

STRESZCZENIE

Fitoterapia stanowi istotne źródło substancji leczniczych, a zainteresowanie wykorzystaniem preparatów roślinnych w terapii cukrzycy systematycznie wzrasta. Wiele ekstraktów roślinnych oddziałuje na ważne elementy metabolizmu glukozy, m.in. poprzez modulację aktywności dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), zwiększenie wychwyty glukozy przez tkanki oraz poprawę funkcji komórek beta trzustki. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że czystek, herbata, oliwka europejska, żeń-szeń amerykański, berberys czy morwa biała mogą wspierać kontrolę glikemii oraz ograniczać rozwój powikłań metabolicznych. Pomimo licznych opracowań skuteczność kliniczna wielu fitoterapeutyków pozostaje niejednoznaczna, co wskazuje na potrzebę przeprowadzenia dalszych, dobrze zaprojektowanych badań klinicznych. W niniejszym opracowaniu przedstawiono przegląd roślin leczniczych, których zastosowanie w terapii cukrzycy znajduje potwierdzenie w badaniach eksperymentalnych *in vitro* i *in vivo* oraz klinicznych, a także wskazano obiecujące kierunki dalszych badań nad nowymi fitoterapiami wspomagającymi leczenie cukrzycy.

WPROWADZENIE

Cukrzyca, zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO), stanowi grupę schorzeń metabolicznych charakteryzujących się przewlekłym podwyższeniem poziomu glukozy we krwi [1,2]. Hiperglikemia może prowadzić do uszkodzenia wielu narządów, w szczególności oczu, nerek, układu nerwowego, serca oraz naczyń krwionośnych, co ostatecznie może skutkować zaburzeniem ich funkcji.

Wyróżnia się kilka typów cukrzycy, jednak w niniejszym artykule zostaną omówione głównie: cukrzyca typu 1 (ang. *Type 1 Diabetes*, T1D), typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes*, T2D), ciążowa (ang. *gestational diabetes mellitus*, GDM) oraz typu MODY (ang. *maturity-onset diabetes of the young*, cukrzyca dorosłych występująca u młodych) [3] (Tabela 1).

Do typowych objawów cukrzycy należą m.in. wielomocz, nasilone pragnienie (polidypsja), zwiększony apetyt wynikający z nieprawidłowego wykorzystania glukozy przez komórki - co organizm interpretuje jako stan głodu, uczucie zmęczenia, senność oraz niezamierzona utrata masy ciała [10].

Według danych ze Stanów Zjednoczonych, w latach 2001–2015 T1D rozwijała się średnio u 22,9 osób na 100 000 populacji poniżej 65. roku życia; podobną częstość występowania T1D zaobserwowano również w badaniach z innych regionów świata. Corocznie odnotowuje się wzrost zachorowalności na T1D o około 2–3% [7]. Jednocześnie najbardziej dynamiczny wzrost zachorowań dotyczy dzieci poniżej 15 lat, zwłaszcza tych do 5. roku życia [11].

Rozwój T1D rozpoczyna się wraz z przemieszczeniem się komórek prezentujących antygeny (ang. *antigen-presenting cells*, APC), eksponujących peptydy pochodzące z komórek beta trzustki, do węzłów chłonnych trzustki, gdzie aktywują limfocyty T CD4+, które z kolei pobudzają limfocyty T CD8+. Te ostatnie wracają do trzustki i niszczą komórki beta, które prezentują immunogenne autoantygeny. Niszczenie komórek beta jest dodatkowo nasilone przez uwalnianie cytokin prozapalnych: interleukiny (IL) 1 β i czynnika martwicy nowotworów (ang. *Tumor Necrosis Factor a*, TNF- α) oraz reaktywnych form tlenu, produkowanych przez makrofagi, komórki NK i neutrofile. Ponadto, dochodzi do dysfunkcji limfocytów T regulatorowych i całego układu odpornościowego. Równocześnie limfocyty T aktywują limfocyty B do wytwarzania autoprzeciwciał przeciwko komórkom beta. Obecność tych autoprzeciwciał we krwi stanowi jeden z głównych biomarkerów T1D [7].

Anastazja Woźniczka*,

Wiktor Pełka*,

dr.n.med. Aleksandra Tarasiuk-Zawadzka✉

prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna✉

Zakład Biochemii, Katedra Biochemii i Chemii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<https://doi.org/10.18388/gnvzwf18>

*Równy wkład autorski

✉ Autor korespondencyjny:

aleksandra.tarasiuk-zawadzka@umed.lodz.pl
jakub.fichna@umed.lodz.pl

Słowa kluczowe: cukrzyca, fitoterapia, fitoterapeutyki, leczenie cukrzycy

Wykaz skrótów: APC – komórki prezentujące antygeny (ang. *Antigen-Presenting Cells*); Cukrzyca typu MODY – cukrzyca dorosłych występująca u młodych (ang. *Maturity-Onset Diabetes of the Young*); DPP-4 – dipeptydylopeptydaza 4; GCK – glukokinaza; GDM – cukrzyca ciążowa (ang. *Gestational Diabetes Mellitus*); GIP – glukozozależny polipeptyd insulinotropowy (ang. *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*); GLP-1 – glukagonopodobny peptyd-1 (ang. *Glucagon-Like Peptide-1*); GLUT – transporter glukozy; HNF-1 α – hepatocytowy czynnik jądrowy 1 α (ang. *Hepatocyte Nuclear Factor 1-alpha*); iNOS – indukowalna syntaza tlenu azotu (ang. *inducible Nitric Oxide Synthase*); Komórki NK – naturalni zabójcy (ang. *Natural Killers*); MPO – mieloperoksydaza; SGLT-2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2 (ang. *Sodium/Glucose cotransporter 2*); T1D – cukrzyca typu 1 (ang. *Type 1 Diabetes*); T2D – cukrzyca typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes*); TNF- α – czynnik martwicy nowotworów (ang. *Tumor Necrosis Factor a*).

Udział autorów: Zapoznanie z literaturą dotyczącą tematu publikacji – AW, WP, ATZ, JF; zaprojektowanie koncepcji manuskryptu – ATZ, JF; przygotowanie manuskryptu – AW, WP, ATZ, JF.

Finansowanie: Praca finansowana z działalności statutowej Zakładu Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (503/1-156-04/503-11-001). AW, WP, ATZ i JF są uczestnikami programu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi KUMPEL.

Tabela 1. Typy cukrzycy. T1D - cukrzyca typu 1; T2D - cukrzyca typu 2; GDM - cukrzyca ciążowa; MODY - cukrzyca dorosłych występująca u młodych.

