

Diabetes og naturstoffer

Traditionel plantebaseret medicin viser en række lovende aktiviteter, der umiddelbart har interesse i kampen mod type 2 diabetes epidemien, men der mangler statistisk validerede kliniske undersøgelser.

Af Kathrine Bisgaard Christensen og Lars Porskjær Christensen, Institut for Kemi-, Bio- og Miljøteknologi, Det Tekniske Fakultet, Syddansk Universitet

I denne artikel omtales nogle af de planter og deres bioaktive metabolitter, der har vist en signifikant effekt på diabetes risikofaktorer. Der gives samtidig et bud på fremtidens naturstoffer mod diabetes. Artiklen er en fortsættelse af *Konventionel og traditionel medicin mod diabetes*.

Bukkehorn

Frøene fra bukkehorn (*Trigonella foenum-graecum*, Fabaceae) anvendes som krydderi i karryblandinger, men også som naturmedicin i Indien, Nordafrika og Middelhavsregionen mod diabetes samt fordøjelses- og stofskifteproblemer [1].

Kontrollerede kliniske forsøg med bukkehorn imod diabetes er få, men viser en forbedret glykæmisk kontrol og nedsat insulinresistens hos type 2 patienter [2]. Der findes mange dyreforsøg med ekstrakter af bukkehorn, der viser øget plasma-insulin, en lavere absorption af glukose fra tarmen og forbedret kolesterolniveau i lighed med mange af de konventionelle antidiabetiske præparater [1,3,4].

Flere naturstoffer fra bukkehorn har vist antidiabetiske effekter (figur 1). Eksempelvis, 4-hydroxyisoleucin, der udgør 80% af de frie aminosyrer i frøene, kan stimulere insulinsekretion fra β -celler *in vivo*. Effekten er afhængig af en vis

mængde glukose, hvilket er positivt, da det mindsker risikoen for hypoglykæmi [5]. Steroid saponinen diosgenin kan stimulere fedtcelledifferentiering samt hæmme ekspresionen af flere gener relateret til inflammation i fedtceller, hvilket reducerer insulinresistens *in vivo* [6]. Endvidere tillægges diosgenin positive effekter på plasma-kolesterol *in vivo*. Det høje fiberindhold i bukkehorn består primært af polysakkaridet galactomannan, der bevirker en forsinket gastrisk tømning (gastroparese) og dermed også har en blodsukkersænkende effekt.

Bukkehorn har været brugt i årtusinder som plantemedicin og bedømmes da også som ikke toksisk og uden bivirkninger i flere undersøgelser [1]. Der er derfor ikke nogen undskyldning for ikke at teste bukkehorn i flere og større kontrollerede kliniske forsøg, for at få identificeret de reelle antidiabetiske mekanismer.

