

Rostlinné látky ovlivňující metabolismus diabetu 2. typu

L. Jahodář

Katedra farmaceutické botaniky a ekologie Farmaceutické fakulty UK Hradec Králové, přednosta prof. RNDr. Luděk Jahodář, Ph.D.

Souhrn: Více než 1 000 druhů semenných rostlin a hub je aktivních v testu na hypoglykemizující účinek. Potenciál účinných molekul v nich zastoupených je značný, zrovna tak lze předpokládat, že i mechanismus působení bude velmi rozmanitý. Přestože je většina informací pouze screeningem hypoglykemické působnosti, objevují se již výsledky validních esejí, které informují o možných mechanismech působení. Práce představuje pokus o kategorizaci rostlinných drog, jejich frakcí a izolovaných látek podle farmakologické aktivity a mechanismu účinku.

Klíčová slova: rostlinná hypoglykemika – rostlinné metabolity a diabetes mellitus 2. typu – kategorizace antidiabetického účinku

Natural substances affecting type 2 diabetes

Summary: More than 1,000 species of seed plants and fungi are active in hypoglycemic tests. The potential of their effective molecules is considerable; it could be also expected, that the mechanism of their activity will be very varied. Even though the majority of information is only screening of hypoglycemic effect, there occur the results of valid essays, which report on the possible mechanisms of the activity. This paper represents the attempt at the categorisation of plant drugs, their fractions and isolated substances according to their pharmacological activity and mechanism of the effect.

Key words: plant hypoglycemics – plant metabolites and DM type 2 – categorization of antidiabetic activity

Úvod

Farmakognozie a farmakologie využívající poznatky etnobotaniky a etnofarmakologie realizuje jednu z metod vyhledávacího výzkumu antihyperglykemicky, či širěji antidiabeticky působících nízkomolekulárních rostlinných metabolitů. Studie v těchto oborech neustávají ani po objevení inzulínu a syntetických antidiabetik. Rozvoj biologických věd umožňuje hledat cestu, jak validovat metody hodnocení antidiabetické aktivity a dalšího pozitivního zásahu do metabolické dysbalance diabetika především typu 2. Bohužel dlouhé období experimentů v této oblasti bylo zatíženo chybou nepřesného modelu a sporné aplikovatelnosti výsledků preklinického výzkumu do klinického testování a klinické praxe. První validní testy hypoglykemického účinku komplexních extraktů, jejich frakcí či izolovaných látek z rostlinných drog, prováděné na experimentálních zvířatech, byly publikovány až v 90. letech minulého století [1]. Postupně byla zavedena série dalších

testů, která obohacovala pilotní studie hypoglykemického efektu o poznání jeho mechanismu a pomáhala objasnit i další pozitivní ovlivnění diabetického syndromu (anti-ROS aktivita, inhibice AR, profylaxe retinopatie apod.).

Úskalí v přenosu poznatků vyhledávacího výzkumu do klinické praxe

Úskalí přináší charakter sledovaného materiálu. Často jej tvoří komplex obsahových látek rostliny (extrakt, frakce extraktu, směsný rostlinný produkt), aniž by byly určeny jeho složky zodpovědné za biologickou aktivitu. Nedefinované agens je těžko standardizovatelné, a tím i validní testovací modely mohou být zatíženy chybou. Je proto snaha izolovat a definovat látky odpovědné za farmakologickou aktivitu. Do 80. let 20. století bylo publikováno na 1 000 prací s prokázaným hypoglykemickým účinkem rostlinného extraktu (určujícím znakem účinnosti byla snížená hodnota glykemie). Rozvojem molekulární biologie a bioanalytic-

kých metod koncem 20. století se zintenzivnilo hledání aktivní složky a mechanismu jejího působení. Výsledky vyhledávacího výzkumu předchozích let byly shrnuty v několika přehledech obvykle sestavených podle farmakobotanického třídění biologicky aktivního agens [2–5]. Rozsah současných informací však umožňuje rozdělit poznatky a z nich vycházející definice či hypotézy o biologické aktivitě sledovaných drog, jejich obsahových látek nebo standardizovaných směsí do několika skupin také podle mechanismu účinku.