	T1D	T2D	GDM	MODY	Lit.
Patofizjologia	Choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się niszczeniem komórek beta trzustki przez limfocyty T, co prowadzi do niedoboru insuliny, a ostatecznie do hiperglikemii.	We wczesnych stadiach choroby zmniejszona wrażliwość na insulinę wywołuje hiperfunkcję komórek beta w celu uzyskania kompensacyjnego wzrostu wydzielania insuliny. Stopniowo zwiększone wydzielanie insuliny przez komórki beta nie jest w stanie wystarczająco zrekomensować spadku wrażliwości na insulinę; funkcja komórek beta zaczyna się pogarszać, a ich dysfunkcja ostatecznie prowadzi do niedoboru insuliny. W rezultacie rozwija się hiperglikemia.	Dysfunkcja komórek beta na tle przewlekłej insulinooporności. Komórki beta ulegają wyczerpaniu z powodu nadmiernej produkcji insuliny w odpowiedzi na nadmierne spożycie energii i insulinooporność.	Wynika z mutacji w kilku specyficznych genach których produkty uczestniczą w funkcjonowaniu komórek beta trzustki, co wpływa na wykrywanie poziomu glukozy, a następnie wydzielanie insuliny. Dziedziczona w sposób autosomalny dominujący.	[3–6]
Czynniki ryzyka	Wiek, genotyp, płeć.	Starzenie się, otyłość, brak aktywności fizycznej.	Nadwaga i otyłość, zaawansowany wiek matki oraz występowanie w rodzinie jakiegokolwiek postaci cukrzycy.	Występowanie cukrzycy u rodziców, u pacjenta z wcześniejszą diagnozą T1D, ujemnymi przeciwciałami wysp trzustkowych, zachowaną funkcją komórek beta i niskim zapotrzebowaniem na insulinę po fazie częściowej remisji oraz dodatnim wywiadem rodzinnym – wysokie ryzyko zachorowania.	[6–9]
Typowe objawy	Wielomocz, utrata masy ciała, suchość w ustach, nadmierne pragnienie.	Suchość w ustach, nadmierne pragnienie, brak energii, uczucie zmęczenia.	Wielomocz, nadmierne pragnienie, zmęczenie, nieostre widzenie.	Wielomocz, nadmierne pragnienie, nieostre widzenie.	[10]

T2D stanowi ponad 90% wszystkich przypadków cukrzycy. Dane Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej wskazują, że w 2019 roku T2D przyczyniła się do śmierci 4,2 miliona osób, a liczba chorych wśród dorosłych wynosiła 463 miliony. Przewiduje się, że do 2045 roku liczba ta wzrośnie do 700 milionów [1].

T2D charakteryzuje się niedostatecznym wydzielaniem insuliny przez komórki beta wysp trzustkowych, insulinoopornością tkanek oraz niewystarczającą kompensacyjną odpowiedzią insulinową. W miarę rozwoju choroby endogenna insulina nie jest w stanie utrzymać prawidłowej homeostazy glukozy, co prowadzi do hiperglikemii [12].

Dynamiczny, globalny wzrost częstości występowania T2D jest ściśle związany z narastającą epidemią otyłości oraz siedzącym trybem życia. Nadmierna masa ciała, szczególnie otyłość trzewna, sprzyja rozwojowi insulinooporności poprzez zaburzenia metaboliczne i przewlekły stan zapalny tkanki tłuszczowej. Z kolei regularna aktywność fizyczna istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju T2D, co potwierdzają badania epidemiologiczne [5].

GDM to rodzaj cukrzycy charakteryzujący się podwyższonym poziomem glukozy we krwi, rozpoznawanym po raz pierwszy w czasie ciąży, najczęściej w drugim lub trzecim trymestrze [13] i ustępującym zazwyczaj po porodzie. Częstość występowania GDM waha się od 1% do 14% wszystkich ciąż [4].

W prawidłowo przebiegającej ciąży komórki beta ulegają rozrostowi (hiperplazji) i przerostowi (hipertrofii), aby produkować większe ilości insuliny. Jednocześnie dochodzi do fizjologicznego spadku wrażliwości tkanek na insulinę, co skutkuje niewielkim wzrostem poziomu glukozy we krwi. Po porodzie komórki beta, poziom glukozy oraz insulinooporność ulegają normalizacji. W przypadku GDM zdolność kompensacyjna komórek beta jest niewystarczająca w stosunku do narastającej insulinooporności, co prowadzi do utrzymującej się hiperglikemii. Choć po porodzie zaburzenia gospodarki węglowodanowej często ustępują, u części kobiet utrzymuje się zwiększone ryzyko nawrotu GDM w kolejnej ciąży oraz rozwoju T2D [6].

Cukrzyca typu MODY stanowi niewielki odsetek przypadków cukrzycy ogółem (<2%) [14]. Jest szczególnym typem cukrzycy o podłożu genetycznym, która zazwyczaj nie

wymaga leczenia insuliną i różni się od klasycznych typów 1 i 2. Cukrzyca typu MODY jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący; do tej pory odkryto 14 genów związanych z MODY, których mutacje mogą występować na różnych chromosomach [4,13,15]. U podłoża cukrzycy typu MODY leżą mutacje w genach regulujących pracę komórek beta trzustki odpowiedzialnych za wydzielanie insuliny. Choroba rozpoczyna się zwykle przed 25. rokiem życia, ale bywa często mylona z T1D i T2D. Insulinooporność praktycznie nie występuje. Najczęstsze podtypy to MODY2 i MODY3, które stanowią ponad 80% wszystkich przypadków tej choroby [4].

MODY2 to postać cukrzycy monogenowej związana z mutacjami w genie glukokinazy (GCK), który znajduje się na chromosomie 7p13 [16,17]. Gen GCK koduje enzym, który uczestniczy w przekształceniu glukozy w glukozo-6-fosforan. GCK pełni funkcję czujnika poziomu glukozy we krwi, pozwalając komórkom beta trzustki dostosować wydzielanie insuliny [18]. W przypadku MODY2 mutacje osłabiają działanie GCK, przez co organizm rozpoznaje dopiero wyższe stężenia glukozy jako sygnał do wydzielania insuliny. W efekcie poziom glukozy na czczo jest nieco podwyższony, ale stabilny i niezbyt wysoki. Choroba zazwyczaj nie wymaga leczenia insuliną, nie prowadzi do powikłań naczyniowych i ma łagodny przebieg, często przebiegający bezobjawowo [13].

MODY3 jest najczęstszą postacią cukrzycy typu MODY i wiąże się z mutacjami w genie hepatocytowego czynnika jądrowego 1 α (ang. *Hepatocyte Nuclear Factor 1-alpha*, HNF-1 α), zlokalizowanym u człowieka na chromosomie 12q24. Gen ten koduje czynnik transkrypcyjny HNF-1 α , obecny w nerkach, wątrobie, jelitach oraz w komórkach beta trzustki, który reguluje ekspresję transporterów glukozy GLUT1 i GLUT2, kluczowych dla metabolizmu glukozy. Mutacje w genie HNF-1 α powodują dysfunkcję komórek beta trzustki. Choroba rozwija się stosunkowo szybko – od łagodnej nietolerancji glukozy do pełnoobjawowej cukrzycy z hiperglikemią. W miarę postępu choroby dochodzi do zmniejszenia liczby komórek beta, zwłaszcza po 30. roku życia, co osłabia wydzielanie insuliny. W zależności od stopnia nasilenia objawów, tylko część pacjentów z MODY3 wymaga terapii insulinowej [4].

TRADYCYJNE I NOWOCZESNE METODY W TERAPII CUKRZYCY

Leczenie cukrzycy ulegało istotnym zmianom na przestrzeni ostatnich dekad, obejmując zarówno klasyczne metody farmakologiczne, jak i nowoczesne terapie oraz technologie wspomagające kontrolę glikemii. Współczesne strategie terapeutyczne są zróżnicowane i dobierane indywidualnie, w zależności od typu cukrzycy, stopnia zaawansowania choroby oraz profilu klinicznego pacjenta [2,19]. W Tabeli 2 przedstawiono wybrane metody leczenia wraz z ich zastosowaniem w poszczególnych typach cukrzycy.