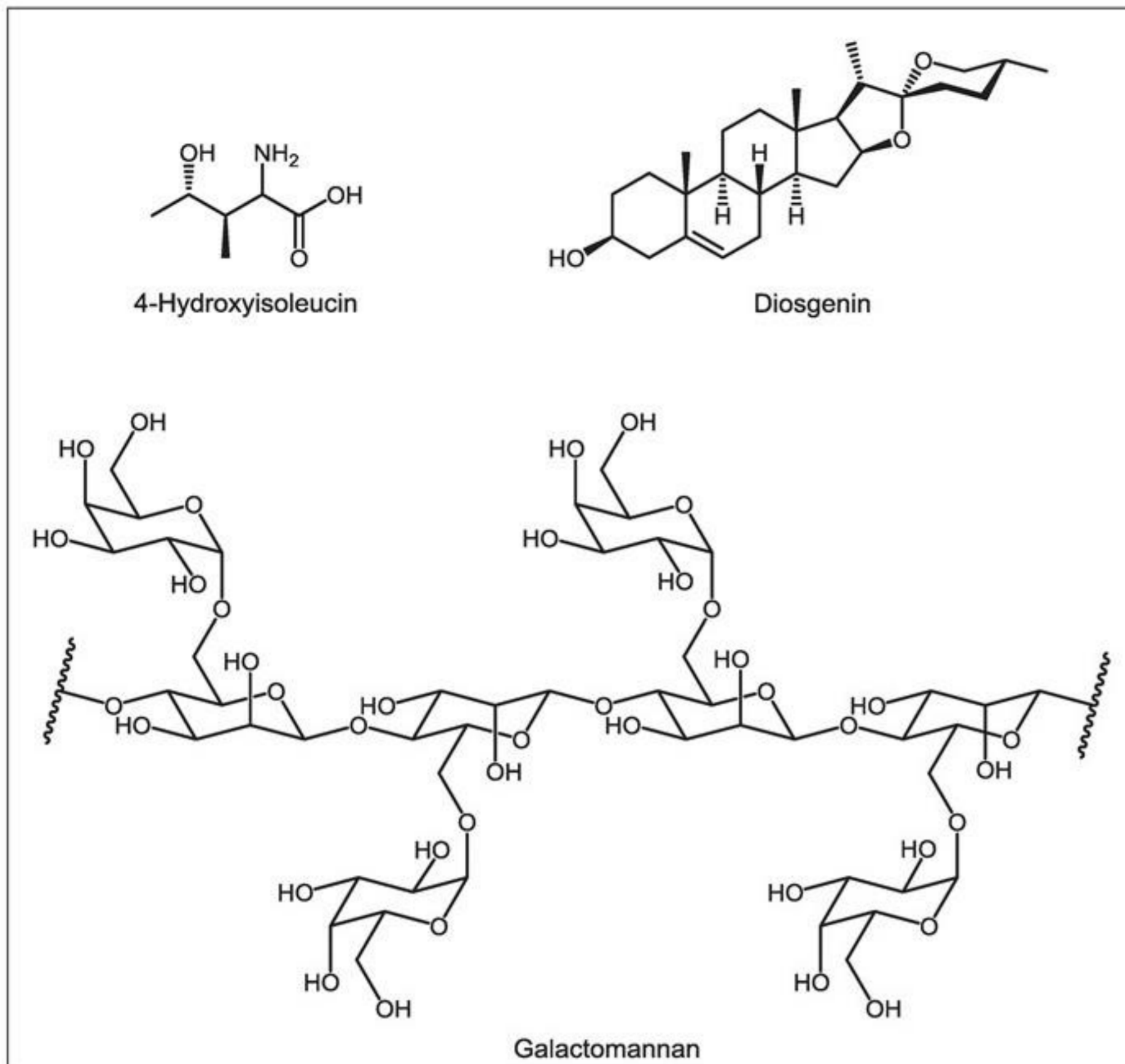
Balsampære

Frugten fra balsampære (*Momordica charantia*, Cucurbitaceae) har været anvendt i fødevarer og som plantemedicin i Kina i de sidste 600 år. Som traditionelt antidiabetisk middel har balsampære også været anvendt i Mellemøsten, Pakistan, Indien, og Latinamerika [7].

En blodsukkersænkende effekt af balsampære er påvist både i celle- og dyreforsøg samt kliniske studier [8-10]. Virkningsmekanismerne for præparationer af balsampære er mange, herunder stimulering af insulinsekretionen fra β -celler, beskyttelse af



Bukkehorn (*Trigonella foenum-graecum*).



Figur 1. De potentielt antidiabetiske stoffer fra bukkehorn (*Trigonella foenum-graecum*).

β -cellerne, regulering af glukoseabsorption i tarmen, forøgelse af glukoseoptag i muskelceller, øget glukoseoxidation samt hæmning af enzymer involveret i glukoneogenese [11] (figur 2, side 30). Endvidere er aktivering af PPAR α og γ observeret for

et balsampæreekstrakt, hvor (9Z,11E,13E)-octadeca-9,11,13-triensyre (α -eleostearinsyre) (figur 3, side 30) blev identificeret som aktivator af PPAR α [12]. Aktivering af PPAR α og γ fører til forbedring af dyslipidæmi og en øget insulinfølsomhed.

Over 200 naturstoffer er blevet isoleret fra balsampære, og nogle af disse bliver tillagt antidiabetiske aktiviteter (figur 3), heriblandt flere polypeptider, bl.a. polypeptid-P, der har insulinlignende egenskaber. Endvidere har triterpenoiderne 5 β ,19-epoxy-3 β ,25-dihydroxycucurbita-6,23(E)-dien og 3 β ,7 β ,25-trihydroxycucurbita-5,23(E)-dien-19-al udvist hypoglykæmisk effekt *in vivo*. Mekanismen er ukendt [13], men kunne være forbundet med stimulering af insulinsekretion fra β -celler, som tilfældet er for de beslægtede triterpenoider momordicin I og II og kuguaglykosid G [14]. Triterpenoiderne oleanolsyre 3-O-glukuronid og momordin Ic udviser derimod deres antihyperglykæmiske effekt ved at inhibere absorption af glukose fra tarmen [15].

I et Cochrane review konkluderes det, at der er utilstrækkelige beviser for anvendelsen af balsampære mod type 2 diabetes. Det skyldes, at kun fire af mange kliniske forsøg med balsampære opfyldte kravene fra Cochrane samt at forskningen i balsampære bærer præg af manglende standardisering mht. præparationer og kvalitetskontrol generelt. Det gør desværre de observerede antidiabetiske effekter af planten noget usikre [16].