Předpokládané a ověřené principy působení rostlinných metabolitů

Působení na β -buňky pankreatu – stimulace biosyntézy a sekrece inzulínu; látky modulující vnitrobuněčné sekundární messenger sekrece inzulínu

Do této skupiny lze přiřadit působení alkaloidu chininu z *Cinchona* spp. [6,7] jako blokátoru ATP-K⁺ kanálu; diterpenu forskolinu z *Coleus forskohlii* [8]

jako aktivátoru adenylát cyklázy; metylxanthinu teofylinu z *Camellia sinensis* [9] jako inhibitoru fosfodiesteráz a stimulant syntézy cAMP; působení flavonoidu kvercetin z celé řady rostlinných taxonů jako inhibitoru buněčného efluxu Ca^{2+} ; flavanolu epikatechinu z *Camellia sinensis* a *Pterocarpus marsupium* [10] jako inhibitoru fosfodiesteráz, stimulant biosyntézy (pro)inzulinu a silného antioxidačního agens; působení pentacyklického triterpenu ursanového typu – kyseliny tormentové z *Poterium* spp. [11] jako stimulant inzulínové sekrece a biogeneze dosud neznámého mechanismu; glykoproteinu DPG-3-2 z *Panax gin-seng* [12] jako stimulant inzulínové biosyntézy a sekrece též dosud neznámým mechanismem; působení kyseliny arachidonové z kapradin a mechů na zvýšení cytosolické hladiny Ca^{2+} s následným inzulinosekretogonním efektem [13]. Některé rostlinné extrakty standardizované na dobře analyzovatelnou složku vykazovaly inzulinotropní účinky: *Enicostema litorale* (blokátor ATP-K^+ kanálu, inzulinotropní efekt nevyžadoval influx Ca^{2+}), *Zingiber officinale*, *Allium sativum*, *Aloe arborescens* [14–16].

Zvýšení účinku inzulínu působením na receptory, bazální glukózový transport a inhibici inzulín-degradujícího enzymu (IDE)

Tato skupina zahrnuje: p-polypeptid z *Momordica charantia* [17], látku strukturně velmi blízkou hovězímu inzulinu, degradovatelnou IDE; indenový pigment brazilin z *Caesalpinia sapan* [18], který snižoval aktivitu proteinkinázy C a zvyšoval glukózový transport do fibroblastů a adipocytů; S-metyl-L-cystein z *Allium*, přecházející v různé alkyl-disulfidy soutěžící s inzulinem o IDE, přičemž dochází ke zpomalení degradace aktivní formy hormonu [19–22]; rostlinné růstové faktory – indolylocetová kyselina, trigonelin, kyselina salicylová z *Phaseolus*, *Trigonella* [23,24] působící jako inhibitory IDE; metylhydroxychalkonový polymer z *Cinnamomum* s inzulinmimetickým efektem

fosforylace a inhibice defosforylace receptoru [25,26].

Ovlivnění aktivity enzymů glykogeneze, glykogenolýzy, glukoneogeneze a glykolýzy

V této skupině lze uvést alkaloidy katarantin a leurosin z *Catharanthus roseus* [27] inhibující cytosolické i mitochondriální fosfoenolpyruvát karboxylkinázy, enzymy jaterní glukoneogeneze z laktátu nebo alaninu; pektiny z *Coccinia indica* [28] a *Musa paradisiaca* [29,30] stimulující glykolýzu, glykogensyntetázu a inhibující glykogenolýzu; guanidinový derivát galegin z *Galega officinalis*, potencující glykolýzu; chalkonový polymer (MHCP) z *Cinnamomum* spp. stimulující aktivitu glykogensyntázy a inhibující (glykogensyntázu) kinázu-3 [25]; fenylethylalkoholy a iridoidní monoterpeny z *Rehmania glutinosa* a *Anemarrhena* spp. [31–33] inhibující enzymy glukoneogeneze. Zde je možno přiřadit také mechanismus toxicity neproteinových aminokyselin hypoglycinu A a B z nezralých plodů *Blighia sapida* (akee tree), které inhibují Coriho a Glc/Glc-6-P cykly, aktivitu Glc-6-fosfatázy, oxidaci mastných kyselin a glukoneogenezi vedoucí k hluboké hypoglykemii [34,35].

