

Účinnost fytoterapie v léčbě diabetes mellitus 2. typu

MUDr. David Koupý¹, PharmDr. Jana Rudá-Kučerová, Ph.D.^{2,3}

¹Vojenská nemocnice Brno, Interní oddělení, Brno, Česká republika

²Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, Farmakologický ústav, Brno, Česká republika

³Masarykova Univerzita, CEITEC – Středoevropský technologický institut, Brno, Česká republika

Diabetes mellitus 2. typu je v souladu platnými doporučenými postupy léčen dietou, perorálními antidiabetiky nebo inzulinem. Na trhu se však vyskytuje i velké množství fytofarmak registrovaných nejen jako doplňky stravy, ale i jako léčiva. Rostlinné drogy v nich obsažené prokazují farmakologické účinky v preklinických i klinických studiích, a je tedy možné je v souladu se standardy medicíny založené na důkazech využívat v podpůrné léčbě diabetu. Cílem této práce je analýza složení a účinnosti fytofarmak registrovaných jako léčivé přípravky a dalších dobře popsanych rostlinných drog obsažených v čajových směsích pro diabetiky.

Klíčová slova: *diabetes mellitus*, fytoterapie, léčivé rostliny.

Effectiveness of phytotherapy in treatment of diabetes mellitus TYPE 2

Diabetes mellitus type 2 is treated in accordance with current guidelines by diet and administration of oral antidiabetic agents or insulin. Additionally, there is a high number of available phytopreparations marketed not only as food supplements but also as drugs. Herbal drugs used in these preparations possess well described pharmacological effects proven in both preclinical and clinical studies. Thus, it is possible to use them in accordance with evidence based medicine standards for adjuvant treatment of diabetic patients. The aim of this work is to provide a survey of herbal drugs and their pharmacological effects registered as drugs and other promising and well described herbal drugs used in medicinal tea blends.

Key words: *diabetes mellitus*, phytotherapy, herbal drugs.

Interní Med. 2015; 17(5): 240–242

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je skupinou chronických onemocnění metabolismu cukrů, jejichž společným symptomem je hyperglykemie. Incidence onemocnění se v populaci blíží k 10 %. V patogenezi diabetu 2. typu hraje roli porucha citlivosti periferních tkání na inzulin a porucha sekrece inzulinu (1). Chronická hyperglykemie vede k endoteliální dysfunkci a ke vzniku mikro- a makrovasculárních pozdních komplikací, které jsou nejčastější příčinou mortality i morbidit diabetiků (2, 3). V léčbě diabetiků 2. typu volíme způsoby nefarmakologické a farmakologické.

Nefarmakologická léčba DM 2. typu spočívá v diabetické dietě, redukcí hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity. Farmakologická léčba perorálními antidiabetiky (PAD) zahrnuje léčiva snižující inzulinovou rezistenci (biguanidy a thiazolidindiony), zvyšující sekreci inzulinu (deriváty sulfonylurey a glinidy), ovlivňující inkretinový systém (inhibitory DPP-IV a GLP-1 mimetika), snižující absorpci sacharidů z GIT (inhibitory α -glukosidázy) a léčiva zvyšující vylučování glukózy močí (inhibitory SGLT-2). Tato léčiva se nasazují u pacientů podle platných guidelines, přičemž léčivem první volby u všech diabetiků 2. typu je metformin (4). V případě, že

léčba PAD nevede k uspokojivým výsledkům, zahajuje se terapie inzulinem.

Fytoterapie je adjuvatní léčba ke standardní léčbě diabetiků 2. typu, která má podpůrné účinky a může vést ke snížení spotřeby klasických farmak, komplexně pozitivně ovlivňuje projevy metabolického syndromu a oddaluje vznik pozdních komplikací diabetu (5). Pravidelné užívání léčivých antidiabetických čajů a doplňků stravy má pro pacienta nejen pozitivní psychologický efekt, ale vykazuje i vědecky podložené hypoglykemické účinky. Účinné látky z rostlin se již v minulosti staly zdrojem nových léčiv, např. u metforminu (6).