Sukkerplante

Præparationer af bladene fra sukkerplante eller stevia (*Stevia rebaudiana*, Asteraceae) har været brugt traditionelt mod diabetes i Syd- og Centralamerika. Som plantens navn antyder, ►

i::scan revolutionerer overvågning af vandkvaliteten

The advertisement features a background of splashing water. On the left, a circular inset shows a close-up of the i::scan turbidity probe. On the right, a black control terminal with a color display and several ports is shown. Two green callout boxes contain text describing the product's benefits.

con::cube er en fleksibel windowsbaseret terminal for alle s::can sonder.

Den nye i::scan turbiditetssonde kombinerer høj performance med lave omkostninger til en yderst konkurrencedygtig pris.

Aquasense · Tlf. 42425080
info@aquasense.dk · www.aquasense.dk

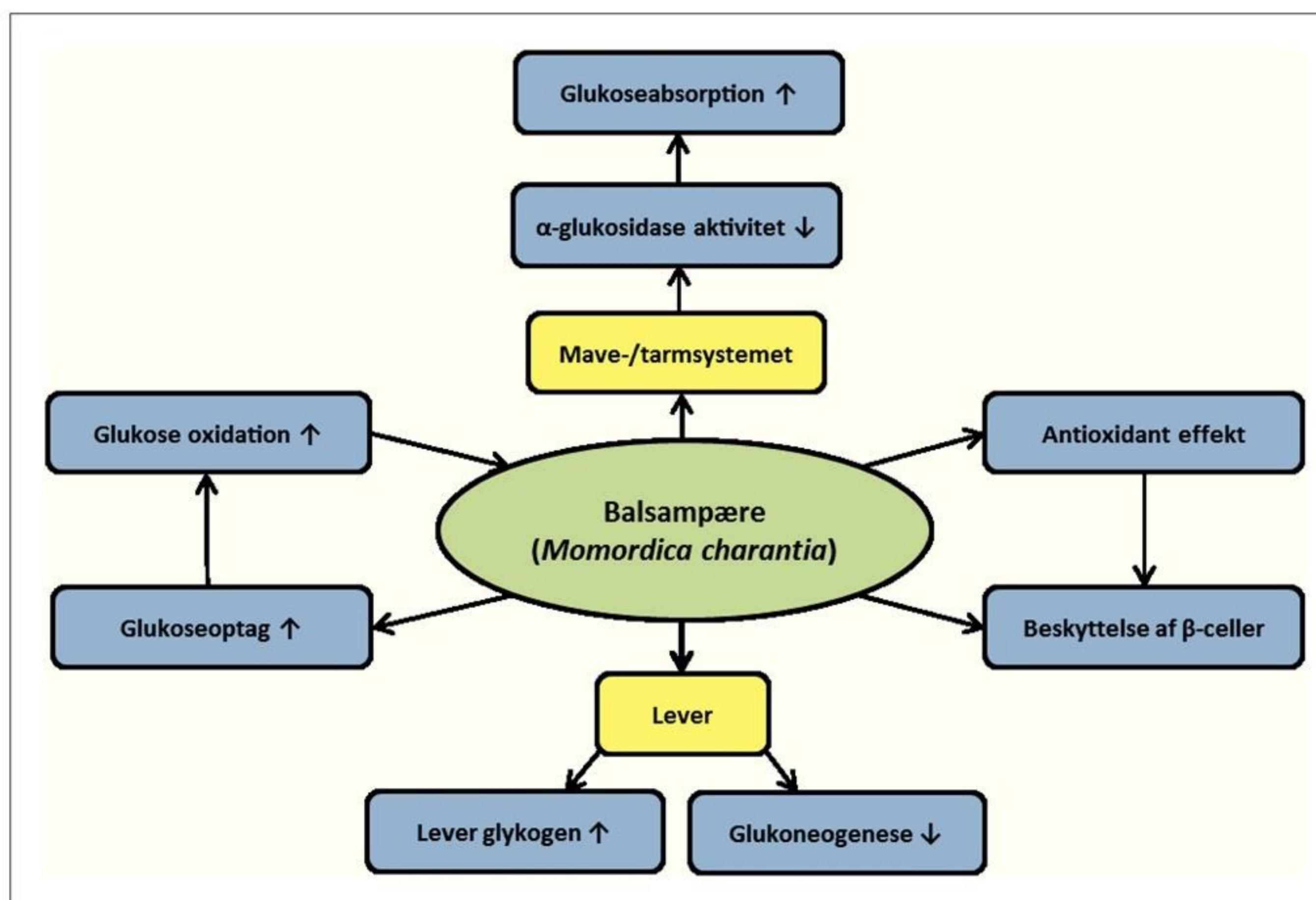
Aquasense
We make better sense



Sukkerplante (*Stevia rebaudiana*).

indeholder den naturlige sødemidler, især steviosid, der er 200-300 gange så sødt som sukrose. De biologiske aktiviteter af stevia og dets metabolitter inkluderer bl.a. blodsukker- og blodtryks-sænkende effekt, effekt på insulinsekretion og insulinfølsomhed, antiinflammatoriske, anticancer og antioxidant effekter. De vigtigste antidiabetiske metabolitter i stevia er diterpenglukosidet steviosid samt aglykonerne steviol og isosteviol (figur 4), der dannes efter mikrobiel nedbrydning af steviosid i tarmen [17].