CUKRZYCA TYPU 1

Leczenie T1D wymaga stałego pozajelitowego podawania insuliny, co może być bardzo uciążliwe dla pacjenta,

a ponadto nie jest w stanie całkowicie naśladować fizjologicznego profilu wydzielania hormonu [34]. Insulinoterapia obejmuje insulinę bazową oraz ultraszybko działającą, koncentrującą się na przyspieszeniu początku i zakończenia działania obniżającego poziom glukozy. Stosowanie insuliny bazowej związane jest z dłuższym i bardziej łagodnym profilem działania, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii i zapewnić większą elastyczność w zakresie czasu dawkowania [35]. Dla osób wymagających kontroli glikemii stosowane są wstrzykiwacze strumieniowe typu pen, które penetrują skórę i podają insulinę podskórną, wykorzystując strumień płynu pod wysokim ciśnieniem. Ta metoda pozwala na zminimalizowanie bólu związanego z podaniem leku i zmniejszenie częstości samodzielnego wykonywania iniekcji przez pacjentów, co jest szczególnie ważne dla osób z lękiem przed igłami. Alternatywę dla wstrzyknięć igłowych stanowi upowszechnienie się nowoczesnej terapii pompą insulinową [36]. W połączeniu z ciągłym monitorowaniem poziomu glukozy, pompa pozwala na podawanie insuliny w odpowiedzi na poziom glukozy, zapewniając precyzyjne leczenie w przypadku posiłków i aktywności fizycznej. Możliwość pobierania i przysyłania danych do analizy pozwala na optymalizację leczenia [37]. Testowane są także nowe koncepcje oparte na podawaniu insuliny drogą wziewną; metaanaliza przeprowadzona przez Khana i współpracowników wykazała, że wdychana insulina jest równie skuteczna jak insulina podawana podskórną, powodując mniejszy przyrost masy ciała i mniej zmian hipoglikemicznych. Krótki czas działania insuliny wdychanej uzasadnia jej stosowanie w skojarzeniu z insuliną bazową; takie postępowanie zapewnia lepszą kontrolę glikemii niż monoterapia insuliną bazową [38].

Badaniom poddane były również systemy hybrydowe, wykorzystujące insulinę do obniżenia poziomu glukozy i glukagon do jego podniesienia, bez powodowania hipoglikemii. Metaanaliza wykazała, że zastosowanie takich układów powoduje, że poziom glukozy we krwi przez większość czasu utrzymuje się w bardziej optymalnym przedziale, indywidualnym dla pacjenta (ang. *time in range*, TIR [3,9-10,0 mmol/L]) w porównaniu z systemami niezaautomatyzowanymi [26].

Najstarszą metodą przyczynowego leczenia T1D jest przeszczep trzustki, zwykle jednocześnie przeprowadzany z przeszczepem nerki (ang. *simultaneous pancreas-kidney transplantation*, SPK). Procedura ta stosowana jest u pacjentów z zaawansowanymi, nieodwracalnymi powikłaniami cukrzycy, takimi jak cukrzycowa choroba nerek (uszkodzenie nerek, dawniej nazywane nefropatią cukrzycową) [39]. Leczenie to wiąże się jednak z istotnym ryzykiem, głównie ze względu na konieczność długotrwałej immunosupresji. Schematy terapeutyczne obejmują indukację przeciwciałami deplecyjnymi limfocytów oraz leczenie podtrzymujące takrolimusem, mykofenolanem mofetylu i glikokortykosteroidami [20,26].

Prowadzone są również badania kliniczne ukierunkowane na zahamowanie destrukcji komórek beta poprzez zastosowanie przeciwciał monoklonalnych oraz innych czynników modulujących odpowiedź autoimmunologiczną. Przykładowo, Lutz i współpracownicy przeprowadzili badania

Tabela 2. Wybrane metody leczenia wraz z ich zastosowaniem w poszczególnych typach cukrzycy.

Typ cu- krzycy	Metoda lecze- nia	Opis	Zalety	Wady	Lit.
T1D	podskórne podawanie insuliny	podawania insuliny przez wstrzykiwacze strumieniowe typu pen	zmniejszenie bólu związanego z podaniem leku, zmniejszenie częstości samodzielnego wykonywania iniekcji, alternatywa dla osób z lękiem przed igłami, wyższa absorpcja insuliny i szybsza redukcja poziomu glukozy niż przy wstrzyknięciu igłowym	przedłużający się ból w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z podaniem strzykawką, krwawienie lub siniaki w miejscu wstrzyknięcia, niepełne podanie z powodu wycieku wstrzykniętego płynu, wymagany wyższy poziom przeszkolenia pacjenta	[20]
	terapia pompą insulinową	ciągła podskórna infuzja insuliny w bardzo małych dawkach do przestrzeni podskórnej, naśladująca naturalne uwalnianie insuliny przez komórki beta trzustki	stałe podawanie dawki podstawowej, regulowane dawki podstawowe i niskie depozyty insuliny, poprawa kontroli glikemii w porównaniu z wielokrotnymi wstrzyknięciami dobowymi, zmniejszenie występowania hipoglikemii bez zwiększania częstości epizodów kwasicy ketonowej, zmniejszenie powikłań mikronaczyniowych i makronaczyniowych, poprawa jakość życia	zdarzenia niepożądane wynikające z błędów operatora (niezauważanie odłączonych zestawów infuzyjnych, brak ponownego podłączenia pompy po jej wyjęciu, niebadanie poziomu cukru we krwi zgodnie z zaleceniami, częste ponowne wykorzystywanie tych samych miejsc wkłucia, nadpisanie lub nieprawidłowe zaprogramowanie bolusa)	[21–23]
	podawanie insuliny drogą wziewną	(często uzyskuje się lepsze rezultaty leczenia przy połączeniu insuliny wziewnej z insuliną bazową)	mniejszy przyrost masy ciała i mniejsze zmiany hipoglikemiczne niż przy podskórnym podawaniu insuliny	bardzo krótki czas działania insuliny	[24]
	system hybrydowy	połączone dostarczanie do organizmu insuliny i glukagonu	brak hipoglikemii, dłuższy okres spędzony w docelowym zakresie glukozy w porównaniu do stosowania samej insuliny	działanie samej insuliny w nocy i podczas ćwiczeń fizycznych lepsze niż przy zastosowaniu metody z dwoma hormonami	[25]
	przeszczep trzustki	terapia stosowana przy nieodwracalnych powikłaniach cukrzycy (np. nefropatia cukrzycowa)	spowolniony lub zatrzymany postęp powikłań cukrzycowych, a u części pacjentów poprawa objawów neuropatii cukrzycowej i retinopatii	konieczność stosowania agresywnej immunosupresji	[26–28]
	terapia genowa	działania obejmują: zmianę ekspresji genów i białek kluczowych dla T1D, terapię genową za pośrednictwem komórek macierzystych, szczepienia genetyczne, immunologiczne komórki prekursorowe	alternatywna próba leczenia, ale również zapobiegania cukrzycy	wiedza na temat terapii genowej nie jest do końca rozwinięta; problem ze znalezieniem metod bezpiecznego transferu genów terapeutycznych do komórek	[26]

na komórkach dendrytycznych, uznając je za potencjalną alternatywę w leczeniu T1D ze względu na ich zdolność do nabywania właściwości immunoregulacyjnych. Komórki te związane są z wydzielaniem cytokin przeciwzapalnych i supresją autoreaktywnych limfocytów [21,26].

Terapia genowa jest kolejną formą leczenia i zapobiegania cukrzycy, badaną na modelach zwierzęcych. Działania obejmują modulację ekspresji genów i białek kluczowych dla patogenezy T1D, wykorzystanie komórek macierzystych jako nośników materiału genetycznego, szczepienia genetyczne oraz zastosowanie immunologicznych komórek prekursorowych. Mimo obiecujących wyników przedklinicznych, terapia genowa wymaga dalszych badań przed wdrożeniem do praktyki klinicznej [26].