Zvýšení periferního využití glukózy

Do této skupiny je možné zařadit diterpenové atraktylozidy z *Xanthium* spp. redukující buněčné dýchání inhibicí ADP/ATP transportu přes mitochondriální membrány a akcelerující glykolýzu v periferních tkáních. Atraktylozidy blokují také hepatální glukoneogenezi [36–38]. Glykan – akonitan z *Aconitum* spp. zvyšoval aktivitu fosfofruktokinázy a akceleroval glykolýzu v periferních tkáních a játrech [39]. Glykany – ganodermany, produkty houby *Ganoderma lucidum*, stimulovaly enzymy glykolýzy v periferních tkáních [40]. Zvýšená využití bez známého mechanismu je popisována také při aplikaci standardizovaného extraktu *Prosopis fratta* a *Juniperis communis* [41].

Ovlivnění mechanismu resorpce glukózy z trávicího traktu (snížení aktivity trávicích enzymů, zpomalení vstřebávání), vliv na uvolňování hormonů GIT ovlivňujících sekreci inzulínu a střevní motilitu

Uplatnění v oficiální terapii dosáhla akarbóza, mikrobiální produkt (*Actinoplanes* aj.) inhibující α -glukozidázy, γ -amylázy, sacharázy a maltázy. Flavonoidy ze *Sophora flavescens* [kushenol A, (-)-kurarinon, soforaflavanon, 8-prenylkaempferol, izoxanthumol aj.] a levandulylchalkony vykazovaly selektivní α -glukozidázovou inhibiční aktivitu [42]. Vlákna semen *Psyllium* spp. [43] snižovala střevní glukózovou absorpci v klinickém pokusu. Galaktomanany (necelulózní vlákna) bobovitých (*Cyamopsis*, *Trigonella*, *Medicago*, *Trifolium*) zpomalují střevní absorpci glukózy ovlivněním vlastností tráveniny, změnou střevní motility a uvolňování střevních hormonů [44–46]. Trávicí enzymy α -amyláza a β -D-fruktofuranosidáza jsou také ovlivněny čajovými katechiny (polymerní flavonoly) [47]. Polyhydroxypiperidinový alkaloid moranolin z *Morus* spp. (jehož molekula byla modelovou strukturou pro glitazony) inhibuje aktivitu α -glukozidázy [48]. Alkaloid kastanospermin z *Castanospermum* spp., strukturně blízký k pyranozové formě glukózy, inhibuje střevní enzymy (β -D-fruktofuranosidázu aj.) s hypoglykemickou odezvou [49,50]. *Gymnema silvestre* obsahuje směs triterpenových gymnemových kyselin považovanou za antihyperglykemické agens. Její dlouholeté setrvávání v materia medica tradiční medicíny je důvodem intenzivního pátrání po mechanismu působení. Jednoznačný závěr však nelze dosud udělat [51].

Ligandy (aktivátory) nitrojaderních receptorů PPAR- γ , PPAR- α (Peroxisome Proliferator-activated receptor)

Tento typ jaderných receptorů hraje klíčovou roli v glukózové a lipidové homeostáze. Jejich syntetické aktivátory

jsou odvozené od thiazolidindionů (glitazony). Agonisty PPAR- γ jsou však také karnosová kyselina a karnosol – diterpenové polyoly z listů *Salvia officinalis* a *Rosmarinus officinalis*. I některé rostlinné extrakty s dosud neidentifikovaným přesným složením aktivních látek se chovají jako signifikantní aktivátory PPAR subtypu γ . Efekt závislý na dávce vykazují extrakty z *Alisma plantago-aquatica*, *Catharanthus roseus*, *Acorus calamus*, *Euphorbia balsamifera*, *Jatropha curcas*, *Majorana hortensis*, *Zea mays*, *Capsicum frutescens*, *Urtica dioica*.

Bez prokázané závislosti na dávce extrakty z *Angelica archangelica*, *Vaccinium myrtillus*, *Gentiana lutea*, *Syzygium cumini*, *Lavandula angustifolia*, *Cinnamomum verum*, *Olea europaea*, *Agrimonia eupatoria*, *Rubus idaeus*, *Populus nigra*, *Curcuma longa* [52,53].