Steviosid kan sænke blodsukkeret hos type 2 diabetikere og i diabetiske rottemodeller. Steviosid øger insulinsekretionen, optimerer glukoseudnyttelsen i meget lidt insulinfølsomme væv og kan hæmme ekspressionen af phosphoenol pyruvat carboxykinase (PEPCK), der er et hastighedsregulerende enzym for glykoneogenese i leveren [18]. *In vitro* og *in vivo* studier har desuden vist, at stimuleringen af insulinsekretionen er glukoseafhængig, hvilket minimerer risikoen for hypoglykæmi [19]. Desuden har steviosid en markant effekt på insulinfølsomhed [17].



Figur 2. Mulige virkningsmekanismer for balsampære (*Momordica charantia*) til regulering af blodsukkeret [11].

I modsætning til steviosid, så er aglykonen steviol i stand til at reducere glukoseoptaget i tarmen, ligesom den også er i stand til at øge insulinsekretionen fra β -celler *in vitro*. Isosteviol har også vist lovende aktivitet mht. blodsukkerregulering og insulinfølsomhed *in vivo*. En oversigt over stevia-metabolitternes aktiviteter i relation til regulering af plasma-glukose-niveau *in vivo* er angivet i figur 5 [17]. Stevia-ekstrakter og -metabolitter er således i fokus som nye alternative midler mod diabetes og relaterede lidelser.

Fremtidens naturstoffer mod diabetes?

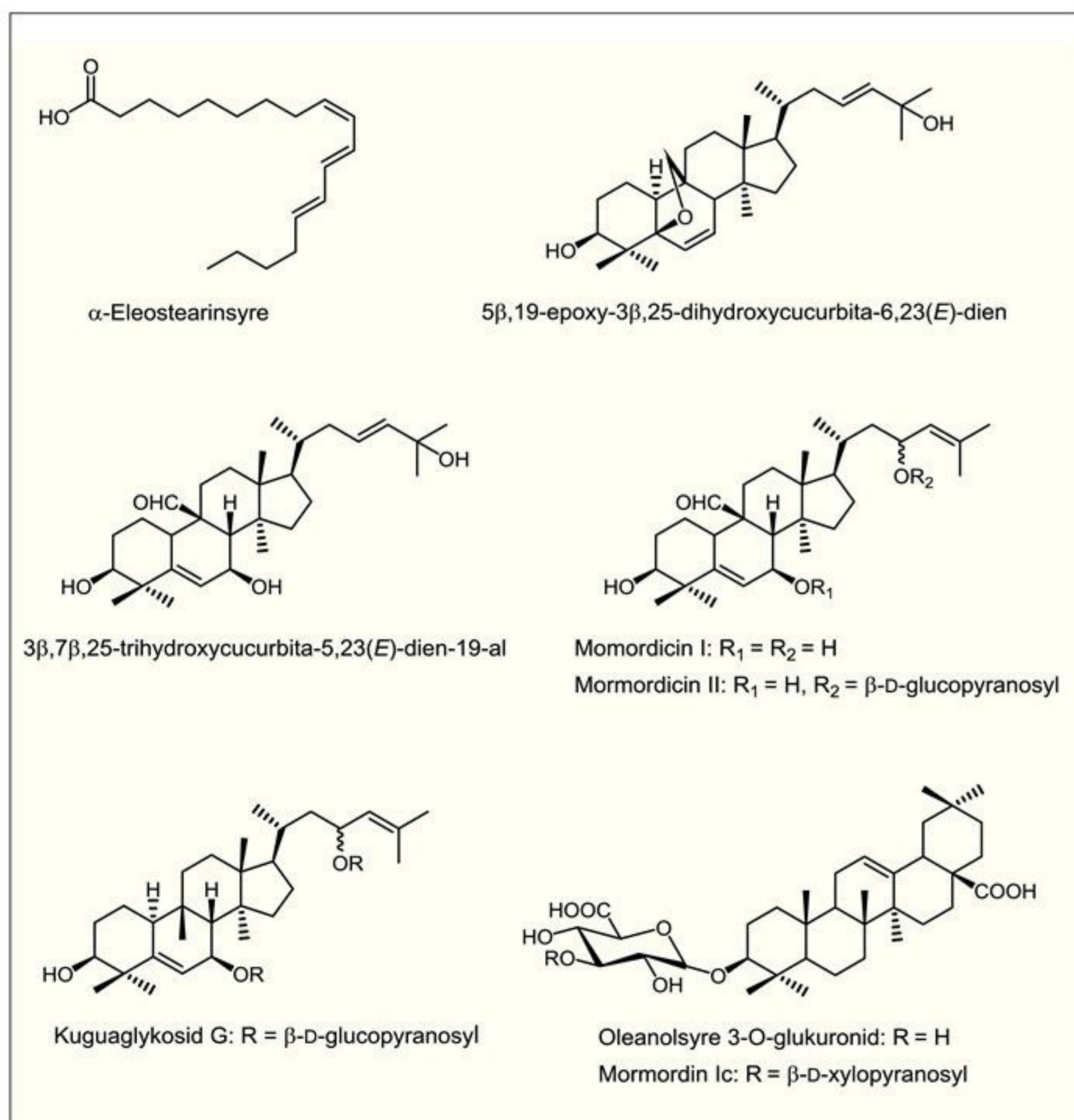
Indenfor de konventionelle antidiabetiske præparater er der fokus på stoffer, der er selektive hæmmere af natrium-glukose-kotransportør 2 (SGLT2), dvs. de blokerer nyrens glukosereabsorption, og dermed sænkes blodsukkerniveauet. Endvidere er der fokus på PPAR-modula-