CUKRZYCA TYPU 2

Leczenie T2D jest wielokierunkowe (obejmuje terapię hiperglikemii, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii) oraz wymaga zmiany stylu życia chorego i zwiększenia aktywności fizycznej. Obniżenie hiperglikemii powinno być ukierunkowane na oba mechanizmy zaburzone w T2D, czyli wadliwe wydzielanie insuliny oraz oporność organizmu na jej działanie [24].

Metformina jest lekiem pierwszego wyboru w terapii T2D. Zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę w obrębie wątroby i mięśni oraz hamuje glukoneogenezę wątrobową, jednak pełny mechanizm działania pozostaje przedmiotem debaty [25,29]. Plejotropowe działanie metforminy sprawia,

Typ cukrzycy	Metoda leczenia	Opis	Zalety	Wady	Lit.
T2D	podawanie metforminy	metformina zwiększa wrażliwość organizmu na insulinę w obrębie wątroby i w mięśniach oraz hamuje glukoneogenezę wątrobową	plejotropowe działanie; pozytywny wpływ w przypadku chorób sercowo-naczyniowych	występują przypadki nietolerancji na ten lek	[27,29–31]
	podawanie inhibitorów SGLT-2	obniżają poziom glukozy we krwi poprzez zwiększenie wydalania glukozy z moczem	wykazują umiarkowaną lub wysoką skuteczność glikemiczną, z niższą skutecznością glikemiczną przy zaburzeniach filtracji kłębuszkowej; skuteczność w obniżaniu ryzyka wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, a także w poprawie wyników nerkowych u osób z T2D z ustalonym/ wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych	choć wcześniejsze badania wskazywały na możliwe zagrożenia w zakresie bezpieczeństwa stosowania, długoterminowe badania prospektywnie oceniające i monitorujące te zdarzenia nie wykazały znacząco podwyższonego ryzyka	[31]
	podawanie agonistów receptora dla GLP-1	zwiększają zależne od glukozy wydzielanie insuliny i hamują wydzielanie glukagonu, spowalniają opróżnianie żołądka, ograniczają wzrost glikemii po posiłku oraz zmniejszają apetyt, spożycie energii i masę ciała	najnowsze badania wykazały, że wyższe dawki przynoszą dodatkowe korzyści w zakresie stężenia glukozy i masy ciała, przy większym odsetku osób osiągających docelowe wartości glikemii i możliwości stopniowego zwiększania dawki w celu poprawy tolerancji żołądkowo-jelitowej	najczęstsze działania niepożądane mają charakter żołądkowo-jelitowy (nudności, wymioty i biegunka) i zwykle występują na początku leczenia oraz podczas podwyższania dawki, a z czasem ustępują (zaleca się stopniowe zwiększanie dawki); dane z badań nie wskazują na wzrost ryzyka zapalenia trzustki, raka trzustki i raka tarczycy	[31]
GDM	podawanie insuliny	stosowanie insuliny i doustnych leków hipoglikemizujących	w przeciwieństwie do innych leków cukrzycowych, insulina - będąc dużą cząsteczką - nie przenika przez łożysko, nie powoduje zaburzeń rozwojowych płodu	wymagane kontrolowanie ilości podawanej insuliny ze względu na zmiany insulinooporności w każdym trymestrze ciąży	[32,33]

że prawdopodobnie ma ona kilka różnych celów molekularnych. U szczurów z wywołaną cukrzycą zaobserwowano, że metformina selektywnie hamuje glukoneogenezę z mleczanu i glicerolu, co wskazało na mechanizm działania zależny od stanu oksydacyjno-redukcyjnego cytoplazmy [27].

Metformina jest stosowana zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami doustnymi lub insuliną [31]. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od małych dawek (1–2 × 500 mg), stopniowo zwiększając do dawki skutecznej, aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [29]. Co istotne, metformina ma udowodniony pozytywny wpływ w przypadku chorób sercowo-naczyniowych [40].

Jeżeli organizm nie toleruje metforminy, możliwe jest zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) (mechanizm działania opisany w dalszej części artykułu), zwiększających

stężenie insuliny w zależności od stopnia hiperglikemii. Z kolei użycie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. *Sodium/Glucose cotransporter 2*, SGLT-2) wpływa na indukcję cukromoczu, a agonisty PPAR-γ (pioglitazonu) zwiększa wrażliwość obwodową na insulinę. W drugim etapie leczenia T2D, opierającym się na terapii dwu- lub trójkowej, nadal stosuje się metforminę, a dodatkowo, w zależności od zaburzeń towarzyszących cukrzycy: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4 lub agonistów receptora dla glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. *Glucagon-Like Peptide-1*, GLP-1), zwiększających wydzielanie insuliny w zależności od nasilenia hiperglikemii, inhibitory SGLT-2, czy pioglitazon. Trzeci etap wymaga włączenia insuliny bazowej oraz kontynuacji metforminy. Przy utrzymującej się nadwadze stosowane są również inne leki doustne bądź agoniści receptora dla GLP-1, których mechanizm działania związany jest z hamowaniem łaknienia. Ostatni etap leczenia polega na rozpoczęciu insulinoterapii złożonej z ewentualną kontynuacją stosowania metforminy, wraz z innymi lekami doustnymi lub agonistami receptora dla GLP-1 [29].

Leczenia GDM wymaga wielodyscyplinarnego podejścia i ma na celu normalizację stężenia glukozy i zmniejszenie ryzyka wystąpienia T2D u matki, a także ograniczenie niekorzystnych konsekwencji metabolicznych i sercowo-naczyniowych u potomstwa, takich jak otyłość, insulinooporność czy podwyższone ciśnienie krwi.

Na podstawie kryteriów American Diabetes Association (ADA) z 2018 roku stwierdzono, że u 70-85% kobiet zdiagnozowanych z GDM modyfikacja stylu życia – obejmująca dietę, aktywność fizyczną i kontrolę masy ciała – jest wystarczająca do osiągnięcia prawidłowych wartości stężenia glukozy we krwi [28]. W przypadku pacjentek, u których zmiana stylu życia nie przynosi oczekiwanych efektów, stosuje się insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące, w tym sulfonilomocznik (glibenklamid) i metforminę [41]. Zgodnie z zaleceniami ADA i American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), insulina jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu hiperглиkemii ze względu na swoją dużą masę cząsteczkową, która ogranicza jej przenikanie przez łożysko. Doustne leki hipoglikemizujące, takie jak metformina i glibenklamid, przenikają do krążenia płodowego; niemniej jednak metformina wydaje się bezpieczniejsza i wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii u noworodka [29,32]. Stosowanie glibenklamidu może prowadzić do wyższej masy urodzeniowej dziecka, co zwiększa ryzyko dystocji barkowej oraz konieczności przeprowadzenia cesarskiego cięcia [32].

TERAPIE WSPOMAGAJĄCE

Terapia cukrzycy wymaga wsparcia poprzez odpowiednie interwencje dietetyczne i modyfikację stylu życia [30]. W przypadku T2D indywidualne dopasowanie i przestrzeganie diety odgrywa kluczową rolę nie tylko w kontroli metabolicznej, ale również w utrzymaniu prawidłowej masy ciała. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5% od wartości wyjściowej istotnie poprawia kontrolę glikemii [29]. W jadłospisie ogranicza się do minimum spożycie węglowodanów prostych (jedno- i dwucukrów), a głównym źródłem węglowodanów są produkty pełnoziarniste o niskim indeksie glikemicznym (indeks glikemiczny (IG) to wskaźnik informujący jak szybko poziom glukozy we krwi wzrasta po spożyciu danego produktu spożywczego w porównaniu do czystej glukozy). U chorych z przewlekłą chorobą nerek zaleca się spożycie 0,8–1 g białka na kg m. c./dobę (dla zdrowej, dorosłej osoby zalecane spożycie białka wynosi 0,83 g na każdy kg m.c./dobę). Nie jest konieczne całkowite wyeliminowanie białek zwierzęcych, jednak u niektórych pacjentów może być wskazane spożywanie białek pochodzenia roślinnego [29].