Inhibice α -buněk nebo jiných hyperglykemizujících faktorů (α - a β -adrenergických a kortikotropních receptorů)

Některé rostlinné metabolity reagují s výše uvedenými receptory s výsledným inzulinomimetickým efektem a zvýšenou lipogenezí. V tomto smyslu je známa aktivita námelových alkaloidů, DH-ergotaminu, johimbinu z *Pausinystalia*, diterpenových forbolů z *Euphorbiaceae*, alkaloidu reserpinu z *Rauwolfia*, fytosterolů z houby *Ganoderma lucidum* a polypeptidů z *Momordica charantia* [6,54–56].

Inhibice glykace proteinů (HbA_{1c})

Z rostlin byly izolovány látky inhibující neenzymovou reakci mezi cukrem a aminoskupinou proteinů, a bránící tak vzniku AGEs (především hyperglykovaného hemoglobinu, kde se glukóza váže na α -aminoskupinu terminálního valinu v β -řetězci globinu). Základem účinku je pravděpodobně významná antioxidační aktivita (standard – kyselina askorbová), kterou všechny zkoumané antiglykačně působící látky (standard – aminoguanidin) vykazovaly. Z *Plantago asiatica* byl získán derivát kyseliny kávové purpureasid A (plantamajosid),

který in vitro dosahoval hodnoty antiglykační a antioxidační aktivity srovnatelné se standardem [57]. Redukce tvorby pozdních glykačních produktů byla zjištěna i u flavonoidní frakce (směs tvořená kvercetinem, eriodictyolem, cirsainineolem aj.) z *Thymus vulgaris*, flavonoidního glykosidu diosminu z *Zanthoxylum avicennae* nebo *Citrus* spp., erigeroflavanonů z *Erigeron annuus*, kyseliny kumarové izolované z různých rostlinných taxonů aj. Kurkumin, diarylheptanoid z *Curcuma longa*, signifikantně snižoval hodnoty glykemie a HbA_{1c}, působil významně antioxidačně a normalizoval erytrocytární a jaterní antioxidační enzymové aktivity [58,59].

Inhibitory aldozoreduktázy (AR)

Je známo, že zvýšená aktivita AR způsobuje intracelulární akumulaci sorbitolu či galaktitolu a sehrává významnou roli v rozvoji katarakt v čočkách a také v dalších diabetických komplikacích. Enzym katalyzuje redukci glukózy na sorbitol za přítomnosti NADPH. U experimentálních zvířat a izolovaného orgánu (bovinní čočky) byl prokázán pozitivní inhibiční efekt na AR furanokumarinu byakangelicinu z *Angelica dahurica* a biflavonoidům z *Ouretea spectabilis* [60]. RLAR assay (potkaní čočka) prokázala AR inhibiční efekt u izochinolinových alkaloidů z *Coptis sinensis* [61], prenylovaných flavonoidů ze *Sophora flavescens* [42], antrachinonů ze *Senna tora* [62], flavonoidů z *Nelumbo nucifera* [63] a *Myrcia* spp. (myrciacitriny) [64], ergosterolperoxidu z houby *Ganoderma applanatum* [65] aj.

Profylaxe retinopatie

V klinickém pokusu, u pacientů s non-proliferativní diabetickou retinopatií, byly použity extrakty z *Ruscus aculeatus* a *Fagopyrum esculentum*. Jako pozitivní kontrola byl aplikován troxerutin. Regrese změn na očním pozadí bylo signifikantně dosaženo u obou testovaných extraktů, zvláště pak u *Ruscus*. Účinnou složkou extraktu jsou steroidní saponiny a deriváty flavonoidu rutinu [66,67].