Balsampære (*Momordia charantia*). Til venstre den umodne frugt og til højre den modne frugt.

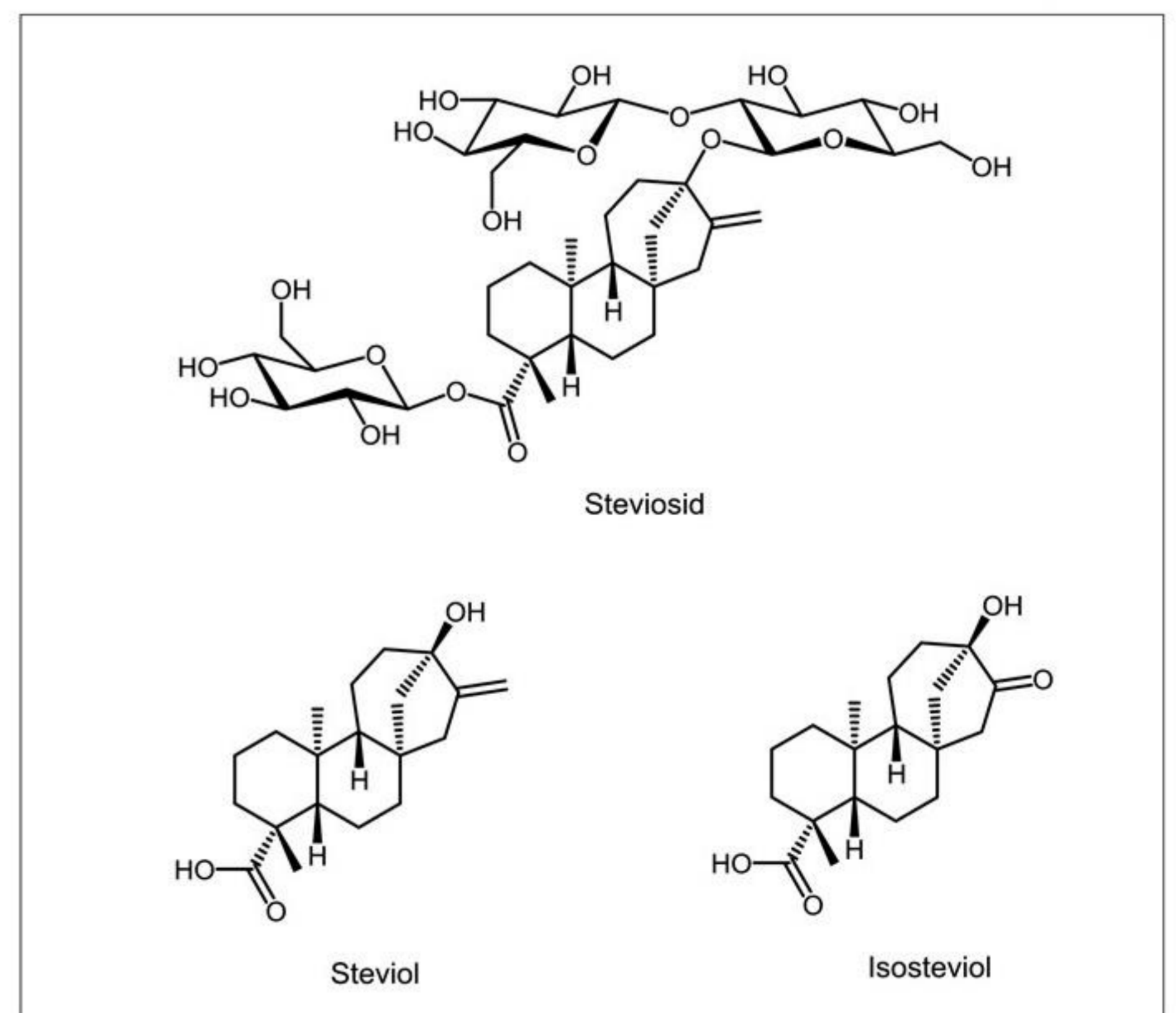
torer, der har affinitet både for PPAR α og γ , som f.eks. er tilfældet for ekstrakter af balsampære. Der er dog flere udfordringer med agonister af denne type pga. alvorlige bivirkninger [20].

