

Léčivé rostliny a diabetes mellitus

SUCHÝ V.¹, ŽEMLIČKA M.¹, ŠVAJDLENKA E.¹, VANČO J.²

¹Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav přírodních léčiv

²Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav chemických léčiv

Došlo: 24. ledna 2008 / Přijato: 20. února 2008

SOUHRN

Léčivé rostliny a diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je nehomogenní skupina chronických metabolických onemocnění různé etiologie, jejichž společným znakem je hyperglykémie. Hyperglykémie a přidružené metabolické poruchy mohou vyvolat závažné poškození řady tělesných systémů, zvláště cév a nervů. Cukrovkou trpí cca 150 milionů lidí a na cukrovku připadá každý rok celosvětově okolo 5 % úmrtí. Podle řady sdělení bude diabetes patřit v budoucích letech k nejzávažnějším onemocněním. Existující léčebné postupy jsou ekonomicky nákladné a mají omezený paliativní účinek. To stimuluje hledání nových léků, nebo vhodných profylaktických opatření. Rostlinná léčiva známá od starověkých dob byla v tradičních léčitelských systémech užívána rovněž k regulaci cukrovky. Jejich hypoglykemické účinky byly potvrzeny pokusy na animálních modelech, méně v klinických studiích. Testování anti-diabetického účinku mnoha rostlinných extraktů a sekundárních metabolitů rostlin pokračuje. Přehled přináší vybrané informace o hypoglykemickém a antihyperglykemickém účinku přípravků rostlinného původu.

Klíčová slova: léčivé rostliny – hypoglykemika – bylinné prostředky

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 78–84

SUMMARY

Medicinal plants and diabetes mellitus

Diabetes mellitus is a group of chronic metabolic disorders. Hyperglycaemia and other related disturbances in the body's metabolism can result in serious damage to many of the body's systems, especially the blood vessels and nerves. Across the globe, there are an estimated 150 million people suffering from diabetes mellitus, which causes about 5 % of all deaths globally each year. From many reports it is clear that diabetes will be one of the major diseases in the coming years. Existing treatment options are costly, and have limited palliative effects. It stimulates finding new medicines or suitable prophylactic treatments. Plant-based medicinal products known since ancient times have been used to control diabetes in the traditional medicinal systems. Numerous medicinal plants have been studied and validated for their hypoglycaemic properties using diabetic animal models but not so often in clinical studies. Testing of many plant extracts and plant substances continue. This review paper presents selected information on the hypoglycemic and antihyperglycaemic activities of tested preparations of plant origin.

Key words: medicinal plants – hypoglycaemics – herbal remedies

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 78–84

Má

Adresa pro korespondenci:

prof. RNDr. Václav Suchý, DrSc.
Ústav přírodních léčiv FaF VFU
Palackého 1–3, 612 42 Brno
e-mail: suchyv@vfu.cz

Cukrovka a její dopad na lidské zdraví a ekonomiku

Diabetes mellitus (DM) je skupinou nemocí, jejíž prevalence i incidence celosvětově narůstá. Podle Mezinárodní federace diabetu IDF¹⁾ a údajů WHO²⁾ je na světě asi 150 milionů diabetiků, z toho je 92 % diabetiků 2. typu. V České republice se za posledních 20 let počet diabetiků zdvojnásobil. Bude-li dosavadní trend pokračovat, lze v roce 2010 očekávat v České republice kolem 800 tisíc diabetiků³⁾.

Diabetes mellitus typ I (DM1T), též juvenilní, postihuje hlavně pacienty dětského věku (dříve označovaný jako insulin-dependent diabetes mellitus – IDDM). Pacienti mají výrazně sníženou nebo nulovou produkci insulinu. Diabetes mellitus typ II (DM2T) postihuje především pacienty starší (dříve označovaný jako non-insulin-dependent diabetes mellitus – NIDDM) a tvoří ho 90 až 95 % diabetiků. Celkový počet diabetiků je tvořen diabetiky 1. a 2. typu více než z 99 %, ostatní formy diabetes mellitus (malnutriční, gestační, postprandiální, indukované léky) jsou vzácné. Statistika diabetu v dětské populaci svědčí o zvyšujícím se podílu genetické složky na vzniku a rozvoji diabetu. Naproti tomu je zřejmé, že nesprávné dietní návyky, především hyperkalorická strava, snižující se fyzická aktivita a narůstající stresové vlivy se promítají do trendu vývoje DM2T ve vyšších věkových skupinách. Stále častěji se v souvislosti s DM hovoří o problematice oxidativního stresu, lipoperoxidaci a nedostatku přirozených antioxidantů. Volné kyslíkové radikály modulují řadu fyziologických i patofyziologických pochodů v organismu, a tím indukují rozvoj a ovlivňují průběh mnoha onemocnění včetně diabetu⁴⁾. Podávání antioxidantních látek se jeví jako jedna z možností jak příznivě ovlivnit chorobné děje, probíhající při diabetu.

S nárůstem nemocnosti se zvyšuje počet akutních i chronických komplikací. Kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění jsou u diabetiků čtyřikrát častější než u nediabetiků. Narůstající počet chronických komplikací diabetu vede nejen ke snížení kvality života postižených diabetiků a v mnoha případech ke zhoršenému pracovnímu uplatnění, ale také ke zvyšujícím se ekonomickým nárokům na péči o tuto skupinu obyvatelstva. Z dosavadních údajů a vývojových trendů u nás i ve světě vyplývá, že léčba diabetu klade a bude klást stále větší nároky na financování. Ekonomické důvody jsou proto jednou z významných příčin zvýšené pozornosti věnované diabetu téměř ve všech státech. Odhaduje se, že náklady na komplikace spojené s cukrovkou se pohybují mezi 5–10 % celkových nákladů na zdravotní péči.

I proto by se v nejbližších letech měla věnovat větší pozornost prevenci diabetes, respektive faktorům, které by mohly terapii pozitivně ovlivnit, a snížit tak její náklady.