Současné možnosti fytoterapie diabetes mellitus typu 2

Analýza složení léčivého čaje Diabetan®

V současné době lze zakoupit v českých lékárnách mnoho antidiabetických bylinných směsí pro přípravu odvarů. Většina z nich je však registrována jako doplňky stravy, u nichž se nevyžaduje před uvedením na trh důkaz účinnosti. Jako léčivý přípravek byl jako jediný Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) registrován roku 1969 léčivý čaj Diabetan® od firmy Leros (Farmakoterapeutická skupina: Fytofarmakum – adjuvantní léčba diabetes

Tabulka 1. Složení léčivého čaje Diabetan dle SPC (7)

Český název drogy	Latinský název drogy	1 nálevový sáček (1,5 g)	100,0 g
Fazol plod bez semen	<i>Phaseoli fructus sine sem.</i>	0,170 g	17,0 g
Borůvka nať	<i>Myrtilli herba</i>	0,150 g	15,0 g
Šalvěj lékařská nať	<i>Salviae officinalis herba</i>	0,150 g	15,0 g
Jestřábina nať	<i>Galegae herba</i>	0,120 g	12,0 g
Truskavec nať	<i>Polygoni avic. herba</i>	0,100 g	10,0 g
Pampeliška kořen s natí	<i>Taraxaci radix cum herba</i>	0,080 g	8,0 g
Ostružiník list	<i>Rubi fruticosi folium</i>	0,080 g	8,0 g
Fenykl obecný pravý plod	<i>Foeniculi amari fructus</i>	0,080 g	8,0 g
Lopuch kořen	<i>Bardanae radix</i>	0,050 g	5,0 g
Lékořice kořen	<i>Liquiritiae radix</i>	0,200 g	2,0 g

mellitus, ATC kód: V11). Tabulka 1 uvádí jeho úplné složení včetně dávek.

Podívejme se na jednotlivé složky čajové směsi Diabetan® blíže. V textu níže jsou uvedeny rostlinné drogy řazené sestupně dle množství v Diabetanu®. U každé rostlinné drogy je uvedeno tradiční užití v lidové medicíně, výčet obsahových látek (OL) a prokázané účinky, případně i mechanismus účinku obsahových látek či extraktů z rostlin, pokud je znám.

Fazol plod bez semen

Fazol se užívá jako antidiabetikum a diuretikum.

OL: Aminokyseliny, steroly, flavonoidy, cholin, oligosacharidy, hemicelulózy, organické kyseliny, allantoin, glukokininy, trigonellin, kyselina křemičitá, kobalt, měď, zinek.

Účinky: Vodný extrakt z lusků fazole vykazuje hypoglykemický, hypolipidemický efekt, snižuje tělesnou hmotnost (8), působí antioxidačně (9) a snižuje riziko pozdních komplikací způsobených glykací kolagenu (10) u diabetických potkanů.

Borůvka nať

Borůvka se užívá jako antidiabetikum a slabé diuretikum, při průjmech a střevní dysmikrobii pro antiflogistické a adstringentní účinky.

OL: Proanthokyanidiny, fenolové kyseliny, flavonoidy, chinolizidinové alkaloidy, katechin, hydrochinon, arbutin.

Účinky: Antokyaniny stimulují sekreci inzulinu v B-buňkách pankreatu (11), zvyšují vylučování adipocytokinů a expresi genů v adipocytech in vitro (12) a snižují inzulinovou rezistenci tkání stimulací AMP-aktivované proteinové kinázy (AMPK) v adipocytech, kosterním svalstvu a játrech u diabetických myší (13). Polyfenoly zpomalují vstřebávání sacharidů tenkým střevem inhibicí trávicích enzymů α -glukosidázy, proteázy a lipázy (14).

Šalvěj lékařská nať

Šalvěj se užívá ve formě kloktadla při zánětech dutiny ústní a hrtanu, vnitřně jako antihidrotikum, stomachikum a antidiabetikum.