Další biologická aktivita

Z houby *Emericella quadrilineata* byl izolován β -aminobetain – emeriamin působící jako inhibitor karnitinpalmitoyltransferázy (enzym katalyzující oxidační štěpení vyšších mastných kyselin). V preklinickém experimentu se tento účinek projevil u pokusných zvířat hypoglykemickým a antiketogenním efektem [68]. U diabetických potkanů vyvolala perfuze vodným extraktem ze semen *Lepidium sativum* [69] významné snížení hodnot glykemie, a naopak zvýšila hodnoty glykosurie. Mnohé další studie přispěly k závěru, že příčinou je inhibice renální glukózové reabsorpce, zprostředkované SGLT 1, 2 (sodium glucose co-transporter 1, 2). Účinnou složkou extraktu jsou pravděpodobně thioglykozidy (glukozinoláty), kterým je tento efekt prokázán [70,71]. Thioglykozidy jsou charakteristickým metabolitem brukvovitých rostlin. Na stejném principu působí také flavonoidy z kořenů *Sophora flavescens* [kushenol A, (-)-kurarinon, soforaflavanon aj.]. Tyto poznatky jsou v dobré shodě s vývojem nové skupiny syntetických antidiabetik – inhibitorů SGLT 2 [72]. Sulforafan [1-izotiokyanato-4-(metylsulfinyl) butan] patří také mezi metabolické produkty čeledi brukvovitých s významnou biologickou aktivitou. Je aktivátorem transkripčního faktoru NRF2, který reguluje tvorbu řady protektivních proteinů, a předchází tak metabolickým dysfunkcím při hyperglykemiích např. mikrovaskulárních endoteliálních buněk [73].

Závěr

Rostlinné drogy a jejich obsahové látky ve stupni různého zpracování byly součástí materia medica pro diabetes mellitus dávno v době předinzulinové [74] a setrvávají dodnes. Cíleně vyhledané čietnobotanikou avizované taxony prochází moderní bioassay-guided separací (BGS), která využívá základního pilotního testu k potvrzení farmakobotanické hodnoty a je výzvou k rozvinutí dalšího fytoanalytického a farmakologického bádání.

Stále je pravidlem, že pro většinu BGS je pilotním testem hodnocení hypoglykemizující aktivity na modelových stavech diabetu (validita těchto esejí musí být standardem). Rozvinutí těchto pilotních výsledků v navazujícím výzkumu přináší každoročně až stovky publikovaných odborných pojednání. Příspěvek se snaží postihnout ty zásadní. Snaha o kategorizaci má svá úskalí zvláště tehdy, když produkty prokazují účinnost přesahující charakter jedné kategorie, což platí zejména pro směsi látek. Přesto je účelná především pro zvážení kvality účinku, pro rozhodnutí o pokračování v dalším směřovaném bádání. Je použitelná při sledování možných vedlejších účinků, agonismu či antagonismu často nekontrolovaně používaných fytofarmak nebo potravinových doplňků.