Stejně, jako je rozmanitá patogenese diabetu a souboru nemocí rezultujících z jeho patologické progresy, rozmanité jsou i možnosti terapie. Terapie diabetu má být komplexní a řešit nejen hyperglykemický stav pacienta, ale zejména kompenzovat vlivy, které ke vzniku diabetu vedly⁵⁾.

Nefarmakologická léčba všech druhů diabetu zahrnuje v zásadě soubor režimových opatření včetně edukace pacienta a jeho rodiny. Farmakologická terapie u pacientů s DM1T spočívá v podávání humánních biosyntetických, případně monokomponentních insulinů, nebo insulinových analogů. Terapie u pacientů s DM2T zahrnuje kromě nefarmakologických režimových opatření také kompenzaci relativní insulinové insuficience a insulinové rezistence perorálními antidiabetiky a adjuvantní léčbu specifických příznaků doprovodných nemocí postihujících diabetického pacienta. Profylakticky či kurativně působícím faktorem, omezujícím vznik a rozvoj DM2T a jeho nežádoucích a invalidizujících následků, je použití fytofarmak, tj. hypoglykemicky působících rostlinných extraktů, izolovaných účinných látek z rostlin nebo potravinových doplňků. Odhaduje se, že okolo 60 % světové populace využívá tradiční léčebné prostředky odvozené od léčivých rostlin⁶⁾. Přetrvávajícím problémem je jejich většinou neznámé a nestandardní složení. Není také znám mechanismus jejich účinku ani metabolismus obsahových látek, jejich vzájemné terapeutické ovlivňování a případná chronická toxicita. Pro nestandardní obsah účinných látek lze na antidiabetické rostlinné prostředky pohlížet pouze jako na doplněk standardní farmakologické léčby u DM2T.

Při hledání nových potenciálních léčiv se pozornost soustřeďuje nejen na rostliny s prokázaným hypoglykemickým účinkem, ale i na takové, které se mohou uplatnit při potlačování souboru příznaků, které toto onemocnění doprovázejí (plísňové infekce, bolest nebo necitlivost končetin, žízeň aj.). V případě testování extraktů jednotlivých rostlin nebo extraktů z více rostlinných druhů lze pouze konstatovat účinek, bez racionálního zdůvodnění, která obsahová látka je jeho nositelem. Stejný nedostatek provází ještě i dnes klinické testy.

Cílem je objasnit podstatu účinku a najít látku nebo skupinu sloučenin, zodpovědných za účinek. Proto se extrakty dále dělí na frakce a testují se i izolované obsahové látky^{7,8)}. Přehled 176 rostlinných druhů, studovaných v období 1990–2000 pro jejich antidiabetickou aktivitu, uvádí Bnouham M. et al.⁹⁾. V českém písemnictví prezentoval rostlinná hypoglykemika L. Jahodář¹⁰⁾.

Rostliny a sekundární metabolity vykazující hypoglykemickou aktivitu

Před objevením insulinu bylo používáno k léčení diabetes mellitus několik set rostlin, které se výrazně lišily podle území a regionů. Snaha o určitou systemizaci, nalezení souvislostí, např. na základě fylogenetické příbuznosti, nebo současné znalosti obsahových látek, je neúspěšná. V Evropě se uvádělo okolo roku 1900 více než sto rostlin, u nichž se předpokládala antidiabetická aktivita¹¹⁾. Největšího využití doznaly *Galega officinalis* L. – jestřábina lékařská, *Phaseolus* sp. – fazol, *Vaccinium myrtillus* L. – borůvka černá a z tropické Asie dovážený jambolan – *Syzygium cumini* (syn. *Syzygium jambolanum*, *Eugenia jambolana*).

Spektrum obsahových látek, které vykazují antihyperglykemický nebo hypoglykemický účinek je značně

široké a heterogenní. Patří sem látky různých typů, např. polysacharidy, glykosidy, alkaloidy, steroidy, glykopeptidy, terpenoidy, flavonoidy aj. S tím souvisí i různý mechanismus účinku¹²⁻¹⁴⁾.

Snaha o izolaci a identifikaci hypoglykemicky účinné látky vyústila v roce 1954 v popsání kyseliny α -amino- β -(2-methylencyklopropyl)propionové. Byla získána z afrického mýdelníku *Blighia sapida* Kon., *Sapindaceae*^{15, 16)} a pro svůj účinek nazvána hypoglycin A. Snižuje hladinu glukosy v krvi 3 až 4 hodiny po podání¹⁶⁾. Jeho aktivním metabolitem je (methylencyklopropyl)formyl-CoA, který zasahuje do metabolismu mastných kyselin tím, že přerušuje jejich beta-oxidaci. Pro svoji toxicitu se v terapii DM neuplatnil, jeho fyziologická aktivita je předmětem trvalého zájmu jak při studiu metabolismu mastných kyselin, tak z hlediska toxikologického¹⁷⁻¹⁹⁾.

Rostliny nebyly pouze primárním zdrojem léčiv, ale později poznané obsahové látky se staly přímo nebo nepřímo vzorem pro používaná léčiva. Příkladem je galegin [(3-methyl-2-butenyl)-guanidin], přítomný v celé rostlině, zvláště však v semenech *Galega officinalis* (*Fabaceae*). Sloužil jako předloha pro syntézu 1,1-dimethylbiguanidu, který se od roku 1965 používá jako perorální hypoglykemikum Metformin²¹⁾. Sušená nadzemní část jestřabiny byla součástí kompozitního hypoglykemika, používaného v lidovém léčitelství Chile. Spolu s galeginem se na účinku mohou podílet antioxidačně účinné glykosidy kempferolu a kvercetinu^{22, 23)}.