OL: Flavonoidy (luteolin, apigenin), triterpeny, diterpeny, kyselina rozmarýnová, silice (kafr, cineol, thujon, humulen, alfa pinen, kamfen, limonen, linalool, bornyl acetát).

Účinky: Čaj ze šalvěje zvyšuje senzitivitu jater k inzulinu, čímž inhibuje glukoneogenezi podobným mechanismem jako metformin u diabetických potkanů (15). Pití šalvějového čaje zlepšilo lipidový profil v klinické studii

u 6 zdravých dobrovolníků (16) a v jiné klinické studii u 80 diabetiků 2. typu zlepšilo kompenzaci diabetu a lipidový profil (17). Diterpeny snižují inzulinovou rezistenci aktivací jaderných receptorů PPAR- γ podobně jako thiazolidindiony (18). Rozmarýnová kyselina moduluje přechod transportéru glukózy SGLT-1 v tenkém střevě, a tím snižuje resorpci sacharidů (19) a zlepšuje projevy diabetické neuropatie (20). Thujon upravuje lipidový profil u diabetických potkanů (21). Extrakt ze šalvěje inhibuje α -glukosidázu, zvyšuje expresi mRNA pro inzulin a GLUT-4 v srdečním svalstvu. Flavonoidy (např. kvercetin) inhibují enzymy glukoneogenezy (22).

Jestřabina nať

Jestřabina se užívá pro antidiabetické účinky a podporu tvorby mateřského mléka.

OL: Galegin, guanidin, arginin, galuteolin, saponiny, hořčiny, třísloviny.

Účinky: Galegin a guanidin jsou látky, které snižují inzulinovou rezistenci a byly inspirací pro syntézu biguanidových PAD. Aktivují AMPK v adipocytech, tím se zvyšuje vychytávání glukózy a inhibuje acetyl-CoA karboxyláza, čímž se inhibuje syntéza a stimuluje oxidace mastných kyselin, což přispívá ke snížení hmotnosti (23).

Truskavec nať

Truskavec se přidává do čajových směsí používaných jako antidiabetikum, diuretikum při léčbě močových infekcí a expektorans při léčbě respiračních infekcí.

OL: Třísloviny, kyselina křemičitá, flavonoidy (kvercetin), glykosidy (avicularin), hyperosid, slizy, malé množství silice a saponinů.

Účinky: Extrakt z truskavce inhibuje diferenciaci adipocytů v tukové tkáni, suprimuje lipogenezi a vykazuje antioxidační účinky u obézních myší (24).

Pampeliška kořen s natí

Pampeliška se užívá pro obsah hořčin jako amarum, stomachikum a cholagogum, dále působí mírně diureticky a pro vysoký obsah inulinu a inozitolu působí hypoglykemicky.

OL: Polysacharidy (inulin), inozitol, hořčiny (taraxacin, laktupikrin), fytosteroly (taraxasterol), steroly (sitosterol, stigmasterol), třísloviny, silice.

Účinky: Inulin, nevstřebatelný polysacharid, působící v tlustém střevě jako probiotikum pro růst bifidobakterií, které mají schopnost ovlivnit absorpci cholesterolu, a tím mají preventivní vliv na vznik obezity a diabetu (25). Extrakt z pampelišky působí jako sekretagogum inzulinu

v podmínkách in vitro (26), upravuje lipidový profil a vykazuje antioxidační a hypoglykemické účinky u diabetických myší (27).

Ostružiník list

Ostružiník se užívá pro své adstringentní účinky proti průjmům, u žaludečních potíží, dále působí mírně diureticky. Odvar se kloktá při zánětech v dutině ústní. Je nositelem chuti čajových směsí.

OL: Třísloviny, organické kyseliny, flavonoidy, triterpeny, anthokyaniny a jiné fenoly.

Účinky: Extrakt z ostružiníku snižuje glykemii neznámým mechanismem účinku u diabetických myší (28).