I en del af vores forskning indenfor antidiabetiske naturstoffer har vi fokus på PPAR-receptorerne, især PPAR γ . De alvorlige bivirkninger ved PPAR γ agonister kan undgås, hvis man går efter partielle agonister. I denne sammenhæng har vi identificeret flere alkaloider fra rød solhat (*Echinacea purpurea*),



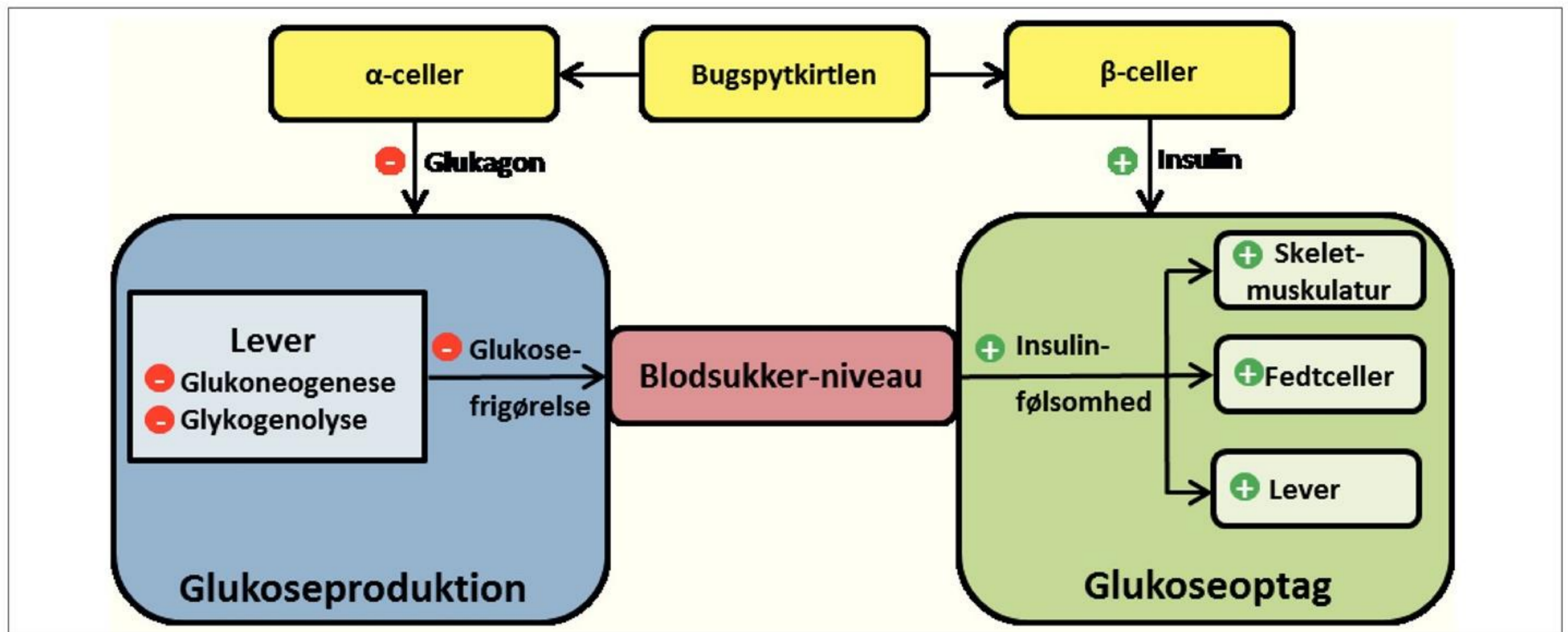
Figur 3. De potentielt antidiabetiske naturstoffer fra balsampære (*Momordica charantia*).

polyacetylenere fra gulerødder (*Daucus carota*) og polyphenoler fra hyldeblomst (*Sambucus nigra*) (figur 6). De viser lovende resultater mht. effekt på glukoseoptag i både muskel- og fedtceller. Resultaterne er så nye, at de endnu ikke er offentliggjort.