Mezi intenzivně studované rostliny s hypoglykemickým účinkem patří *Aloe barbadensis* Miller, syn. *Aloe vera* L. z čeledi *Liliaceae*. Štáva získaná z listů se užívá po staletí jako prostředek urychlující hojení ran, popálenin a k ovlivnění řady onemocnění včetně DM2T a hyperlipidémie²⁴⁾.

Nejčastěji se testuje účinek extraktu z celých listů, nebo hořké, žlutě zabarvené šťávy vytékající z pokožkových pletí, případně gelu, který tvoří bezbarvou slizovitou tkáň ve vnitřní části listu. Ne vždy je uvedena část listu použitá k pokusům, což velmi ztěžuje vzájemné srovnání výsledků, někdy vede až k protichůdným zjištěním. Extrakt z pokožkové části listu má hypoglykemický účinek na DM2T potkany vyšší ve srovnání s glibenclamidem²⁵⁾. Gel tento účinek nevykázal. Naproti tomu hypoglykemický účinek na potkany s DM2T vykazuje v další práci rovněž alkoholický extrakt gelu²⁶⁾.

Koncem minulého století byly provedeny rovněž klinické pokusy. Perorální užití gelu z aloe snížilo zvýšenou hladinu krevní glukosy a hladinu glykovaného hemoglobinu (HbA1c) u tří skupin pacientů s DM2T a bez DM (kontrolní skupina). Léčená skupina užívala 42 dnů ráno a večer 15 ml šťávy z aloe a dvě tablety 5 mg glibenclamidu. Výsledky prokázaly, že šťáva z *Aloe vera* podávaná samostatně nebo v kombinaci se standardním léčivem vykazuje podobný účinek na snížení hladiny krevní glukosy²⁷⁻²⁹⁾.

Zaujala informace o dvou sloučeninách, izolovaných z *Aloe arborescens*, které vykazují hypoglykemickou aktivitu. Ani jedna z látek nebyla blíže charakterizována. Bylo sděleno, že látky přímo snižují hladinu krevní glukosy a aktivují beta-buňky³⁰⁾.

Po zjištění odlišného složení látek přítomných ve šťávě

z okrajových částí listu oproti látkám přítomným v gelu se ve většině další práci uvádí přesný popis zkoušeného vzorku. Od roku 1999 se rovněž projevuje snaha o charakterizaci látek přítomných v testovaném vzorku. Bylo zjištěno, že polysacharidy tvoří více než 80 % suché váhy listů a hydrolyzou poskytují manosu, glukosu a menší množství galakturonové kyseliny. V silné listové pokožce jsou obsaženy navíc polysacharidy tvořené xylosou. V gelu jsou přítomné polysacharidy označované jako acemanan, což je lineární polysacharid, složený z (1-4)-vázaných manosylových jednotek, které mají hydroxylové skupiny na C2 nebo C3 acetylované a některé mají na hydroxylové skupině na C6 postranní řetězce tvořené galaktosou³¹⁾.

Po tomto zjištění se staly acemanany předmětem mnoha patentů, protože spolu s antidiabetickými účinky se jim připisovaly i účinky imunomodulační³²⁾. Vedle acemananu se dokázala přítomnost lektinů (glykoproteinů) a z alové šťávy se připravovaly preparáty, prokazatelně obsahující uvedené látky. Současně se varuje před možností alergických reakcí u některých pacientů³³⁾. Do stejné doby spadají údaje o 123 vonných látkách, identifikovaných v listech aloe metodou GC/MS. O možnosti podílu na hypoglykemickém účinku se neuvažuje³⁴⁾. V popelu listů byla dokázána přítomnost řady prvků (vanad, zinek, draslík, vápník, měď, mangan a stopy chromu) a uvádí se, že se podílejí na hypoglykemickém účinku³⁵⁾.

Práce zveřejněné v posledních letech rozšiřují a prohlubují poznatky o působení přípravků z aloe na potkanech s DM2T. Bylo zjištěno, že dřev a gel z listů aloe potlačují degenerativní změny v jaterní tkáni, ke kterým dochází působením diabetu. Jejich hepatoprotektivní účinek je srovnatelný s glibenclamidem³⁶⁾.

Při perorální aplikaci ethanolického extraktu z gelu listů aloe v dávce 300 mg/kg tělesné váhy po dobu 21 dní došlo k významné redukci hladiny krevní glukosy, jaterních transaminas, plazmového i tkáňového cholesterolu, triglyceridů, volných mastných kyselin a fosfolipidů a k významnému zlepšení plazmového insulinu. Tím byl prokázán hypoglykemický a antihyperlipidemický účinek přípravku. Výsledky se staly podkladem pro doporučení používat testovaný přípravek při terapii DM2T³⁷⁾.

V experimentu, konaném *in vitro* na ostrůvkách pankreatických beta-buněk myši byl sledován účinek antioxidačně účinného aloinu a frakce karboxypeptidázy z aloe. Karboxypeptidasa významně potlačila zvýšený obsah krevní glukosy a inhibovala zvýšenou cévní permeabilitu vyvolanou působením streptozotocinu³⁸⁾. Stejní autoři zjistili, že aplikace směsi látek s molekulovou hmotností menší než 10 kDa, získaných ze šťávy listové pokožky aloe, zvyšuje možnost účinku fenolických látek aloe. Tyto látky s antioxidačním účinkem chrání ostrůvky beta-buněk před destrukcí vyvolanou STZ³⁹⁾.

Sledováním obsahových látek v lyofilizovaném gelu listů a ethanolickém extraktu gelu se zabývají Loots et al.⁴⁰⁾. Ve vzorcích byla zjištěna metodou GC/MS přítomnost více než 100 látek, které lze kategorizovat jako polyfenoly a fenolové kyseliny, fytosteroly, alkoholy, aldehydy, organické kyseliny, mastné kyseliny a dusíka-

té látky. Při hodnocení možných účinků poukazují autoři na vysoký obsah polyfenolů, které ve směsi mohou mít silnější zřáhací schopnosti než pouze antioxidační, závisící na jejich chemické struktuře. Vzhledem k uvedenému složení může gel z listů aloe vykazovat slibné účinky na symptomy spojené s/nebo prevencí diabetes, rakoviny, onemocnění kardiovaskulárních a neurodegenerativních.