Fenykl obecný pravý plod

Fenykl se užívá při zažívacích obtížích a nadýmání pro vysoký obsah silic, při infekcích dýchacích cest pro sekretomotorické a expektorantní účinky a jako korigens chuti.

OL: Silice (anethol, methylchavicol, fenchon, fenikulin), furanokumariny, olej, cukry.

Účinky: Extrakt z fenyklu prokazuje antioxidační účinky (29) a inhibuje alternativní polyolovou cestu zpracování glukózy buňkami (30), čímž brání rozvoji pozdních komplikací diabetu. Anethol upravuje aktivitu jaderného transkripčního faktoru NF- κ B, jehož zvýšená aktivita je mimojiné zodpovědná za vznik chronického zánětu a progresi makrovaskulárních komplikací diabetu (31).

Lopuch kořen

Lopuch se užívá vnitřně jako mírné diuretikum, laxativum, diaforetikum a antidiabetikum, zevně ve formě koupelí jako dermatologikum při ekzémech a vyrážkách.

OL: Inulin, lignany (arctiin a jeho aglykon arctigenin), polyalkeny, polyalkyny.

Účinky: Směs lignanů snižuje glykemii a upravuje lipidogram u diabetických myší (32), zvyšuje sekreci inzulinu a inkretinu GLP-1 a snižuje absorpci glukózy střevem inhibicí α -glukosidázy u potkanů (33). Arctiin z plodu lopuchu reguluje expresi nefrinu, podocinu a heparanázy v ledvinách, čímž zmírňuje albuminurii a glomerulosklerózu při diabetické nefropatii (34), snižuje hodnoty HbA1c a inhibuje progresi diabetické retinopatie (35) u diabetických potkanů. Arctigenin aktivuje AMPK obdobným mechanismem jako metformin, čímž došlo ke zvýšení fyzické výdrže u myší (36). Extrakt ze semen ovlivňuje aktivitu TNF- α , a tím i produkci adiponektinu v adipocytech in

vitro (37). Extrakt z lopuchu a kozince zmírňuje následky diabetické nefropatie inhibicí aktivity ROS a NF- κ B v ledvinné tkáni diabetických potkanů (38).

Lékořice kořen

Lékořice se užívá se při infekcích horních cest dýchacích, ulehčuje odkašlávání, působí mírně projímavě, hepatoprotektivně a protizánětlivě na žaludek a střeva.

OL: Saponiny (glycyrrhizin), flavonoidy (glabridin, likviricin, isoliquiritigenin, liquiritigenin), hořčiny.

Účinky: Glycyrrhizin působí snížení glykemie, lipidemie a antioxidačně u diabetických potkanů (39). Glabridin působí antioxidačně, neuroprotektivně a inhibuje cholinesterázu, čímž zmírňuje poruchy učení a paměti u diabetických potkanů (40). Isoliquiritigenin a liquiritigenin působí hypoglykemicky i u nediabetických myší (41).

Další obsahové látky dalších rostlin s vysokou antidiabetickou účinností

Složky Diabetanu® nejsou vyčerpávajícím seznamem rostlin, u nichž byla prokázána antidiabetická účinnost. Existuje velké množství preklinických i klinických studií, které poskytují přesvědčivou evidenci farmakologických účinků obsahových látek dalších fytofarmak. V dalším textu uvádíme několik méně známých zástupců této skupiny, které jsou ale dobře prozkoumány a mají přesvědčivé farmakologické účinky.

Silymarin je standardizovaný extrakt směsi flavonoidů ze semen ostropestřce mariánského (*Silybum marianum*). U nás je hojně užívaný doplněk stravy v podpůrné léčbě onemocnění jater pod obchodními názvy Flavobion, Lagosa nebo Legalon. Méně známý je terapeutický efekt na diabetes. Isosilybin A, flavonoid silymarinu, aktivuje PPAR- γ obdobně jako thiazolidindiony a má komplexní vliv na metabolismus cukrů a tuků v podmínkách *in vitro* (42). Silibinin, hlavní flavonoid silymarinu, působí proti progresi metabolického syndromu omezením oxidativních procesů a zlepšením jaterního metabolismu u diabetických obézních myší (43). Silymarin vykazuje snížení progresu diabetické nefropatie (44), diabetické neuropatie (45), ochraňuje kardiomyocyty a B-buňky před apoptózou (46) a zlepšuje farmakokinetiku atorvastatinu (47) u diabetických potkanů.

