diabetic mice included in the treatment group were given Konjac Glucomannan extract orally at a dose of 50 mg/kg body weight as therapy. Before being given treatment, the blood glucose level of each rat was measured using a glucometer by cutting the rat's tail and removing some of the blood. To confirm the results, glucose levels were checked again three days and seven days after therapy. Next, analysis was carried out using ANOVA. The analysis results showed that the p value was 0.001. Furthermore, it was concluded that diabetic mice given Konjac Glucomannan extract would experience effects similar to those of diabetic mice given glibenclamide, as indicated by a decrease in blood glucose levels. Konjac Glucomannan decreases gluconeogenesis and insulin pathway protein expression which is characterized by a decrease in glucose levels. Therapy using Konjac Glucomannan can reduce glucose levels and is beneficial for health when treating type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus type 2; Konjac Glucomannan; wistar; insulin; glucose levels

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 menggambarkan kelainan endokrin jangka panjang yang mengganggu jalur metabolisme dan ditandai dengan gangguan resistensi insulin serta produksi insulin yang tidak memadai, yang terkait dengan produksi glukosa abnormal. Ini dapat dicegah melalui konsumsi berbagai bahan makanan, namun belum ada penjelasan yang runtut tentang pemberian *Konjac Glucomannan* sebagai antidiabetes. Tujuan penelitian ini adalah untuk menjelaskan efektivitas *Konjac Glucomannan* dalam menurunkan kadar glukosa pada tikus dengan diabetes yang diinduksi *alloxan*. Desain eksperimental dalam penelitian ini terdiri dari tiga kelompok yang masing-masing terdiri dari lima ekor tikus wistar jantan. Kelompok kontrol negatif terdiri dari lima tikus diabetes. Kelompok kontrol positif terdiri dari lima tikus diabetes yang diberi glibenklamid dengan dosis 0,7 ml intraperitoneal. Tikus diabetes termasuk dalam kelompok perlakuan diberikan ekstrak *Konjac Glucomannan* secara oral dengan dosis 50 mg/kg berat badan sebagai terapi. Sebelum diberikan perlakuan, kadar glukosa darah setiap tikus diukur menggunakan glukometer dengan cara memotong ekor tikus dan mengeluarkan sebagian darahnya. Untuk memastikan hasilnya, kadar glukosa diperiksa kembali pada tiga hari dan tujuh hari setelah diberi terapi. Selanjutnya dilakukan analisis menggunakan ANOVA. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai p adalah 0,001. Selanjutnya disimpulkan bahwa pada tikus dengan diabetes yang diberi ekstrak *Konjac Glucomannan* akan timbul efek yang serupa dengan tikus diabetes yang diberi glibenklamid, yang ditunjukkan dengan penurunan kadar glukosa darah. *Konjac Glucomannan* menurunkan glukoneogenesis dan ekspresi protein jalur insulin yang ditandai dengan penurunan kadar glukosa. Terapi menggunakan *Konjac Glucomannan* dapat menurunkan kadar glukosa dan bermanfaat bagi kesehatan saat mengobati diabetes melitus tipe 2.

Kata kunci: diabetes melitus tipe 2; *Konjac Glucomannan*; wistar; insulin; kadar glukosa

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah penyakit yang berpotensi mematikan dan disebabkan oleh peningkatan kadar insulin yang menyebabkan ketidakmampuan penyerapan dan pengeluaran insulin pada sel beta (b) pankreas. DMT2 adalah suatu kondisi medis yang didefinisikan melalui gangguan ekspresi insulin dan toleransi yang tidak memadai terhadap insulin, yang terkait dengan metabolisme gula, lipid, asam amino, air, dan elektrolit yang tidak normal.^(1,2) Karena diabetes tipe 2 dan gangguan toleransi glukosa (IGT) semakin meningkat di setiap negara sejak tahun 1980, menghindari pertumbuhan lebih lanjut dari populasi tersebut telah menjadi isu prioritas utama.^(3,4) Menurut laporan terbaru Federasi Diabetes Internasional, diagnosis diabetes telah meningkat dengan sangat cepat, mencapai 108 juta kasus pada tahun 1980 dan menjadi 463 juta pada tahun 2019, dengan jumlah total diperkirakan akan melonjak menjadi 700 juta pada tahun 2045.^(5,6) Karena meningkatnya morbiditas dan mortalitas, diabetes melitus tipe 2 bukan sekadar situasi darurat medis, namun juga merupakan tantangan

sosial yang berat.^(7,8) Terapi diabetes tipe 2 bergantung pada pengendalian defisiensi insulin dan proses biologis insulin.^(9,10) KGM dapat meningkatkan respons terhadap insulin melalui regulasi reseptor hormon sehingga menghasilkan peningkatan regulasi gen dan protein.^(11,12)