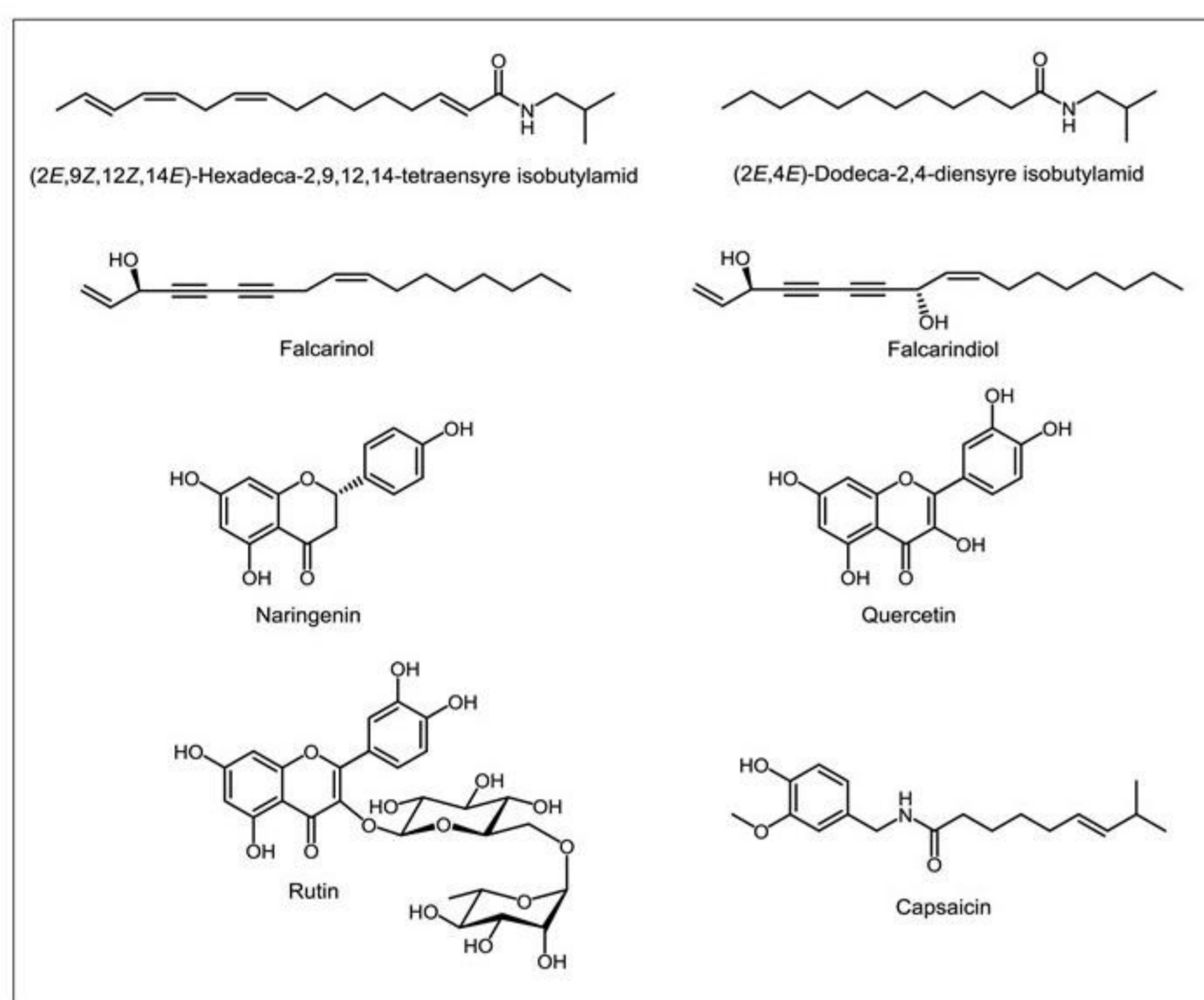


Figur 4. Antidiabetiske metabolitter fra sukkerplante (*Stevia rebaudiana*).

Bailey og Day forudså i 1989 at fremtidens antidiabetiske stoffer skulle komme fra bønner, kål, gulerødder, kartofler og lignende fødevarerplanter [21]. Vi er et lille skridt på vejen med gulerødderne, så måske havde de ret? Ellers er der mange andre antidiabetiske stoffer på vej frem. De findes naturligt i vores daglige kost, f.eks. fedtsyrer fra olivenolie, der kan regulere GLP-1, quercetin og rutin, der findes i de fleste vegetabilier og ►



Figur 5. De potentielle virkningsmekanismer for stevia-metabolitter til regulering af plasma-glukose (blodsukker) [17].



Figur 6. Eksempler på naturstoffer fra velkendte medicinplanter og vegetabilier, der har vist lovende antidiabetiske effekter, som kan give inspiration til nye lægemidler til forebyggelse og behandling af diabetes.

kan regulere hhv. glukoseabsorption i tarmen og påvirke insulinintolerancen for β -celler samt inhibere α -glukosidase. Endelig er der capsaicin (figur 6), der findes i forskellige peberfrugter, og som bl.a. kan regulere insulinresistens. Så der er rigelig inspiration at hente i naturen til fremtidens antidiabetiske stoffer uden bivirkninger.