Na možnost potenciální interakce a nežádoucích účinků při současném použití sevofluranu (inhalační anestetikum) a aloe preparátů poukazuje Lee et al.⁴¹⁾ Při jejich interakci byla popsána zvýšená krvácivost, způsobená snížením agregace krevních destiček. Použití přípravků z aloe by mělo být přerušeno před anestézií a operačním zákrokem.

Při hodnocení výše uvedených prací lze konstatovat, že přetrvává základní nedostatek, který je z hlediska racionální farmakoterapie nezastupitelný. Tím je požadavek na znalost účinné látky a možnost její kvantifikace a standardizace přípravku. Recentní souborné informace o přípravě, aplikaci a možných toxických účincích přípravků z aloe přináší Steenkamp a Stewart⁴²⁾. Poukazují na obtížné hodnocení dosažených výsledků především pro nejednotnost ve složení přípravků.

Pro úplnost třeba uvést, že šťáva vytékající z listů *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera*) *Lilaceae* po zahuštění a usušení tvoří lékopisnou drogu (ČL 2002) s obsahem hydroxyderivátů antrachinonu a používá se jako laxativum.

Fructus phaseoli sine semine, plody fazole bez semen, a *Pericarpium phaseoli* patří k tradičním antidiabetikům lidového léčitelství. Proto byl studován hypoglykemický účinek jejich vodných a etanolicých extraktů. Vodný extrakt podaný zdravým králíkům významně snížil obsah krevní glukosy⁴³⁾. Ethanolicý extrakt (20 mg/kg) podaný neobézním myším s DM2T navozeným alloxanem snížil po 120 minutách hladinu krevní glukosy o 20 % vzhledem k počáteční hodnotě ($22,6 \pm 8,3$ mmol/l). Extrakt podávaný 7 dnů statisticky významně snížil hladinu sérové glukosy a fruktosaminu⁴⁴⁾. Stejný extrakt podávaný 45 dnů perorálně diabetickým (STZ) potkanům v dávce 200 mg/kg tělesné váhy významně snížil obsah hydrogenperoxidů a látek reagujících s kyselinou thiobarbiturovou. Naopak došlo k signifikantnímu zvýšení redukovaného glutathionu, superoxidismutasy, katalasy, glutathion peroxidasy a glutathionu-S-transferasy v játrech a ledvinách pokusných zvířat, čímž se prokázal antioxidační účinek testovaného přípravku⁴⁵⁾. V dalších pokusech byl podáván 45 dní vodný extrakt v dávce 200 mg/kg STZ diabetickým potkanům. Výsledkem byl průkazný hypoglykemický účinek. Extrakt dále normalizoval hladiny lipogenních enzymů a enzymů zasahujících do glukoneogeneze⁴⁶⁾. Stejný přípravek podávaný nediabetickým pokusným zvířatům a STZ diabetickým potkanům vyvolal průkazný hypoglykemický a hypolipidemický účinek. Uvedené výsledky vedou k závěru, že antihyperglykemický účinek přípravků z *Phaseolus vulgaris* je vyvolán buď uvolňováním insulinu, nebo insulinomimetickou aktivitou⁴⁷⁾.

Předmětem zájmu nejen pro hypoglykemické účinky je *Ginkgo biloba*, jinan dvoulaločný, (*Ginkgoaceae*)⁴⁸⁾.

Déle než 5000 let jsou listy stromu součástí tradiční čínské medicíny. Standardizované extrakty se používají při cerebrální insuficienci, periferních cévních onemocněních a jako podpůrné prostředky při neurodegenerativních procesech. Hlavními obsahovými látkami jsou terpenické ginkgolidy a flavonoidy. Při pokusech na potkanech s DM2T vyvolaným STZ byly čtyřem skupinám aplikované: *Gummi acaciae* (kontrolní skupina), troglitazon v dávce 36 mg/kg (standard) a extrakt v dávce 50 mg/kg (skupina 3) a 100 mg/kg (skupina 4). Po 10 a 15 dnech po podání přípravku byly sledovány hladina krevního cukru, krevní glutathion a sérový ceruloplazmin. *Ginkgo biloba* v dávce 100 mg/kg vyvolává signifikantní redukci hladiny krevního cukru (31 %), troglitazon (47 %), a zvýšení krevního glutathionu (57,6 %). Troglitazon ani použité dávky *Ginkgo biloba* neměly statisticky významný vliv na hladinu ceruloplazminu. Z výsledků byl vysloven závěr, že antidiabetickou aktivitu látek jinanu lze přičíst antioxidační aktivitě flavonoidů, která nesouvisí s ionty kovů, zprostředkujících peroxidaci lipidů⁴⁹⁾.