Literatura

- Sarkar S, Pranava M, Marita R. Demonstration of the hypoglycemic action of *Momordica charantia* in a validated animal model of diabetes. *Pharmacol Res* 1996; 33: 1–4.
- Jahodář L. Antidiabetika rostlinného původu. *Českoslov Farm* 1993; 42: 251–259.
- Suchý V, Žemlička M, Švajdlenka E et al. Léčivé rostliny a diabetes mellitus. *Čes slov Farm* 2008; 57: 78–84.
- Mohamed B, Abderrahim Z, Hassane M et al. Medicinal plants with potential anti-diabetic activity – A review of ten years of herbal medicine research (1990–2000). *Int J Diabetes Metab* 2006; 14: 1–25.
- Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 553–564.
- Kozak JA, Misler S, Logothetis DE. Characterization of a Ca^{2+} activated K^{+} current in insulin-secreting murine beta TC-3 cells. *J Physiol* 1998; 509: 355–370.
- Dyer JR, Davis TM, Giele C et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinine in the diabetic and non-diabetic elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 205–212.
- Komatsu M, Sato Y, Yamada S et al. Triggering of insulin release by a combination cAMP signal and nutrients: an ATP-sensitive K^{+} channel-dependent phenomenon. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 1): S29–S32.
- Hill RS, Oberwetter JM, Boyd AE 3rd. Increase in cAMP levels in beta-cell line potentiates insulin secretion without altering cytosolic free-calcium concentration. *Diabetes* 1987; 36: 440–446.
- Hii CS, Howell SL. Effects of epicatechin on rat islets of Langerhans. *Diabetes* 1984; 33: 291–296.
- Ivorra MD, Paya M, Villar A. Hypoglycemic and insulin release effects of tormentic acid: a new hypoglycemic natural product. *Planta Med* 1988; 54: 282–285.
- Yutaka S, Hiroshi H. Mechanisms of hypoglycemic activity of panaxans A and B, glycans of *Panax ginseng* roots: Effects on the key enzymes of glucose metabolism in the liver of mice. *Phytoth Res* 1989; 3: 15–19.
- Keane D, Newsholme P. Saturated and unsaturated (including arachidonic acid) non esterified fatty acid modulation of insulin secretion from pancreatic beta-cells. *Biochem Soc Trans* 2008; 36: 955–958.
- Maroo J, Vasu VT, Aalinkeel R et al. Glucose lowering effect of aqueous extract of *Enicostemma littorale* Blume in diabetes: a possible mechanism of action. *J Ethnopharmacol* 2002; 81: 317–320.
- Islam MS, Choi H. Comparative effects of dietary ginger (*Zingiber officinale*) and garlic (*Allium sativum*) investigated in a type 2 diabetes model of rats. *J Med Food* 2008; 11: 152–159.
- Beppu H, Shimpo K, Chihara T. Anti-diabetic effects of dietary administration of *Aloe arborescens* Miller components on multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice: investigation on hypoglycemic action and systemic absorption dynamics of aloe components. *J Ethnopharmacol* 2006; 103: 468–477.
- Khanna P, Jain SC, Panagariya A et al. Hypoglycemic activity of polypeptide-p from a plant named *Momordica charantia*. *J Nat Prod* 1981; 44: 648–655.
- Kim YM, Kim SG, Khil LY et al. Brazilin stimulates the glucose transport in 3T3-L1 cells. *Planta Med* 1995; 61: 297–301.
- Sheela CG, Kumud K, Augusti KT. Anti-diabetic effects of onion and garlic sulfoxide amino acids in rats. *Planta Med* 1995; 61: 356–357.
- Augusti KT, Sheela CG. Antiperoxide effect of S-allyl cysteine sulfoxide, an insulin secretagogue, in diabetic rats. *Experientia* 1996; 52: 115–120.
- Jahodář L, Opletal L, Lukes J et al. A study on the antihypercholesterolemic and antihyperlipidemic effects of cabbage extracts and their phytochemical evaluation. *Pharmazie* 1995; 50: 833–834.
- Marles RJ, Farnsworth NR. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomed* 1995; 2: 137–189.
- Sharma RD, Raghuram TC, Rao NS. Effect of fenugreek seeds on blood glucose and serum lipids in type I diabetes. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 301–306.
- Seltzer HS. Quantitative effects of glucose, sulfonylureas, salicylate, and indole-3-acetic acid on the secretion of insulin activity into pancreatic venous blood. *J Clin Invest* 1962; 41: 289–300.
- Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ. A hydroxychalcone derived from cinnamom functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 327–336.
- Khan A, Safdar M, Ali Khan MM et al. Cinnamom improves glucose and lipid of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3215–3218.
- Svoboda GH, Gorman M, Root MA. Alkaloids of *Vinca rosea* (*Catharanthus roseus*). A preliminary report on hypoglycemic activity. *Lloydia* 1964; 27: 361–363.
- Kuriyan R, Rajendran R, Bantwal G et al. Effect of supplementation of *Coccinia cordifolia* extract on newly detected diabetic patients. *Diabetes Care* 2008; 31: 216–220.
- Rao VV, Kwivedi SK, Swarup D. Hypoglycemic effect of *Musa sapientum* unripe fruits in rabbits. *Fitoterapia* 1994; 65: 65–67.
- Lintas C, Cappelloni M, Adorisio S et al. Effect of ripening on resistant starch and total sugars in *Musa paradisica sapientum* glycemic and insulinaemic responses in normal subjects and NIDDM patients. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 (Suppl 3): S303–S306.
- Nishimura H, Morota T, Yamaguchi, T et al. Extraction of phenethyl alcohol derivatives as aldose reductase inhibitors for treatment of diabetes-related diseases. Japan Kokai Tokyo Koho (Patent): 13. Patent number: JP 02036189, 1990.
- Takanashi M, Konno C, Hikino H. Isolation and hypoglycemic activity of anemarran A,B,C and D glycans of *Anemarrhena asphodeloides* rhizomes. *Planta Med* 1985; 51: 100–102.
- Li WL, Zheng HC, Bukuru J et al. Natural medicines used in traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 2004; 92: 1–21.
- Sherratt HA. Hypoglycin, the famous toxin of the unripe. Jamaican ackee fruit. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 7: 186–191.
- Voet D, Voetová JG. *Biochemie*. Praha: Victoria Publishing 1995; 699–701.
- Turner CE, Craig JC Jr. United States Patent 3,950,518 Apr. 13, 1976.
- Klingenberg M. The ADP and ATP transport in mitochondria and its carrier. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 1978–2021.
- Owen MR, Halestrap AP. The mechanisms by which mild respiratory chain in-