Cukrzyca powoduje również dysfunkcje w obrębie skóry, takie jak samoistne tworzenie się trudno gojących pęcherzy w okolicach kończyn, liczne przebarwienia skórne w okolicach małżowin usznych, dłoni, stóp i nosa [42]. Jednym z najbardziej uporczywych problemów skórnych jest świąd [43]. W celach zapobiegawczych i łagodzących te problemy

stosowane są oleje, płyny micelarne oraz syndety (potocznie nazywane „mydłem bez mydła”, produkty syntetyczne, które wspierają naturalne pH skóry), niezmieniające odczynu skóry na zasadowy i pozwalające zachować jak największą zawartość lipidów w naskórku. Kolejnym etapem ochrony jest nawilżanie skóry poprzez użycie składników aktywnych, takich jak związki nawilżające powierzchniowo (kolagen, kwas hialuronowy i chitozan), związki okluzyjne, które ograniczają utratę wody z naskórka (parafina, woski, lanolina) czy humektanty wiążące wodę w warstwie rogowej (gliceryna, pantenol) [44].

FITOTERAPIA W CUKRZYCY

Ziołolecznictwo posiada długą i bogatą historię. W ostatnich latach widoczne jest ponowne zainteresowanie farmaceutykami pochodzenia roślinnego i opracowywanie nowych form terapii. Niemniej jednak, mimo rozwoju w obszarze farmakologii, nadal nie posiadamy pełnej wiedzy na temat bioaktywności licznych preparatów fitoterapeutycznych.

Fitoterapeutyki są najczęściej złożonymi mieszaninami wielu składników chemicznych w stosunkowo niskich dawkach [32] – pojedyncze substancje izolowane z roślin nie wykazują pełni właściwości złożonych preparatów roślinnych. Synergistyczne, antagonistyczne i addytywne interakcje między składnikami chemicznymi w fitoterapeutykach wpływają na ich korzystny profil bezpieczeństwa, dając możliwość wykorzystania w złożonych chorobach o wieloaspektowej etiologii, takich jak cukrzyca i powikłania cukrzycowe [33] (Tabela 3).

Co ważne, wyniki metaanalizy przygotowanej przez Kumara i współpracowników [45] sugerują, że preparaty ziołowe mogą być opcjonalnie stosowane w leczeniu cukrzycy w połączeniu z „klasyczną” farmakoterapią. Ponadto, związki roślinne wykazują potencjał w leczeniu powikłań cukrzycy, w tym retinopatii cukrzycowej. Niemniej jednak wdrożenie fitoterapeutyków do leczenia powikłań cukrzycy wymaga dobrze zaprojektowanych, długoterminowych badań klinicznych oraz rygorystycznej kontroli jakości opracowywanych preparatów [46,47].

CZYSTEK (*Cistus L.*)

Ziele i liście czystka wykazują działanie przeciwwgrzybicze, przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe oraz wspierają odporność organizmu. Wodny ekstrakt czystka hamuje peroksydację lipidów i działa ochronnie na DNA, co może mieć zastosowanie w terapii chorób związanych ze stresem oksydacyjnym [44] – ze względu na swoje właściwości przeciwutleniające czystek jest polecany m.in. u pacjentów z nadciśnieniem czy chorobą Alzheimera.

W tureckiej medycynie ludowej napar przygotowywany z liści czystka (2% w/v) jest stosowany do łagodzenia objawów cukrzycy. Badania nad ekstraktem z liści czystka wawrzynolistnego (*Cistus laurifolius L.*) wykazały jego działanie hipoglikemiczne. Zastosowanie ekstraktów wodnych i etanolowych u szczurów z chemicznie wywołaną T1D (podanie streptozocyny) oraz u szczurów z T1D wywołaną

Tabela 3. Fitoterapeutyki w leczeniu cukrzycy. DPP-4 - dipeptydylopeptydaza 4; GCK - glukokinaza; GIP - glukozozależny polipeptyd insulintropowy; GLP-1 - glukagonopodobny peptyd-1; GLUT-4 - transporter glukozy 4; IL - interleukina; iNOS - indukowalna syntaza tlenu azotu; MPO - mieloperoksydaza; TNF- α - czynnik martwicy nowotworów

Fitoterapeutyk	Dawkowanie	Działanie	Obserwowany efekt i wskazania	Lit.
Czystek (<i>Cistus L.</i>)	napar z liści czystka (2% w/v)	działanie hipoglikemiczne; hamowanie aktywności α -glukozydazy i α -amylazy (zmniejszenie hiperglikemii poposiłkowej); działanie przeciwutleniające; hamowanie peroksydacji lipidów; ochrona DNA	łagodzenie objawów cukrzycy; obniżenie nadciśnienia; leczenie chorób związanych ze stresem oksydacyjnym	[44]
Herbata (<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze)	peptyd II, wyizolowany z wodnego ekstraktu czarnej herbaty (sekwencja: AGFAGDDAP, masa cząsteczkowa 976 Da) podawano przez 57 dni w dawce 400 mg/dobę myszom z hiperglikemią wywołaną streptozotocyną	działanie przeciwcukrzycowe poprzez hamowanie aktywności DPP-4, zwiększenie aktywności GLP-1 i GIP, hamowanie aktywności α -glukozydazy; poprawa funkcji komórek beta trzustki i zahamowanie proliferacji komórek α trzustki	wzrost stężenia insuliny i obniżenie poziomu glukozy we krwi	[48]
Oliwka europejska (<i>Olea europaea L.</i>)	ekstrakt z liści oliwnych w dawce 1024 mg/kg m.c. (44,5 mg oleuropeiny /kg m.c.) podawany szczurom z wywołaną cukrzycą	działanie hipoglikemiczne, aktywacja białek Rab	kontrola metabolizmu glukozy w mięśniach szkieletowych	[49]
Amerykański żeń-szeń (<i>Panax quinquefolium L.</i>)	1 g ekstraktu na posiłek (3 g dziennie) przez 8 tygodni, przy jednoczesnym kontynuowaniu dotychczasowego leczenia, stosowany przez osoby z T2D	stymulowanie zależnego od glukozy wydzielania insuliny, hamowanie rozrostu tkanki tłuszczowej, regulacja poziomu reaktywnych form tlenu, działanie przeciwnowotworowe (indukcja apoptozy komórek nowotworowych i zmniejszenie miejscowego stanu zapalnego), działanie kardioprotekcyjne	przeciwcukrzycowe i przeciwotyłociowe; hamowanie przerostu w niewydolności serca; obniżenie ciśnienia skurczowego i stężenia lipidów; zwiększenie wytwarzania tlenu azotu; działanie neuroprotektoryjne	[50,51]
Berberys	200 ml soku z berberysu dziennie przez 8 tygodni, stosowane przez pacjentów z T2D	stymulacja metabolizmu glukozy poprzez nasilenie glikolizy, zmniejszenie insulinooporności, hamowanie adipogenezy, hamowanie funkcji mitochondriów, poprawa aktywności GCK, GLUT4 i GLP-1, obniżenie poziomu MPO, TNF- α , iNOS i IL-1 β oraz IL-6	poprawienie profilu lipidowego i łagodzenie powikłań cukrzycy, zmniejszenie poziomu glukozy we krwi na czczo, stężenia trójglicerydów i ciśnienia krwi, zwiększenie poziomu paraoksonazy-1	[52,53]
Morwa biała (<i>Morus alba L.</i>)	nutraceutyk zawierający 500 mg ostrokrzewu paragwajskiego, morwę białą i 100 μ g pikolinianu chromu w dziennej dawce, stosowany przez 3 miesiące przez pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy, nieprzyjmujących innych związków hipoglikemicznych	regulacja metabolizmu lipidów, poprawa insulinooporności, zwiększony wychwyt glukozy, zwiększona translokacja GLUT4, zwiększenie poziomu adiponektyny, hamowanie aktywności α -glukozydazy, obniżenie apoptozy komórek beta trzustki, redukcja stresu oksydacyjnego	regulacja poziomu glukozy we krwi (działanie przeciwcukrzycowe), leczeniu stanów zapalnych	[54–56]