Gymnema sylvestre (Retz.) Schult (*Asclepiadaceae*) je ovíjivý keř rostoucí v Indii, v západní Africe a v Austrálii. Domorodci Zanzibaru používali listy při diabetu⁵⁰⁾. V Indii byly listy tradičně používány při léčbě DM a bylo zjištěno, že snižují obsah krevní glukosy⁵¹⁾. Obsahují látky, které snižují vnímání sladké a hořké chuti, čímž vzbudily pozornost v potravinářství jako potenciální korigens chuti. Účinná látka byla označena jako kyselina gymnemová. Později se ukázalo, že jde o směs více látek glykosidního charakteru, jejichž společným aglykonem je pentacyklický triterpen gymnagenin – 3β,16β,21β,22α,23,28-hexahydroxyolean-12-en^{52, 53)}. Nejúčinnější z nich je kyselina gymnemová IV, která je 3-glukuronidem a 21-tigloátem aglykonu gymnageninu. Byla studována nejen jako inhibitor sladkosti⁵⁴⁾, ale také jako hypoglykemikum. Směs gymnemových kyselin podaná intraperitoneálně STZ myším v dávce 60 mg/kg tělesné váhy průkazně snížila hladinu krevní glukosy. Kyselina gymnemová IV v dávce 3,4–13,4 mg/kg snížila po 6 hodinách hladinu krevní glukosy o 13,5–60 %, tedy srovnatelně s glibenclamidem. Gymnemová kyselina IV rovněž zvýšila hladinu plasmového insulinu a neinhibovala aktivitu alfa-glykosidasy⁵⁵⁾. Směs gymnemových kyselin v dávce 13,4 mg/kg průkazně zlepšila stav hyperglykémie u myší, navozený dexamethasonem⁵⁶⁾. Kyselina gymnemová IV je předmětem zájmu i proto, že vedle antihyperglykemického účinku inhibuje absorpci glukosy a inhibuje střevní glukosidasu. Tyto účinky mohou synergicky působit na zmírnění symptomů DM2T⁵⁷⁾. Luo et al.⁵⁸⁾ zjistili, že gymnemáty, extrahované z *Gymnema sylvestre* redukují hyperlipidémii a vyvolávají ztrátu váhy bez rebound fenomenu (návrat k původní váze). To pokládají za novou terapeutickou možnost při zvládání obezity a metabolického syndromu. Na možnou spojitost mezi gymnemovými kyselinami, terapií DM a současně potlačováním obezity poukazují další autoři^{59, 60)}. Pozornost byla věnována rovněž antidiabetické aktivitě druhu *Gymnema montanum*⁶¹⁾. Potkanům s alloxanem vyvolaným diabetem perorálně aplikovaný etanolicý extrakt listů v dávce 200 mg/kg

tělesné váhy vykázal antihyperglykemický účinek, který byl ve vzájemném vztahu s obsahem fenolů v extraktu.

Antioxidační aktivita rostlinných metabolitů se přisuzuje nejen snížení oxidativní zátěže při diabetu, ale také podíl na minimalizování komplikací s diabetem souvisejících, jako např. diabetické retinopatie, neuropatie a nefropatie ^{6, 62, 63}). Současně se poukazuje na možnost jejich nežádoucích a u některých až toxických účinků při předávkování ⁶⁴).

K zajímavému závěru dospěli autoři, kteří sledovali účinek **kurkuminu** na streptozotocinem vyvolané poškození ostrůvků beta buněk. Prokázali, že profylaktické užití kurkuminu může účinně chránit ostrůvky před zničením, bez poškození normální funkce těchto buněčných struktur ⁶⁵). Výhodnější než kurkumin se jeví tetrahydrokurkumin. Oba jsou přítomny v podzemních orgánech *Curcuma longa*. Účinek tetrahydrokurkuminu byl sledován na normálních a STZ hyperglykemických potkaních. Po 45 dnech perorální aplikace tetrahydrokurkumin vykázal průkazné snížení hladiny krevní glukosy a plazmových glykoproteinů. Hladiny plazmového insulinu a tkáňové kyseliny sialové byly zvýšeny, zatímco hladiny tkáňové hexosy, hexosaminu a fukosy byly u léčených potkanů blízko normálu. Tetrahydrokurkumin má nejen antidiabetický účinek, ale vykazuje také prospěšný účinek na glykoproteinovou složku ⁶⁶). V této souvislosti stojí za pozornost práce, která se zabývá obecně kořením jako prospěšným antidiabetickým potravním doplňkem ⁶⁷).

K látkám, které se hojně vyskytují v ovoci a v zelenině, patří kyselina ferulová. Vykazuje silnou membránovou antioxidační aktivitu. Je účinným zhášedčem volných radikálů a v některých státech byla schválena jako potravní doplněk zabráňující peroxidaci lipidů. Její ochranný účinek při potvrzen také při DM2T ⁶⁸).

Berberin, žlutě zbarvený alkaloid, vykazuje celou řadu biologických aktivit, např. inhibuje cholinesterasu, tyrosindekarboxylasu s tryptofanem, působí antibakteriálně, antifungálně, antiflogisticky, cytotoxicky. Byl rovněž popsán pozitivní účinek při léčení diabetes mellitus a s ním spojené obezity. Berberin snižuje tělesnou váhu a působí významné zlepšení v toleranci glukosy bez úpravy příjmu potravy u DB myši. Redukuje rovněž tělesnou váhu a plazmové triglyceridy a zlepšuje účinek insulinu u potkanů krmených potravou s vysokým obsahem tuků. Berberin snižuje expresi genů zahrnutých v lipogenezi a zvyšuje expresi genů ovlivňujících výdej energie z tukové tkáně a svalů. Aplikace berberinu má za následek zvýšení aktivity AMP-aktivované protein kinas a redukci ukládání lipidů v adipocytech. Tím se berberin jeví jako výhodný pro léčení DM spojené s obezitou ⁶⁹).

Fytoalexin resveratrol patří rovněž mezi látky s antioxidačním účinkem a doporučuje se jako profylaktikum u řady onemocnění. V souvislosti s diabetem je třeba uvést, že se váže na receptory sulfonylurey (SUR). Tím

zabrání vazbě např. glibenclamidu a může při terapii diabetes deriváty sulfonylmočoviny antidiabetický účinek rušit ⁷⁰).

Antidiabetickou aktivitu vykazují rovněž některé homoisoflavonoidy. Jde o nevelkou skupinu přírodních látek, které se vyskytují v sedmi rostlinných čeledích. Byly získány například z *Resina draconis* původem z *Dracaena draco* nebo *Dracaena cinnabari*, dále z rostlin rodu *Muscari* aj. Byla u nich popsána antioxidační, antimutagenní a antiflogistická aktivita ^{71, 72}).