- hibitors inhibit hepatic gluconeogenesis. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1142: 11–22.
39. Liou SS, Liu IM, Lai MC. The plasma glucose lowering action of Hei-Shug-Pian, the fire-processed product of the root of *Aconitum* (*Aconitum carmichaeli*), in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2006; 106: 256–262.
40. Boh B, Berovic M, Zhang J et al. *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds. *Biotechnol Annu Rev* 2007; 13: 265–301.
41. Sánchez de Medina F, Gámez MI, Jiménez I et al. Hypoglycemic activity of juniper „berries“. *Planta Med* 1994; 60: 197–200.
42. Kim JH, Ryu YB, Kang NS et al. Glycosidase inhibitory flavonoids from *Sophora flavescens*. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 302–305.
43. Sierra M, García JJ, Fernández N et al. Therapeutic effects of psyllium in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 830–842.
44. Prieto PG, Cancelas J, Villanueva-Penacarrillo ML et al. Short-term and long-term effects of guar on postprandial plasma glucose, insulin and glucagon-like peptide 1 concentration in healthy rats. *Horm Metab Res* 2006; 38: 397–404.
45. Mukhtar HM, Ansari SH, Ali M et al. Effect of aqueous extract of *Cyamopsis tetragonoloba* Linn. beans on blood glucose level in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 2004; 42: 1212–1215.
46. Jain SC, Lohiya NK, Kapoor A. *Trigonella foenum-graecum* Linn.: a hypoglycaemic agent. *Indian J Pharm Sci* 1987; 49: 113–114.
47. Makoto S, Yoko K, Miho S et al. Regulation of intestinal glucose transport by tea catechins. *BioFactors* 2008; 13: 61–65.
48. Yoshikuni Y, Ezure Y, Aoyagi Y et al. Inhibition of intestinal alpha-glucosidase activity and postprandial hyperglycemia by N-substituted moranoline derivatives. *J Pharmacobiodyn* 1988; 11: 356–362.
49. Winchester BG, Cenci di Bello I, Richardson AC. The structural basis of the inhibition of human glycosidases by castanospermine analogues. *Biochem J* 1990; 269: 227–231.
50. Willenborg DO, Parish CR, Cowden WB. Inhibition of adjuvant arthritis in the rat by phosphosugars and the α -glucosidase inhibitor castanospermine. *Immunol Cell Biol* 1992; 70: 369–377.
51. Chattopadhyay RR. Possible mechanism of antihyperglycemic of *Gymnema sylvestre* leaf extract, part 1. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 495–496.
52. Rau O, Wurglics M, Dingeramn T et al. Screening of herbal extracts for activation of the human peroxisome proliferator-activated receptor. *Pharmazie* 2006; 61: 952–956.
53. Rau O, Wurglics M, Paulke A et al. Carnosic acid and carnosol, phenolic diterpene compounds of the labiate herbs rosemary and sage, are activators of the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Planta Med* 2006; 72: 881–887.
54. Kimura Y, Okuda H, Arichi S. Effects of the extracts of *Ganoderma lucidum* on blood glucose level in rats. *Planta Med* 1988; 54: 290–294.
55. Leng Y, Steiler TL, Zierath JR. Effects of insulin, contraction, and phorbol esters on mitogen-activated protein kinase signaling in skeletal muscle from lean and ob/ob mice. *Diabetes* 2004; 53: 1436–1444.
56. Abdel-Zaher AO, Ahmed IT, El-Koussi AD. The potential antidiabetic activity of some alpha-2 adrenoceptor antagonists. *Pharmacol Res* 2001; 44: 397–409.