podaniem wysokich dawek glukozy obniżyło poziom glukozy we krwi u pierwszej grupy badanych zwierząt oraz wykazało łagodne działanie hipoglikemiczne u drugiej grupy. Dodatkowo, etanolowy ekstrakt z czystka zadziałał jako inhibitor wobec enzymów hydrolizujących węglowodany, α -glukozydazy i α -amylazy, prawdopodobnie dzięki związkom polifenolowym obecnym w ekstrakcie [57]. Hamowanie tych enzymów wydłuża czas rozpadu węglowodanów, powodując zmniejszenie szybkości wchłaniania glukozy i zmniejszenie hiperglikemii po posiłku [58,59].

HERBATA (*Camellia sinensis* (L.) KUNTZE)

DPP-4 jest wielofunkcyjną glikoproteiną transbłonową, która selektywnie rozszczepia dipeptydy po resztach proliny lub alaniny. Wykazuje zdolność inaktywacji dwóch głównych hormonów inkretynowych zaangażowanych w homeostazę glukozy: GLP-1 i glukozozależnego polipeptydu insulintropowego (ang. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP), które stymulują wydzielanie insuliny, ale hamują wydzielanie glukagonu [48]. Inhibitory DPP-4 zostały wprowadzone jako środki obniżające poziom glukozy w terapiach T2D. Ich główne działanie farmakologiczne jest związane z wydłużeniem czasu aktywności GLP-1 i GIP, a ponadto stymulują przeżywalność komórek beta, neogene-

zę wysp trzustkowych, zmniejszają proliferację komórek α i obniżają poziomu cholesterolu całkowitego.

Frakcje wyizolowane z wodnych ekstraktów czarnej herbaty wykazały działanie hamujące aktywność DPP-4 *in vitro* co sugeruje, że mogą stanowić potencjalne pośrednie źródła bioaktywnych peptydów w leczeniu T2D [50]. Działanie przeciwcukrzycowe czarnej herbaty zostało potwierdzone w badaniach na myszach z cukrzycą indukowaną streptozotocyną, gdzie zaobserwowano wzrost stężenia GLP-1 oraz insuliny. Badania immunohistochemiczne ujawniły także poprawę funkcji komórek beta trzustki i zahamowanie proliferacji komórek α trzustki, co jest korzystne w terapii T2D [50].

Stosunkowo mało znanym składnikiem herbat fermentowanych jest teasinensyna A (TSA). Jest ona produktem przemiany galusanu epigallokatechiny (EGCG), polifenolu z grupy katechin. Niedawno wykazano hipoglikemiczne działanie TSA u myszy z wywołaną cukrzycą, powiązane ze zmianami w metabolizmie lipidów, aminokwasów i kwasów tłuszczowych [60]. Co istotne, mechanizm działania TSA opierał się głównie na promowaniu wydzielania insuliny, a nie na bezpośrednim hamowaniu aktywności α -glukozydazy jelitowej. Obserwacja ta wskazuje na możliwość wykorzystania herbat fermentowanych jako suplementów diety w kontroli poziomu glukozy we krwi u osób ze stanem przedcukrzycowym i T2D.

Również herbaty zielone mogą znaleźć zastosowanie w terapii cukrzycy. Wang i współpracownicy wykazali, że *trans*-cynamoiloagmatyna, występująca w zielonej herbacie, silniej hamowała aktywność α -glukozydazy niż powszechnie stosowany lek na cukrzycę, akarboza, który stanowił w cytowanym badaniu kontrolę pozytywną [61].

Natomiast wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Jia i współpracowników [62] wskazały, że w porównaniu z grupą kontrolną, interwencja z zastosowaniem zielonej herbaty istotnie wpływała na poprawę stężenia glukozy na czczo, poziomu hemoglobiny glikowanej oraz wskaźnika insulinooporności. Zielona herbata może zatem stanowić niedrogą, łatwo dostępną i obciążoną niskim ryzykiem efektów ubocznych terapię wspomagającą u pacjentów z T2D.

OLIWKA EUROPEJSKA (*Olea europaea* L.)

Wychwyt i transport glukozy w mięśniach szkieletowych odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy glukozy w organizmie [63]. Stymulacja miocytów insuliną wpływa na transporter glukozy 4 (GLUT4), który kontroluje przenoszenie glukozy do komórek mięśni szkieletowych (i tkanki tłuszczowej). Należy pamiętać, że w trakcie rozwoju cukrzycy dochodzi do zahamowania translokacji GLUT4 do błony komórkowej miocytu.

Regulacja aktywności GLUT4 jest procesem złożonym i obejmuje małe GTPazy, kompleksy wiążące oraz maszynę fuzji pęcherzyków, które przekazują sygnał insuliny do miocytów. Rab-GTPazy, działające jako przełącz-

niki molekularne są głównymi regulatorami transportu pęcherzykowego w szlakach egzocytarnych, endocytarnych i recyklingowych.

Badania *in vivo* prowadzone przez Giacometti i współpracowników koncentrowały się na wpływie polifenoli zawartych w ekstraktach z liści oliwnych (OLE) na białka Rab8A, Rab13 i Rab14 w mięśniu płaszczkowatym szczurów z T2D wywołaną streptozotocyną. Po 10 dniach podawania OLE poziom glukozy we krwi był istotnie niższy w porównaniu z nieleczoną grupą cukrzycową, co wskazuje na działanie hipoglikemiczne ekstraktów [64]. Wyniki badań sugerują, że OLE aktywuje białka Rab i może być potencjalnie stosowany w terapii cukrzycy. Ekstrakty z OLE wykazywały również działanie antyglykacyjne, silniejsze niż aminoguanidyna stosowana jako syntetyczny inhibitor procesu glikacji, co sugeruje ich potencjalną przydatność w terapii powikłań związanych z cukrzycą [66].

Głównym związkiem fenolowym OLE jest oleuropeina, która w badaniach na mysich mioblastach linii C2C12 zwiększała wychwyt glukozy poprzez aktywację kinazy AMPK i indukcję ekspresji GLUT4 [49,64,65]. Jednocześnie kwas oleanolowy (OA), będący naturalnym triterpenem występującym w OLE, zwiększał wrażliwość na insulinę, nasilał wychwyt glukozy oraz hamował jej produkcję w wątrobie. Działanie to jest prawdopodobnie związane z modulacją szlaku sygnałowego IRS/PI3K/Akt/FoxO1 oraz niwelowaniem stresu oksydacyjnego poprzez regulację szlaków MAPK. W konsekwencji, OA wspiera utrzymanie homeostazy glukozy oraz ogranicza glukoneogenezę [67].

AMERYKAŃSKI ŻEŃ-SZEŃ (*Panax quinquefolium* L.)