Jako součást antidiabetik se dlouhodobě používá kůra skořicovníků, a to jak původem z *Cinnamomum zeylanicum*, tak z *C. aromaticum*. Obsahové látky těchto drog jsou známy, přesto se v literatuře vyskytují práce, které sledují antidiabetický účinek multikomponentních extraktů. Výsledky tří randomizovaných klinických studií s DM2T pacienty jsou zcela protichůdné. Ve dvou pokusech se prokázaly účinky výrazně snižující zvýšený obsah krevní glukosy, ve třetím experimentu účinek popsán nebyl. Testované přípravky nesnižují glykosylovaný hemoglobin (HbA1c). V další randomizované klinické studii bylo zjištěno, že přípravek snižuje celkový cholesterol, LDL cholesterol a triglyceridy. Naopak, v dalších dvou pokusech tento účinek popsán nebyl ⁷³).

Při hledání malých molekul, vykazujících insulinomimetickou aktivitu, byla zaměřena pozornost na chinony. Sledovala se schopnost ovlivnit inkorporaci glukosy působením chinonů, naftochinonů a anthrachinonů. Bylo zjištěno, že šikonin ⁷⁴) a sennidin A ⁷⁵) stimulují inkorporaci glukosy do adipocytů a mohou se podílet na antidiabetické aktivitě.

ZÁVĚR

Se znepokojivým nárůstem prevalence metabolické nemoci spojené s cenou léčebné péče, zájem o alternativní nebo komplementární terapii narůstá. I přes intenzivní studium přípravků z rostlin nebyla dosud popsána látka, která stimuluje produkci insulinu, nebo jako insulin dosahuje svého účinku prostřednictvím specifických receptorů na membránách buněk svalů a tukové tkáně. Většinu biologicky aktivních extraktů, tinktur, výjimečně i látek lze použít jako prostředky preventivní, případně jako doplňkovou terapii DM2T vedle syntetických antidiabetik ze skupiny sulfonylurey, glitazonů nebo biguanidů.

Hodnocení dosažených výsledků ztěžuje variabilita jak v popisu přípravy vzorků, tak v aplikovaném množství. Stejně tak použití různých živočichů k pokusům a způsob navození diabetes jsou nejednotné. Za rozhodující je třeba vzít stanovisko, které prezentují Matteucci a Giampietro ⁷⁶). Je nutné sjednotit techniky používané při experimentálním výzkumu antidiabetik, standardizovat postupy tak, aby bylo možné porovnat dosažené výsledky. Výzkumníci v oblasti alternativní medicíny budou muset přiblížit používané metody k těm, které se označují jako medicína založená na důkazech. Stejně tak třeba respektovat postupy při hledání nových antidiabe-

tik od nejširšího skříninku přes výběr těch, která splní požadavek na účinnost při určené koncentraci a dále je podrobit důkladnému studiu. Takový postup povede k novým sloučeninám, a/nebo novému zaměření výzkumu⁷⁷⁾.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ 1A 8666-3.