57. Choi SY, Jung SH, Lee HS et al. Glycation Inhibitory activity and the identification of an active compound in *Plantago asiatica* extract. *Phytother Res* 2008; 22: 323–329.
58. Jang DS, Yoo NH, Lee YM et al. Constituents of the flowers of *Erigeron annuus* with inhibitory activity on the formation of advanced glycation end products (AGEs) and aldose reductase. *Arch Pharm Res* 2008; 31: 900–904.
59. Seo KI, Choi MS, Jung UJ et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 995–1004.
60. Felício JD, Gonçalves E, Braggio MM et al. Inhibition of lens aldose reductase by biflavones from *Ouratea spectabilis*. *Planta Med* 1995; 61: 217–220.
61. Jung HA, Yoon NY, Bae HJ et al. Inhibitory activities of the alkaloids from *Coptidis Rhizoma* against aldose reductase. *Arch Pharm Res* 2008; 31: 1405–1412.
62. Jang DS, Lee GY, Kim YS et al. Anthraquinones from the seeds of *Cassia tora* with inhibitory activity on protein glycation and aldose reductase. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 2207–2210.
63. Lim SS, Jung YJ, Hyun SK et al. Rat lens aldose reductase inhibitory constituents of *Nelumbo nucifera* stamens. *Phytother Res* 2006; 20: 825–830.
64. Matsuda H, Nishida N, Yoshikawa M. Antidiabetic principles of natural medicines. V. Aldose reductase inhibitors from *Myrcia multiflora* DC. (2): Structures of myrciacitrins III, IV, and V. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2002; 50: 429–431.
65. Lee SH, Shim SH, Kim JS et al. Constituents from the fruiting bodies of *Ganoderma applanatum* and their aldose reductase inhibitory activity. *Arch Pharm Res* 2006; 29: 479–483.
66. Archimovicz-Cyrylowska B, Adamek B, Drozdik M. Clinical effect of buckwheat herb, *Ruscus* extract and troxerutin on retinopathy and lipids in diabetic patients. *Phytother Res* 1996; 10: 659–662.
67. Aguilar Peralta GR, Arévalo Gardoqui J, Lamas Macias FJ et al. Clinical and capillaroscopic evaluation in the treatment of chronic venous insufficiency with *Ruscus aculeatus*, hesperidin methylchalcone and ascorbic acid in venous insufficiency treatment of ambulatory patients. *Int Angiol* 2007; 26: 378–384.
68. Kanamaru T, Shinagawa S, Asai M et al. Emeriamine, an antidiabetic beta-aminobutanol derived from a novel fungal metabolite. *Life Sci* 1985; 37: 217–223.
69. Eddouks M, Maghrani M. Effect of *Lepidium sativum* L. on renal glucose reabsorption and urinary TGF-beta1 levels in diabetic rats. *Phytother Res* 2008; 22: 1–5.
70. Castaneda F, Burse S, Boland W et al. Thioglycosides as inhibitors of hSGLT 1 and hSGLT2: potential therapeutic agents for the control of hyperglycemia in diabetes. *In J Med Sci* 2007; 4: 131–139.
71. Sato S, Takeo J, Aoyama C et al. Na⁺-glucose cotransporter (SGLT) inhibitory flavonoids from the roots of *Sophora flavescens*. *Bioorg Med Chem* 2007; 15: 3445–3449.
72. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 79–88.
73. Xue M, Qian Q, Adaikalakoteswari A et al. Activation of NF-E2-Related Factor-2 Reverse Biochemical Dysfunction of Endothelial Cells Induced by Hyperglycemia Linked to Vascular Disease. *Diabetes* 2008; 57: 2809–2817.
74. Helmstädter A. Antidiabetic drugs used in Europe prior to the discovery of insulin. *Pharmazie* 2007; 62: 717–720.

prof. RNDr. Luděk Jahodář, CSc.
www.faf.cuni.cz
e-mail: ludek.jahodar@faf.cuni.cz

Doručeno do redakce: 5. 2. 2009