Amerykański żeń-szeń jest jednym z najczęściej stosowanych ziół leczniczych, a za jego korzystne działanie odpowiadają przede wszystkim bioaktywne ginsenozydy. Wykazuje potencjał przeciwcukrzycowy i przeciwotyłociowy poprzez zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę oraz zahamowanie rozrostu tkanki tłuszczowej [50]. Badania dotyczące hipoglikemicznego działania saponin, glikozydów pochodzących z żeń-szenia amerykańskiego wykazały, że związki te pełnią funkcję odwracalnych inhibitorów α -amylazy. Analizy dokowania molekularnego ujawniły interakcje wiążące między kluczowymi saponinami triterpenowymi występującymi w żeń-szeniu, ginsenozydami, a α -amylazą, potwierdzając ich udział w działaniu hamującym na enzymy [68]. Z kolei w badaniach Liu i współpracowników zasugerowano, że ginsenozyd Rb1 (GRb1) jest związkiem o obiecującym potencjale w zakresie stymulowania wychwytu glukozy. Kluczową rolę w tym działaniu odgrywa metabolizm ryboflawiny, który ułatwia transport glukozy zależny od GRb1. Wykazano, że GRb1 może wiązać transportery ryboflawiny SLC52A1 i SLC52A3 oraz kinazę ryboflawiny (RFK), wpływając na poziom ich ekspresji. Badania *in vivo* potwierdziły, że GRb1 może zwiększać zużycie glukozy u osobników chorych na cukrzycę poprzez regulację metabolizmu ryboflawiny i poziomu homeostazy redoks [69].

Badania eksperymentalne i kliniczne wskazują, że ekstrakt z amerykańskiego żeń-szenia może również stymu-

lować wydzielanie insuliny i stanowić skuteczny oraz bezpieczny element terapii uzupełniającej w leczeniu T2D [51]. Ponadto w insulinoopornych komórkach HepG2 stwierdzono istotny wzrost zużycia glukozy oraz nasilenie syntezy glikogenu, co wskazuje na potencjał tych związków w poprawie wrażliwości na insulinę [68]. Korzyściom glikemicznym towarzyszyło obniżenie ciśnienia skurczowego, stężenia lipidów we krwi oraz zwiększenie produkcji tlenu azotu. Metaanaliza randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych wykazała, że po okresie ≥ 1 miesiąca suplementacja żeń-szeniem obniżyła poziom glukozy we krwi, zarówno u osób z cukrzycą, jak i bez cukrzycy [70].

BERBERYS (*Berberis vulgaris* L.)

Do grupy izochinolinowych alkaloidów pochodzenia roślinnego należy berberyina. Jest związkiem występującym w roślinach takich jak *Berberis vulgaris* L. (berberys zwyczajny), *Berberis aristata* (berberys ostry), *Mahonia aquifolium* (mahonia pospolita), *Hydrastis canadensis* (gorzknik kanadyjski), *Coptis chinensis* (cynowód chiński) i *Arcangelisia flava* (arcangelisia). Już od wielu lat berberyina stosowana jest w tradycyjnej medycynie chińskiej, ze względu na silną aktywność biologiczną, m. in. obniża poziom mieloperoksydazy (MPO), TNF- α , indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS) i IL-1 β oraz IL-6, co wskazuje na jej właściwości przeciwzapalne [71]. W konsekwencji, berberyina wykazuje szerokie spektrum działania farmakologicznego, obejmujące właściwości przeciwnowotworowe oraz potencjał terapeutyczny w leczeniu chorób zapalnych, ostrych i przewlekłych infekcji, chorób autoimmunologicznych oraz cukrzycy [72]. Berberyina wpływa na metabolizm glukozy poprzez różne mechanizmy, takie jak zwiększenie wydzielania insuliny, stymulację glikolizy, hamowanie adipogenezy, obniżenie aktywności mitochondriów, zwiększenie aktywności GCK, GLUT4 i GLP-1 [65]. W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem linii komórek β trzustki MIN-6 i INS-1 wykazano, że berberyina istotnie hamowała odróżnicowanie komórek β oraz przywracała zaburzone wydzielanie insuliny stymulowane glukozą. Długotrwała aktywacja szlaku NF- κ B sprzyja odróżnicowaniu komórek β i utracie ich funkcji wydzielniczej w warunkach stresu metabolicznego [73].

Badania dotyczące działania soku z berberysu na pacjentów z T2D, prowadzone przez Lazavi i współpracowników wykazały, że spożywanie go przez 8 tygodni prowadziło do zmniejszenia poziomu glukozy we krwi na czczo, stężenia trójglicerydów i ciśnienia krwi oraz zwiększenia poziomu paraoksonazy-1, przeciwutleniacza uważanego za czynnik ochronny układu sercowo-naczyniowego. Berberyina, jako czynnik rozszerzający naczynia krwionośne, może obniżać ciśnienie krwi poprzez wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, uwalnianie czynnika rozkurczającego śródbłonek i blokowanie kanałów wapniowych. Dlatego też uznano, że sok z berberysu może być stosowany jako naturalny element diety diabetologicznej w celu zmniejszenia powikłań cukrzycy [53].

Analiza randomizowanych badań potwierdziła potencjał terapeutyczny berberyny w leczeniu T2D, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z konwencjonalnymi lekami hipoglikemizującymi [74].

MORWA BIAŁA (*Morus alba* L.)

Liście morwy znajdują wiele zastosowań leczniczych. W tradycyjnej medycynie chińskiej są stosowane w leczeniu stanów zapalnych, przeziębień i chorób przeciwwirusowych. W badaniach i próbach klinicznych przybiera dowodów na to, że liście morwy, głównie ze względu na zawartość flawonoidów, alkaloidów, polisacharydów i polifenoli, mają również silne właściwości przeciwcukrzycowe [56]. Związki zawarte w liściach morwy białej zwiększają wychwyt glukozy przez tkanki docelowe, nasilają translokację GLUT4, hamują insulinooporność, a także regulują metabolizm lipidów i poziom adiponektyny. Ponadto poprawia funkcję śródbłonna, obniża aktywność α -glukozydazy i apoptozę komórek beta trzustki oraz redukuje stres oksydacyjny [54,55]. Mechanizmy te mogą skutecznie regulować poziom glukozy we krwi, dodatkowo przywracając homeostazę mikrobiomu jelitowego i zwiększając poziom krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych [75].

Liście morwy zawierają liczne pierwiastki śladowe, które mogą wspierać funkcjonowanie komórek beta trzustki. Żelazo działa jako czynnik antyoksydacyjny, wychwytyjąc wolne rodniki, a także zwiększa dopływ tlenu do komórek trzustki, co ułatwia syntezę i uwalnianie insuliny. Obecność cynku stabilizuje insulinę i wzmacnia jej działanie hipoglikemiczne. Natomiast dysmutaza ponadtlenkowa, zawierająca mangan, redukuje stres oksydacyjny w mitochondriach, chroniąc komórki beta trzustki przed jego szkodliwym działaniem. Wapń jest niezbędnym minerałem regulującym funkcję komórek beta trzustki. Jego niedobór zaburza homeostazę wapniową zarówno wewnątrz komórek, jak i w ich otoczeniu, co prowadzi do upośledzenia wydzielania insuliny [54]. Badania prowadzone na szczurzym modelu cukrzycy wykazały, że jednoczesne podawanie ekstraktu z liści morwy i metforminy, w wyniku synergistycznego działania, zwiększyło efekt hipoglikemiczny tej ostatniej. Mechanizm ten może wiązać się z hamowaniem ekspresji białka transportowego OCT2 (ang. *organic cation transporter 2*), co ogranicza wydalanie metforminy przez nerki i wydłuża jej działanie [54].