LITERATURA

1. <http://www.eatlas.idf.org/media/> (1. 10. 2007)
2. <http://www.who.int/diabetesactiononline/overview/en/index.html> (1. 10. 2007)
3. <http://www.diab.cz/modules.php?name=NDP> (1. 10. 2007)
4. **Elbassiouni, E. A., Helmy, M. H., Elzoghby, S. M. et al.:** *Brit. J. Biomed. Sci.*, 2007; 64, 109–116.
5. **Ross, S. A., Gulve, E. A., Wang, M.:** *Chem. Rev.*, 2004; 104, 1255–1282.
6. **Modak, M., Dixit, P., Londhe, J. et al.:** *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2007; 40, 163–173.
7. **Oubré, A. Y., Carlson, T. J., King, S. R. et al.:** *Diabetologia*, 1997; 45, 614–617.
8. **Mentreddy, S. R.:** *J. Sci. Food Agric.*, 2007; 87, 743–750.
9. **Bnouham, M., Ziyat, A., Mekhfi H. et al.:** *Int. J. Diabetes & Metabolism* 2006; 14, 1–25.
10. **Jahodář, L.:** *Čes. slov. Farm.*, 1993; 42, 251–259.
11. **Helmstadter, A.:** *Pharmazie*, 2007; 62, 717–720.
12. **Marles, R. J., Farnsworth, N. R.:** *Phytomedicine*, 1995; 2, 137–189.
13. **Yeh, G. Y., Eisenberg, D. M., Kaptchuk, T. J. et al.:** *Diab. Care*, 2003; 26, 1277–1294.
14. **Barbosa-Filho, J. M., Vasconcelos, T. H. C., Alencar, A. A. et al.:** *Brazil. J. Pharmacogn.*, 2005; 15, 392–413.
15. **Hassall, Ch., Reyle, K., Feng, P.:** *Nature*, 1954; 173, 356–357.
16. **Ropp, R. S. D., Vanmeter, J. C., Derenzo, E. C. et al.:** *J. Am. Chem. Soc.*, 1958; 80, 1004–1005.
17. **McKerns, K. W., Bird, H. H., Kaleita, E. et al.:** *Biochem. Pharm.*, 1960; 3, 305–315.
18. **Li, D., Agnihotri, G., Dakoji, S. et al.:** *J. Am. Chem. Soc.*, 1999; 121, 9034–9042.
19. **Blake, O. A., Bennink, M. R., Jackson, J. C.:** *Food. Chem. Tox.*, 2006; 44, 207–213.
20. **Brackmann, F., de Meijere, A.:** *Chem. Rev.*, 2007; 107, 4538–4583.
21. **Sterne J. J.:** U.S. pat. 3,174,901 (1965).
22. **Lemus, I., Garcia, R., Delvillar, E. et al.:** *Phytother. Res.*, 1999; 13, 91–94.
23. **Champavier, Y., Allais, D. P., Chulia, A. J. et al.:** *Chem. Pharm., Bull.* 2000; 48, 281–282.
24. **Vogler, B. K., Ernst, E.:** *Brit. J. Gen. Pract.*, 1999; 49, 823–828.
25. **Okyar, A., Can, A., Akev, N. et al.:** *Phytoter. Res.*, 2001; 15, 157–161.
26. **Rajasekaran, S., Sivagnanam, K., Ravi, K. et al.:** *J. Med. Food*, 2004; 7, 61–66.
27. **Ghannam, N., Kingston, M., Al-Meshaal, I. A. et al.:** *Horm. Res.*, 1986; 24, 288–294.
28. **Yongchaiyudha, S., Rungpitarangsi, V., Bunyaprap-hatsara, N. et al.:** *Phytomedicine* 1996; 3, 241–243.
29. **Yongchaiyudha, S., Rungpitarangsi, V., Bunyaprap-hatsara, N. et al.:** *Phytomedicine* 1996; 3, 245–248.
30. **Beppu, H., Nagamura, Y., Fujita, K.:** *Phytotherapy Res.*, 1993; 7, 37–42 (Sp. Iss.).
31. **Femenia, A., Sánchez, E. S., Simal, S. et al.:** *Carbohydrate Polymers*, 1999; 39, 109–117.
32. **Reynolds, T., Dweck, A. C.:** *J. Ethnopharmacol.*, 1999; 68, 3–37.
33. **Akev, N., Can, A.:** *Phytother. Res.*, 1999; 13, 489–493.
34. **Umano, K., Nakahara, K., Shoji A. et al.:** *J. Agric. Food. Chem.*, 1999; 47, 3702–3705.
35. **Rajasekaran, S., Sivagnanam, K., Subramanian, S.:** *Biol. Trace Element Res.*, 2005; 108, 185–195.
36. **Can, A., Akev, N., Ozsoy, N. et al.:** *Biol. Pharm. Bull.*, 2004; 27, 694–698.
37. **Rajasekaran, S., Ravi, K., Sivagnanam, K. et al.:** *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2006; 33, 232–237.
38. **Beppu, H., Shimpo, K., Chihara, T. et al.:** *Phytomedicine*, 2006; 13, 49–60.
39. **Beppu, H., Shimpo, K., Chihara, T. et al.:** *J. Ethnopharmacol.*, 2006; 103, 468–477.
40. **Loots, D. T., van der Westhuizen, F. H., Botes, L.:** *J. Agric. Food Chem.*, 2007; 55, 6891–6896.
41. **Lee, A., Chui, P. T., Aun, C. S. T. et al.:** *Ann. Pharmacotherapy*, 2004; 38, 1651–1654.
42. **Steenkamp, V., Stewart, M. J.:** *Pharm. Biol.*, 2007; 45, 411–420.
43. **Romanramos, R., Floressaenz, J. L., Alarconagui-lar, F. J.:** *J. Ethnopharmacol.*, 1995; 48, 25–32.
44. **Petlevski, R., Hadzija, M., Sliepcevic, M. et al.:** *J. Ethnopharmacol.*, 2001; 75, 181–184.
45. **Venkateswaran, S., Pari, L.:** *Asia Pacific J. Clin. Nutr.*, 2002; 11, 206–209.
46. **Pari, L., Venkateswaran, S.:** *Pharmazie*, 2003; 58, 916–919.
47. **Pari, L., Venkateswaran, S.:** *J. Med. Food*, 2004; 7, 204–209.
48. **Zareba, G., Serradell, N., Castaner, R. et al.:** *Drugs Future*, 2005; 30, 1253–1282.
49. **Shanka, P. K., Kumar, V., Rao, N.:** *J. Pharmacol. Therap.*, 2005; 4, 16–19.
50. **Neuwinger, H. D.:** *African Traditional Medicine. A Dictionary of Plant Use and Applications.* Medpharm, Scientific Publ. Stuttgart, 2000, s. 247.
51. **Mukherjee, P. K., Maiti, K., Mukherjee K. et al.:** *J. Ethnopharmacol.*, 2006; 106, 1–28.
52. **Yoshikawa, K., Tokushima, B.:** *Chem. Pharm. Bull.*, 1989; 37, 852–854.
53. **Sahu, N. P., Mahato, S. B., Sarkar, S. K. et al.:** *Phytochem.*, 1996; 41, 1181–1185.
54. **Suttisri, R., Lee, I. S., Kinghorn, A. D.:** *J. Ethnopharmacol.*, 1995; 47, 9–26.
55. **Sugihara, Y., Nojima, H., Matsuda, H. et al.:** *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2000; 2, 321–327.
56. **Gholap, S., Kar, A.:** *Pharm. Biol.*, 2005; 43, 192–195.
57. **Kimura, I.:** *Yakugaku Zasshi*, 2006; 126, 133–143.
58. **Luo, H., Kashiwagi, A., Shibahara, T. et al.:** *Mol. Cel. Biochem.*, 2006; 299, 93–98.
59. **Bradley, R., Oberg, E. B., Calabrese, C. et al.:** *J. Alternat. Complement. Med.*, 2007; 13, 159–175.
60. **Kanetkar, P., Singhal, R., Kamat, M.:** *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2007, 41, 77–81.
61. **Ramkumar, K. M., Rajaguru, P., Latha, M. et al.:** *Nutr. Res.*, 2007, 27, 97–103.
62. **Mahdi, A. A., Chandra, A., Singh, R. K. et al.:** *Ind. J. Clin. Biochem.*, 2003; 18, 8–15.
63. **Chandra, A., Mahdi, A. A., Ahmad, S. et al.:** *Nutr. Res.*, 2007; 27, 161–168.
64. **Lewis, R., Lockwood, B.:** *Current Topics Nutr. Res.*, 2007; 5, 7–17.
65. **Meghana, K., Sanjeev, G., Ramesh, B.:** *Eur. J. Pharmacol.*, 2007; 577, 183–191.
66. **Pari, L., Murugan, P.:** *Plant Foods Human Nutr.*, 2007; 62, 25–29.