DMT2 dikelola oleh obat-obatan yang mengontrol detak jantung, lipid, dan kadar glukosa yang beredar (misalnya inhibitor glukosidase dan *thiazolidinediones*).^(13,14) Meskipun pengobatan DMT2 dengan metformin dan glibenclamide menunjukkan penurunan kadar glukosa yang cukup besar pada dalam waktu singkat, pasien yang menjalani pengobatan jangka panjang mungkin akan mengalami efek negatif seperti kelainan endokrin.^(15,16) Penggunaan obat dalam jangka panjang dapat menyebabkan kembung dan diare, dan sebagian besar penderita DMT2 harus menerima suntikan insulin untuk menjaga kadar glukosa tetap normal.^(17,18)

Beberapa polisakarida makanan telah terbukti membantu mengatur kadar glukosa, termasuk yang ditemukan dalam oatmeal, kopi, buah-buahan, dan labu.^(19,20) Selain itu, partikel yang larut dalam air terbukti meningkatkan mekanisme pencernaan di lambung sekaligus menurunkan kadar glukosa.^(21,22) Dalam hal ini, KGM yang merupakan karbohidrat nutrisi cair dalam air yang berasal dari akar *Amorphophallus konjac* memiliki kemampuan untuk menurunkan glukosa. Berat suatu zat berkisar antara 500 dan 2000 kDa menurut metode ekstraksi dan penyedia yang berbeda.^(7,23) KGM hanya memiliki satu komponen sehingga memiliki sedikit efek buruk bagi tubuh dibandingkan serat nutrisi lainnya (serat sereal dan serat nabati).^(24,25) Makanan lain (seperti kacang-kacangan, tepung, dan jagung) memiliki serat yang jauh lebih sedikit per 100 g dibandingkan KGM.⁽²⁶⁾ Aspek yang paling penting adalah KGM dapat mempengaruhi lipid darah, flora usus, stres oksidatif, penekanan imunologi, dan faktor lain selain gula darah.^(27,28)

KGM dengan kemurnian 40% mampu menurunkan glukosa pada DMT2.^(29,30) Oleh karena itu, perlu penjelasan lebih lanjut bagaimana KGM dapat mempengaruhi DMT2 melalui proses kimia yang berdasarkan aktivitas hipoglikemik. Tujuan penelitian ini adalah untuk menjelaskan efektivitas KGM dalam menurunkan kadar glukosa pada tikus diabetes yang diinduksi alloxan.

METODE

Penelitian ini menggunakan 15 tikus wistar jantan yang dipisahkan menjadi tiga kategori berbeda: kelompok kontrol negatif (5 wistar), kelompok kontrol positif (5 wistar), dan kelompok perlakuan (5 wistar), dengan tikus di setiap kelompok dipilih secara acak. Perlakuan dengan pemberian Alloxan (100 mg/kg berat badan) untuk menimbulkan efek DM pada tikus dan pemberian KGM secara oral dilakukan selama 7 hari.

Kelompok I: kelompok kontrol negatif.

Kelompok II: Glibenklamid (0,7 ml) sebagai kelompok kontrol positif.

Kelompok III: 50 mg/kg bb KGM sebagai kelompok perlakuan.

Pada tikus wistar, *alloxan* digunakan untuk mengembangkan diabetes melitus tipe 2. *Alloxan* menginduksi diabetes melalui proses yang melibatkan sel beta (b) usus hepatic terdegradasi sebagian dan akibatnya terjadi penurunan konsentrasi dan kualitas glukosa yang dihasilkan oleh sel-sel ini.⁽³¹⁾ Dunn & McLetchie yang berhasil menyebabkan diabetes pada kelinci percobaan dalam penelitian mereka, adalah orang pertama yang menjelaskan penggunaannya sebagai obat diabetogenik pada.⁽³²⁾ Setelah masa adaptasi, tikus diberi 100 mg/kg berat badan *alloxan* secara intraperitoneal. Keesokan harinya, kadar glukosa darah diperkirakan akan meningkat. Sepanjang percobaan, tikus penderita diabetes diberikan makanan dan minuman. Hasil pengukuran berupa rata-rata deviasi standar (SD) kumpulan informasi umum terbukti ditampilkan. Analisis varians satu arah (ANOVA) digunakan untuk menganalisis data di SPSS.

Penelitian ini dilaksanakan dengan mengikuti kaidah etika penelitian kesehatan dengan segala ketentuan di dalamnya.