E-mail

Kathrine Bisgaard Christensen: kbch@kbn.sdu.dk

Lars Porskjær Christensen: lpc@kbn.sdu.dk

Referencer

1. Al-Habori M, Raman A. Antidiabetic and hypocholesterolaemic effects of fenugreek. *Phytother. Res.* 1998; 12: 233-242.
2. Madar Z, Abel R, Samish S, Arad J. Glucose-lowering effect of fenugreek in non-insulin dependent diabetics. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1988; 42: 51-54.
3. Gad MZ, El-Sawalhi MM, Ismail MF, El-Tanbouly ND. Biochemical study of the anti-diabetic action of the Egyptian plants fenugreek and balanites. *Mol. Cell Biochem.* 2006; 281: 173-183.
4. Raju J, Gupta D, Rao AR, Yadava PK, Baquer NZ. *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seed powder improves glucose homeostasis in alloxan

- diabetic rat tissues by reversing the altered glycolytic, gluconeogenic and lipogenic enzymes. *Mol. Cell Biochem.* 2001; 224: 45-51.
5. Sauvaire Y, Petit P, Broca C, Manteghetti M, Baissac Y, Fernandez-Alvarez J, Gross R, Roye M, Leconte A, Gomis R, Ribes G. 4-Hydroxyisoleucine: a novel amino acid potentiator of insulin secretion. *Diabetes* 1998; 47: 206-210.
6. Uemura T, Hirai S, Mizoguchi N, Goto T, Lee JY, Taketani K, Nakano Y, Shono J, Hoshino S, Tsuge N, Narukami T, Takahashi N, Kawada T. Diosgenin present in fenugreek improves glucose metabolism by promoting adipocyte differentiation and inhibiting inflammation in adipose tissue. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010; 54: 1596-1608.
7. Marles RJ, Farnsworth NR. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 1995; 2: 137-189.
8. Rathi SS, Grover JK, Vats V. The effect of *Momordica charantia* and *Mucuna pruriens* in experimental diabetes and their effect on key metabolic enzymes involved in carbohydrate metabolism. *Phytother. Res.* 2002; 16: 236-243
9. Leatherdale BA, Panesar RK, Singh G, Atkins TW, Bailey CJ, Bignell AH. Improvement in glucose tolerance due to *Momordica charantia* (karela). *Br. Med. J.* 1981; 282: 1823-1824.
10. Welihinda J, Karunanayake EH, Sheriff MH, Jayasinghe KS. Effect of *Momordica charantia* on the glucose tolerance in maturity onset diabetes. *J. Ethnopharmacol.* 1986; 17: 277-282.
11. Prabhakar PK, Doble M. Mechanism of action of natural products used in the treatment of diabetes mellitus. *J. Integr. Med.* 2011; 17: 563-574.
12. Chuang CY, Hsu C, Chao CY, Wein YS, Kuo YH, Huang CJ. Fractionation and identification of 9c,11t,13t-conjugated linolenic acid as an activator of PPAR α in bitter melon (*Momordica charantia* L.) *J. Biomed. Sci.* 2006; 13: 763-772.
13. Harinantenaina L, Tanaka M, Takaoka S, Oda M, Mogami O, Uchida M, Asakawa Y. *Momordica charantia* constituents and antidiabetic screening of the isolated major compounds. *Chem. Pharm. Bull.* 2006; 54: 1017-1021.
14. Keller AC, Ma J, Kavalier A, He K, Brillantes AM, Kennelly EJ. Saponins from the traditional medicinal plant *Momordica charantia* stimulate insulin secretion *in vitro*. *Phytomedicine* 2011; 19: 32-37.
15. Matsuda H, Li Y, Murakami T, Matsumura N, Yamahara J, Yoshikawa M. Antidiabetic principles of natural medicines. III. Structure-related inhibitory activity and action mode of oleanolic acid glycosides on hypoglycemic activity. *Chem. Pharm. Bull.* 1998; 46: 1399-1403.
16. Ooi CP, Yassin Z, Hamid TA. *Momordica charantia* for type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library* 2012; 8: 1-31.
17. Chatsudthipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacol. Ther.* 2009; 121: 41-54.
18. Chen TH, Chen SC, Chan P, Chu YL, Yang HY, Cheng JT. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. *Planta Med.* 2005; 71: 108-113
19. Jeppesen PB, Gregersen S, Alstrup KK, Hermansen K. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects *in vivo*: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Phytomedicine* 2002; 9: 9-14.
20. Stein SA, Lamos EM, Davis SN. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2013; 12: 153-175
21. Bailey C, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 553-564.