67. **Srinivasan, K.:** Int. J. Food Sci. Nutr., 2005; 56, 399–414.
68. **Srinivasan, M., Sudheer, A. R., Menon, V. P.:** J. Clin. Biochem. Nutr., 2007; 40, 92–100.
69. **Lee, Y. S., Kim, W. S., Kim, K. H. et al.:** Diabetes, 2006; 55, 2256–2264.
70. **Hambrock, A., Franz, C. B. D., Hiller, S. et al.:** J. Biol. Chem., 2007; 282, 3347–3356.
71. **Abegaz, B. M., MutanyattaComar, J., Nindi, M.:** Nat. Prod. Commun., 2007; 2, 475–498.
72. **Gupta, D., Bleakley, B., Gupta, R. K.:** J. Ethnopharmacol., 2008, 115, 361–380.
73. **Dugoua, J. J., Seely, D., Perri, D. et al.:** Can. J. Physiol. Pharmacol., 2007, 85, 837–847.
74. **Kamei, R., Kitagawa, M., Kadokura, M. et al.:** Biochem. Biophys. Res. Commun., 2002, 292, 642–651.
75. **Abe, D., Saito, T., Sekiya, K.:** Life Sci., 2006, 79, 1027–1033.
76. **Matteucci, E., Giampietro, E.:** J. Ethnopharmacol., 2008, 115, 163–172.
77. **Verpoorte, R.:** J. Ethnopharmacol., 2008, 115, 161–162.

NOVÉ KNIHY

Hampl, F., Rádl, S., Paleček, J.: **Farmakochemie**. Praha, Vydavatelství VŠCHT 2007, 450 s., cena 540 Kč. ISBN 978-80-7080-639-5.

Monografie FARMAKOCHEMIE vznikla přepracováním a rozšířením publikace, která pod stejným názvem vyšla v roce 2002 jako učební text pro posluchače fakulty chemické technologie VŠCHT Praha. Recenzovaná monografie je dílem tří autorů, kteří svoji odbornou kariéru spojili s výzkumem a vývojem léčivých substancí a jejich zkušenosti významně ovlivnily vysokou odbornou kvalitu publikace.

Farmakochemii jako vědu můžeme charakterizovat jako nauku o léčivech pojatou převážně s chemického hlediska, přesto však představuje multidisciplinární obor s poněkud rozostřenými hranicemi s biochemií, farmakologií a dalšími příbuznými obory. Autoři monografie nezapřeli svoje, především chemické vzdělání a poznatky týkající se mechanismu účinku jednotlivých skupin léčiv omezili v intencích farmakochemie na základní obecné údaje. O to větší pozornost věnovali syntetickým postupům přípravy popisovaných léčiv, popř. strukturálním souvislostem v jednotlivých skupinách léčiv. Čtenáři se tak dostávají do rukou systematický přehled léčiv hlavních terapeutických kategorií se zřetelem na jejich syntézy využívané ve farmaceutickém průmyslu. Rozdělení léčiv do terapeutických kategorií sleduje jednak systémové dělení, tj. léčiva ovlivňující centrální a vegetativní nervový systém, léčiva oběhové soustavy, trávicí a vylučovací soustavy; jednak ve vztahu k patologickému podnětu, tj. antiinfektiva, cytostatika, antitusika a expektorancia, antialergika a antihistaminika. V některých případech může být tato dichotomie rozdělení léčiv poněkud problematická a lze diskutovat, zda by zavedení např. skupiny antiastmatik nebylo přehlednější než jejich rozptýlení na několik míst vzhledem k jejich rozdílnému mechanismu účinku. Obdobný problém je s H_2 antihistaminiky, kromě nichž je v knize specializovaná kapitola o antiulcerózních

léčivech. Poněkud překvapivě jsou analgetika vyřazena z léčiv chorob nervového systému a uvedena v samostatné kapitole. V této souvislosti je škoda, že autoři nevytvořili kapitolu o léčivech muskuloskeletárního systému – vyhnuli by se tak zařazení řady antireumatik mezi analgetika (bohužel používané i jinými autory) a dostalo by se i na imunomodulační antiartritika i na významnou skupinu léčiv osteoporózy. Kromě kapitol věnovaných jednotlivým terapeutickým skupinám léčiv, zařadili autoři několik úvodních kapitol, v nichž jednak popisují proces vývoje nového léčiva, jednak věnují pozornost legislativním postupům, které doprovázejí registraci léčiv. Významné informace poskytuje čtenáři i kapitola popisující životní cyklus léčiva, zvláště s ohledem na vývoj, registraci a význam generických léčiv ve všeobecné lékařské péči. Stručná, avšak velmi hodnotná je závěrečná kapitola o informačních zdrojích ve farmakochemii, která čtenáře upozorňuje na významné encyklopedické publikace o léčivech a na nejdůležitější periodika v tomto oboru. Rovněž pečlivě zpracovaný rejstřík umožňuje rychlou a přehlednou orientaci v odborných informacích v celém rozsahu monografie.

Velmi vysoko je třeba hodnotit aktuálnost uváděných poznatků o nových léčivech prakticky ve všech popisovaných skupinách léčiv. Svědčí to nejen o pečlivé a systematické rešeršní práci autorů, ale je i výsledkem rychlé práce redakčního kolektivu vydavatelství VŠCHT Praha. Vysoké odborné úrovni publikace odpovídá i bezchybné zpracování celého textu včetně strukturálních vzorců, schémat a obrázků.

Součástí knihy je CD-ROM s její elektronickou verzí, která je obsahově totožná s tištěnou formou publikace. Možnost full-textového vyhledávání umožňuje snadno a rychle se v knize orientovat a neméně rychle dohledat další potřebné informace. Zájemce o koupi této publikace odkazují na webové stránky Vydavatelství VŠCHT Praha (<http://vydavatelstvi.vscht.cz>), kde je možné nahlédnout do demoverze knihy a rovněž získat přehled o produkci vydavatelství.

M. Kuchař