HASIL

Pada Tabel 1 terlihat bahwa nilai p adalah <0,001 yang berarti bahwa kelompok terapi dengan KGM mempunyai efek antidiabetes yang sama dengan terapi *glibenclamide*, berdasarkan tabel hasil uji analisis menggunakan One Way ANOVA.

Tabel 1. Hasil ANOVA mengenai kadar glukosa

Case	Sum of squares	df	Mean square	F	p	η^2
Kelompok	9090.133	2	4545,067	97.464	<0,001	0,942
Residuals	559.600	12	46,633			

Tabel 2. Hasil analisis deskriptif mengenai kadar glukosa

Kelompok	n	Mean	SD	SE	Coefficient of variation
KGM	5	87,400	8,503	3,803	0,097
Kontrol negatif	5	122,600	6,348	2,839	0,052
Kontrol positif	5	62,600	5,225	2,337	0,083

Hasil analisis pada Tabel 2 menunjukkan perbandingan ketiga pengobatan, terapi menggunakan KGM hampir memberikan hasil yang signifikan jika dibandingkan dengan terapi menggunakan glibenclamide dengan nilai *mean* 87.400 dan nilai SD 8,503.

PEMBAHASAN

Fosforilasi merupakan langkah penting dalam aktivasi protein yang mengindikasikan insulin, yang memimpin pergerakan melalui reseptor glukosa.⁽³³⁾ *Alloxan* yang diberikan pada tikus menyebabkan kerusakan reseptor insulin dan menurunkan ekspresi IR-, p-IRS-1, p-Akt, dan GLUT-2 di hati. Jalur pensinyalan insulin terdiri dari banyak protein yang diproduksi oleh gen berbeda dan memainkan peran penting dalam homeostasis darah dan fungsi lainnya.^(27,29) Pengobatan dengan KGM dengan dosis 50 mg/kg bb. meningkat secara signifikan

($p < 0,01$) ekspresi gen pensinyalan insulin pada kelompok diabetes dan hal ini dapat dikonfirmasi atau ditunjukkan dari hasil tes glukosa darah pada hari ketiga setelah tikus diabetes diberikan terapi Tabel 3. Temuan ini sebanding dengan tikus yang diobati dengan Glibenclamid Tabel 4. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan pada tikus dengan kerusakan hati yang disebabkan oleh pemberian suntikan CCl_4 subkutan sebagai percobaan, penatalaksanaan KGM mungkin menurunkan regulasi peningkatan kadar ALT dan AST yang luar biasa dalam aliran darah, dan mengatur A/G dengan lebih kuat.⁽³⁴⁾

Morbiditas dan mortalitas diabetes melitus tipe 2 (DMT2) menimbulkan masalah kesehatan serius di seluruh dunia.⁽³⁵⁾ Diabetes tipe 2 secara signifikan dikaitkan dengan ketidakpekaan insulin, kelebihan berat badan, dan kerusakan sel β yang merupakan gejala resistensi insulin. Hasilnya, kami menggunakan prototipe hewan yang mungkin menyeru individu DMT2. Kami menggunakan injeksi *alloxan* untuk menginduksi DMT2 pada tikus wistar jantan. Alloxan telah dikaitkan dengan resistensi insulin, intoleransi glukosa, dan peningkatan massa lemak tubuh.⁽³⁶⁾ Alloxan digunakan untuk menyebabkan kegagalan sel beta setelah keadaan resistensi insulin. Karena rangkaian kejadian patologis seperti resistensi insulin, obesitas, dan kegagalan sel β , ini adalah model tikus DMT2 yang sempurna. Regimen pengobatan DMT2 bervariasi, namun beberapa di antaranya memiliki efek samping parah yang dapat menyebabkan berbagai masalah.⁽¹⁵⁾ Sebagai konsekuensinya, harus ada kebutuhan mendesak untuk menciptakan program terapi yang lebih baik dan tidak memiliki efek samping. Konsumsi buah-buahan dan sayuran serta serat nutrisi membantu menghindari perkembangan diabetes tipe 2 dengan menurunkan produksi insulin dan mengoptimalkan toleransi glukosa yang bersirkulasi dan konsentrasi insulin.^(18,28) Studi kohort mengenai asupan serat makanan menunjukkan bahwa hal ini dapat menurunkan risiko DMT2 pada kedua jenis kelamin.⁽³⁷⁾ KGM merupakan serat pangan potensial dengan beragam manfaat kesehatan. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk menjelaskan kemanjuran pengobatan KGM pada DMT2 dengan memodulasi sistem sinyal insulin, yang dibuktikan dengan penurunan kadar glukosa darah. Dosis KGM dihitung menggunakan penelitian sebelumnya.⁽²⁹⁾ Kami mempelajari banyak parameter dasar dalam studi ketergantungan dosis KGM (40, 80, 120 mg/kg berat badan) yang disebutkan sebelumnya dan para peneliti memilih dosis efektif KGM 50 mg/kg bb. sebagai dosis terapeutik untuk tikus diabetes.