Pycnogenol® je standardizovaný extrakt směsi prokyanidinů z kůry borovice přímořské (*Pinus pinaster*). Používá se k léčbě širokého

spektra chronických chorob. U nás lze zakoupit jako doplněk stravy Bioaktivní Pycnogenol (Pharma Nord). Působí jako inhibitor střevní α -glukosidázy (48). Pycnogenol snižoval glykémii a zlepšoval funkci endotelu v klinické studii u diabetiků 2. typu (49) a redukoval riziko vzniku diabetických komplikací u potkanů (50).

Phaseolamin je proteinový inhibitor slinné α -amylázy hojně obsažený v plodech fazolu obecného (*Phaseolus vulgaris*) (51). Vykazuje také ochranu proti destrukci B-buněk u diabetických potkanů (52). V USA se prodává pod obchodním názvem Phase 2® Carb Controller (Pharmachem Laboratories), který vedl k redukci váhy, postprandiální glykemie (53) a snížení chuti k jídlu v klinických studiích u diabetiků 2. typu (54).

Berberin je isochinolinový alkaloid obsažený v dřevníku (*Berberis vulgaris*), řebříčku (*Achillea millefolium*) a koptisu (*Coptis chinensis*). V čínské medicíně se tradičně využívá pro své antimykotické a antibiotické účinky. Nové důkazy potvrzují jeho schopnosti regulovat metabolismus sacharidů a lipidů. Na českém trhu není zatím k dispozici. Berberin inhibuje glukoneogenezi a stimuluje glykogenolýzu podobně jako metformin (55), vykazuje ochranu B-buněk *in vitro* (56) a působí antioxidačně a protizánětlivě u diabetických potkanů (57). Berberin snižuje progresi pozdních komplikací diabetu: diabetickou nefropatii aktivací AMPK u diabetických myší (58), diabetickou retinopatii *in vitro* (59) a snižuje alodynii u diabetickým myší s diabetickou neuropatií (60). Nevýhodou berberinu jsou neurotoxické účinky a akumulace látky v CNS (61). V kombinaci se silymarinem prodáváný pod značkou Berberol® (PharmExtracta) vykazuje aditivní účinek v redukci HbA1c u diabetiků 2. typu (62).

Závěr

Fytoterapie je doplňkem ke standardní léčbě diabetiků 2. typu a vede ke snížení spotřeby běžně užívaných antidiabetik. V současnosti je pouze čajová směs Diabetan registrována SÚKL jako léčivý přípravek. V ní obsažené rostlinné drogy a jejich účinné látky vykazují různé mechanismy účinků v preklinických i klinických studiích – zvyšují sekreci inzulínu, snižují inzulínovou rezistenci, ochraňují B-buňky, snižují váhu, ovlivňují metabolismus tukové tkáně, inhibují α -glukosidázu, upravují lipidový profil, působí antioxidačně a snižují progresi pozdních komplikací diabetu. Evidenci účinnosti prokazují také vyráběné doplňky stravy obsahující silymarin, pycnogenol, phaseolamin a berberin.

V minulosti již rostliny byly inspirací pro syntézu nových PAD. Od dob středověku se tradičně pro léčbu diabetu užívala jestřabina lékařská (*Galega officinalis*) obsahující alkaloid galegin, jehož chemickou úpravou vznikl dnešní metformin. Rostlinné drogy, které se po staletí tradičně užívají k léčbě diabetu, skrývají bohatý zdroj nových účinných látek pro syntézu nových PAD.

Grantová podpora

Podpořeno projektem specifického výzkumu na Masarykově univerzitě (MUNI/A/1116/2014).

Literatura

1. Horská K, Kučerová J, Suchý P, Kotolová H. Metabolic syndrome – dysregulation of adipose tissue endocrine function. *Ceska Slov Farm* 2014; 63: 152–159.
2. Chlup R. Diabetes mellitus a onemocnění kardiovaskulárního systému – I. Patogeneze vzniku aterosklerotického plátu. *Interní med* 2002; 9: 5.
3. Janíčková Žďárská D. Diabetes mellitus ve vztahu ke kardiovaskulárním chorobám. *Interní med* 2005; 7–8: 3.
4. Petrušičová J. Nová doporučení (guidelines) pro léčbu diabetes mellitus 2. typu. *Interní med* 2007; 4: 3.
5. Koupý D, Kotolová H, Kučerová J. Současné fytotherapeutické možnosti v léčbě diabetes mellitus. *Prakt. lékařn.* 2014; 10: 4.
6. Tanret C, Galegine and antidiabetic plants in Metformin: the Gold Standard. *A Scientific handbook*, C. Bailey, et al., Editors. 2007, Wiley-Blackwell: Chichester. p. 272.
7. SÚKL. Souhrn údajů o přípravku – Diabetan. 2011 [přístup: 6. 2. 2015]; Dostupné: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC23256.pdf&type=spc&as=diabetan-spc>.
8. Pari L, Venkateswaran S. Protective role of Phaseolus vulgaris on changes in the fatty acid composition in experimental diabetes. *J Med Food* 2004; 7: 204–209.
9. Venkateswaran S, Pari L. Antioxidant effect of Phaseolus vulgaris in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11: 206–209.
10. Pari L, Venkateswaran S. Effect of an aqueous extract of Phaseolus vulgaris on the properties of tail tendon collagen of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 861–870.
11. Jayaprakasam B, Vareed SK, Olson LK, Nair MG. Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanidins present in fruits. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 28–31.
12. Tsuda T, Ueno Y, Kojo H, Yoshikawa T, Osawa T. Gene expression profile of isolated rat adipocytes treated with anthocyanins. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1733: 137–147.
13. Takikawa M, Inoue S, Horio F, Tsuda T. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *J Nutr* 2010; 140: 527–533.
14. McDougall GJ, Kulkarni NN, Stewart D. Current developments on the inhibitory effects of berry polyphenols on digestive enzymes. *BioFactors* 2008; 34: 73–80.
15. Lima CF, Azevedo MF, Araujo R, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. Metformin-like effect of Salvia officinalis (common sage): is it useful in diabetes prevention? *Br J Nutr* 2006; 96: 326–333.
16. Sa CM, Ramos AA, Azevedo MF, Lima CF, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. Sage tea drinking improves lipid profile and antioxidant defences in humans. *Int J Mol Sci* 2009; 10: 3937–3950.
17. Kianbakht S, Dabaghian FH. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming Salvia officinalis L. leaf extract: a randomized placebo. Controlled clinical trial. *Complement Ther Med*

2013; 21: 441–446.

18. Christensen KB, Jorgensen M, Kotowska D, Petersen RK, Kristiansen K, Christensen LP. Activation of the nuclear receptor PPARgamma by metabolites isolated from sage (*Salvia officinalis* L.). *J Ethnopharmacol* 2010; 132: 127–133.

19. Azevedo MF, Lima CF, Fernandes-Ferreira M, Almeida MJ, Wilson JM, Pereira-Wilson C. Rosmarinic acid, major phenolic constituent of Greek sage herbal tea, modulates rat intestinal SGLT1 levels with effects on blood glucose. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55 Suppl 1: S15–25.

Článek přijat redakcí: 5. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 22. 4. 2015

PharmDr. Jana Rudá-Kučerová, Ph.D.

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta,

Masarykova Univerzita

Kamenice 5, 625 00 Brno

jkucer@med.muni.cz