Uji awal dilakukan untuk mengetahui kadar glukosa pada tikus penelitian sebelum diberikan alloxan untuk dijadikan diabetes. Temuan kami mengungkapkan bahwa tikus diabetes yang tidak diberi terapi KGM mengalami peningkatan kadar glukosa yang signifikan pada hari ke-3. Sebaliknya, ketika kadar glukosa dinilai pada saat yang sama, tikus yang diobati dengan KGM dengan dosis 50 mg/kg bb menunjukkan penurunan kadar glukosa selama periode waktu yang sama. Selain itu, jika dibandingkan dengan tikus penderita diabetes, kisaran kadar glukosa yang bervariasi pada tikus yang diobati dengan KGM menyiratkan bahwa KGM membantu normalisasi glukosa. Pada tikus diabetes yang diobati dengan obat konvensional Glibenclimide, temuan serupa diperoleh. Selain itu, temuan kami sesuai dengan temuan terdahulu^(29,30) yang menemukan regulasi glukosa pada tikus DMT2 yang diinduksi HFD/STZ. Persepsi sel terhadap glukosa antar sel berkurang akibat disfungsi sel β yang diperantarai alloxan, menyebabkan gangguan metabolisme glukosa normal dan penurunan produksi glikogen endogen.⁽³¹⁾ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tikus diabetes memiliki kadar glukosa lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif. Pengobatan KGM secara signifikan ($p < 0,01$) menurunkan kadar glukosa. Hasilnya sebanding dengan yang diperoleh pada tikus diabetes yang diobati dengan Glibenclamide, menunjukkan bahwa KGM memiliki kapasitas luar biasa untuk meningkatkan produksi simpanan glikogen di hepatosit melalui modulasi sekresi insulin.⁽⁷⁾ Pewarnaan spesifik glikogen memberikan hasil yang sebanding untuk menambah kekuatan tambahan pada hasil biokimia.⁽²⁹⁾ Karena kurangnya peralatan yang memadai, tidak ada tes biokimia yang dilakukan dalam penyelidikan ini untuk mendukung kesimpulan ini.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa KGM dapat menurunkan kadar glukosa dengan meningkatkan sensitivitas insulin terhadap reseptornya dan memodulasi jalur translokasi Glut-2, yang memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel. Efek terapeutik KGM dalam penyelidikan kami serupa dengan penelitian antidiabetik.⁽²⁹⁾ yang mungkin berfungsi dengan mengatur jalur pensinyalan insulin untuk menunjukkan penguatan efek terapeutik DMT2. Meskipun demikian dengan keterbatasan peneliti dan bidang yang menjadi fokus peneliti, peneliti belum mengkaji teori yang membahas jalur insulin secara detail. Oleh karena itu, diharapkan ada lebih banyak peneliti yang menyelidiki secara menyeluruh anggapan bahwa KGM dapat menurunkan glukosa melalui jalur insulin.

KESIMPULAN

Temuan kami menunjukkan bahwa KGM adalah pengobatan yang menjanjikan untuk diabetes tipe 2. Singkatnya, terapi KGM dapat menurunkan kadar glukosa darah. Oleh karena itu, temuan kami menunjukkan bahwa KGM dengan dosis 50 mg/kg bb. memiliki dampak antidiabetes dengan memodulasi sistem sinyal insulin, yang ditunjukkan dengan penurunan kadar glukosa darah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Griffin S. Diabetes precision medicine: plenty of potential, pitfalls and perils but not yet ready for prime time. *Diabetologia*. 2022;65(11):1913–1921.
2. DeFronzo RA, Ferrannini E. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019.
3. NCD-RisC. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027):1513–1530.
4. Sirdah MM, Reading NS. Genetic predisposition in type 2 diabetes: A promising approach toward a personalized management of diabetes. *Clin Genet*. 2020;98(6):525–547.
5. Uusitupa M, Khan TA. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(11).
6. Khan RS, Bril F. Modulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019;70(2): 711–724.

7. Zhang Z, Zhang Y, Tao X, Wang Y, Rao B, Shi H. Effects of glucomannan supplementation on type II diabetes mellitus in humans: a meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(3):601.
8. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *WJD*2015;6(3)456.
9. Chaudhury A, et al. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:6.
10. Abutair AS, Naser IA, Hamed AT. Soluble fibers from psyllium improve glycemic response and body weight among diabetes type 2 patients (randomized control trial). *Nutr J*. 2016;15(1):86.
11. Shimizu T, Saito T. Resolvin E3 ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance via the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt signaling pathway in adipocytes. *FASEB J*. 2022;36(3):e22188.
12. Mao T, Huang F, Zhu X, Wei D, Chen L. Effects of dietary fiber on glycemic control and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Functional Foods*2021;82:104500.
13. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics,” *Biomed Pharmacother*. 2020;131(110708).
14. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *IJMS*. 2020;21(17):6275.
15. Gomes MB, Rathmann W. Treatment of type 2 diabetes mellitus worldwide: Baseline patient characteristics in the global DISCOVER study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;151:20–32.
16. Uchikawa E, Choi E, Shang G, Yu H, Bai XC. Activation mechanism of the insulin receptor revealed by cryo-EM structure of the fully liganded receptor-ligand complex. *Elife*. 2019;8:e48630.
17. Lee SH, Yoon KH. A century of progress in diabetes care with insulin: a history of innovations and foundation for the future. *Diabetes Metab J*. 2021;45(5):629–640.
18. Jayachandran M, Wu Z, Ganesan K, Khalid S, Chung SM, Xu B. Isoquercetin upregulates antioxidant genes, suppresses inflammatory cytokines and regulates AMPK pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*. 2019;303:62–69.
19. Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Efficacy of cellulase and mannanase hydrolysates of konjac glucomannan to promote the growth of lactic acid bacteria. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2012;92(11):2394–2396.
20. Ganesan K, Xu B. Anti-diabetic effects and mechanisms of dietary polysaccharides. *Molecules*. 2019;24(14):24142556.
21. McRorie JW, McKeown NM. Understanding the physics of functional fibers in the gastrointestinal tract: an evidence-based approach to resolving enduring misconceptions about insoluble and soluble fiber. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(2):251–264.
22. Giuntini EB, Sardá FAH, de Menezes EW. The effects of soluble dietary fibers on glycemic response: an overview and futures perspectives. *Foods*. 2022;11(23)11233934.
23. Tester RF. Beneficial health characteristics of native and hydrolysed konjac (*Amorphophallus konjac*) glucomannan. *J Sci Food Agric*. 2016;96(10):3283–3291.
24. Behera SS, Ray RC. Konjac glucomannan, a promising polysaccharide of *Amorphophallus konjac* K. Koch in health care. *Int J Biol Macromol*. 2016;92:942–956.
25. Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The health benefits of dietary fibre. *Nutrients*. 2020;12(10):3209.
26. Abuajah CI, Ogbonna AC, Osuji CM. Functional components and medicinal properties of food: a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(5):2522–2529.
27. Fang Y, Ma J. Konjac glucomannan: an emerging specialty medical food to aid in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Foods*. 2023;12(2):363.
28. Chen H, Nie Q, Hu J, Huang X, Zhang K, Nie S. Glucomannans alleviated the progression of diabetic kidney disease by improving kidney metabolic disturbance. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2019;63(12):1801008.
29. Li X, Jayachandran M, Xu B. Antidiabetic effect of konjac glucomannan via insulin signaling pathway regulation in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats. *Food Research International*. 2021;149:110664.
30. Gamboa-Gómez CI, Guerrero-Romero F, Sánchez-Meraz MA, Simental-Mendía LE. Hypoglycemic and antioxidant properties of konjac (*Amorphophallus konjac*) in vitro and in vivo. *J Food Biochem*. 2020;44(12):e13503.
31. Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*. 2017;53(6):365–374.
32. Dunn JS, Mclethie NGB. Experimental alloxan diabetes in the rat. *The Lancet*. 1943;242(6265):384–387.
33. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(1):e142241.
34. Tong L, Chi C, Zhang Z. Association of various glycemic variability indices and vascular outcomes in type-2 diabetes patients: A retrospective study. *Medicine*. 2018;97(21):e10860.
35. Milardi D, Gazit E. Proteostasis of islet amyloid polypeptide: a molecular perspective of risk factors and protective strategies for type II diabetes. *Chem Rev*. 2021;121(3):1845–1893.
36. Khedher MRB, Hammami M. Preventive effects of *Salvia officinalis* leaf extract on insulin resistance and inflammation in a model of high fat diet-induced obesity in mice that responds to rosiglitazone. *PeerJ*. 2018;6:e4166.
37. Chen C, Zeng Y. Therapeutic effects of soluble dietary fiber consumption on type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2016;12(2):1232–1242.