Połączenie liści morwy białej i *Siraitia grosvenorii* (Luohan Guo, roślina znana również jako owoc mnicha) w preparacie MLSG (Mulberry Leaf - *Siraitia grosvenorii*) wykazało synergistyczne działanie przeciwcukrzycowe. W badaniach *in vitro* preparat MLSG silniej hamował α -amylazę i α -glukozydazę niż pojedyncze ekstrakty. Wyniki dalszych analiz, w tym metodą dokowania molekularnego dowiodły, że składniki preparatu MLSG, takie jak nucyferyna, andrografolid i kwas likroambarowy, wywierały wielokierunkowe działanie na T2D poprzez interakcję z kluczowymi celami: AKT1 i PI3KCA, oraz modulację szlaków sygnałowych, takich jak PI3K-Akt i AGE-RAGE [76].

POZOSTAŁE FITOTERAPEUTYKI W KONTEKŚCIE LECZENIA CUKRZYCY

Przykładem innych fitoterapeutyków o obiecującym potencjale przeciwcukrzycowym są m.in. ekstrakty z buzdyganka naziemnego (*Tribulus terrestris* L.) oraz imbiru mango (*Curcuma amada*). Obie te rośliny, szeroko wykorzystywane w medycynie tradycyjnej, wykazują właściwości metabo-

liczne potwierdzone w modelach cukrzycy *in vivo* [77,78]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że ich podawanie prowadzi do istotnego obniżenia poziomu glukozy we krwi oraz poprawy gospodarki insulinowej. Zastosowanie ekstraktów z tych roślin wiązało się z korzystnym wpływem na masę ciała zwierząt z cukrzycą. Ponadto obserwowano poprawę stężeń insuliny i peptydu C, co sugeruje ochronne działanie tych fitoterapeutyków na komórki beta trzustki. Istotnym kierunkiem dalszych badań pozostaje izolacja i charakterystyka bioaktywnych fitozwiązków odpowiedzialnych za obserwowane efekty, scharakteryzowanie mechanizmu działania, a także ocena możliwości zastosowania tych ekstraktów jako preparatów roślinnych wspomagających terapię cukrzycy [79].

Wśród potencjalnych fitoterapeutyków na szczególną uwagę zasługują również preparaty wykazujące zdolność hamowania aktywności DPP-4 [8,80,81]. Badania przesiewowe wykazały, że ekstrakty, m.in. z klejstka smakowitego (*Aegle marmelos*), kozieradki pospolitej (*Trigonella foenum-graecum* L.), oraz mango indyjskiego (*Mangifera indica* L.) silnie hamują aktywność DPP-4 *in vitro* [8,82]. W badaniach *in vivo* wykazano, że podanie wodnych ekstraktów tych roślin zwierzętom z wywołaną cukrzycą prowadziło do poprawy tolerancji glukozy oraz zwiększenia wydzielania insuliny po obciążeniu glukozą. Efekty te były porównywalne z działaniem syntetycznych inhibitorów DPP-4, takich jak sitagliptyna czy wildagliptyna, stosowanych w terapii cukrzycy, co wskazuje na wspólny mechanizm działania [8,83]. Uzyskane wyniki sugerują, że znaczna część roślin tradycyjnie stosowanych w leczeniu cukrzycy może wywierać swoje działanie poprzez modulację szlaku inkretynowego. Konieczne są jednak dalsze badania ukierunkowane na identyfikację, izolację oraz charakterystykę bioaktywnych składników [84].

POTENCJALNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE FITOTERAPEUTYKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU CUKRZYCY

Zaletą fitoterapeutyków jest ich dobra tolerancja przez większość pacjentów oraz ograniczone ryzyko występowania działań niepożądanych [85]. Jednak nie można pominąć pewnych trudności i ograniczeń związanych z ich stosowaniem.

Fitoterapeutyki nie są wolne od działań niepożądanych. Dla przykładu, najczęściej raportowane działania niepożądane wywoływane przez berberynę obejmowały hipoglikemię, nudności, zaparcia oraz łagodny dyskomfort w jamie brzusznej [54].

Preparaty fitoterapeutyczne charakteryzują się wolniejszym i łagodniejszym działaniem w porównaniu z lekami syntetycznymi, a czas potrzebny do osiągnięcia efektu terapeutycznego jest mniej przewidywalny [86]. W konsekwencji, regularne stosowanie fitoterapeutyków wymaga od pacjenta większej systematyczności i cierpliwości.

Ponadto, podczas stosowania surowców roślinnych istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami, nie tylko przeciwcukrzycowymi. Dla przykładu, badania przeprowadzone przez Pu i współpracowników wykazały, że u pacjentów

stosujących olanzapinę (lek psychotropowy z grupy atypowych leków przeciwpsychotycznych) obserwowano łagodne do umiarkowanych działania niepożądane związane z jednoczesnym podawaniem berberyny, np. hipoglikemię [52].

OGRANICZENIA METODOLOGICZNE I INNE

Analizowane badania różnią się wartością naukową i poziomem wiarygodności, przy czym największe znaczenie mają badania kliniczne, a mniejsze – badania *in vitro* i na modelach zwierzęcych. Wiele przywoływanych prac posiada ograniczenia metodologiczne, takie jak mała liczebność próby, brak randomizacji czy ograniczona możliwość przełożenia wyników na praktykę kliniczną. Część uzyskanych rezultatów wskazuje na potencjalne korzyści terapeutyczne, jednak ich znaczenie kliniczne nadal wymaga potwierdzenia. Widoczne są również luki w wiedzy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niektórych związków roślinnych, dlatego konieczne są dalsze, dobrze zaprojektowane badania kliniczne.

Warto ponadto zwrócić uwagę na ograniczenia związane m.in. ze zmiennością składu preparatów roślinnych wynikającą z braku pełnej standaryzacji surowców oraz metod produkcji. Powoduje to trudności w precyzyjnej kontroli dawki i przewidywaniu efektów terapeutycznych.

Problem stanowi także brak jednolitych regulacji prawnych dotyczących jakości i bezpieczeństwa preparatów fitoterapeutycznych. Mechanizmy działania związków roślinnych są często bardzo złożone i nie do końca poznane.

Dodatkowym ograniczeniem jest niska biodostępność części substancji aktywnych, co może zmniejszać ich efektywność terapeutyczną.

PODSUMOWANIE

Fitoterapia stanowi obiecujące uzupełnienie leczenia cukrzycy, jednak obecna wiedza na temat jej skuteczności i mechanizmów działania pozostaje ograniczona. Konieczne są dalsze badania, które pozwolą dokładniej określić wpływ preparatów roślinnych na przebieg choroby. Wyraźnie potrzebne są kontrolowane badania kliniczne, które umożliwią w przyszłości bezpieczne i szerokie zastosowanie fitoterapii w leczeniu różnych typów cukrzycy.

PIŚMIENNICTWO

1. WHO. Classification of diabetes mellitus 2019. [Internet]. WHO; 2019. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/2cb3ab68-a52a-402e-ad47-8bc5a4edc834/content>
2. American Diabetes Association Standards of Care in Diabetes - 2026 [Internet]. https://diabetesjournals.org/care/issue/49/Supplement_1
3. Bielka W, Przekaz A, Mołda P, Pius-Sadowska E, Machaliński B (2024) Double diabetes – when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition. *Cardiovasc Diabetol* 23: 62.
4. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S (2020) Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med* 10: 174–88
5. Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebara S, Larrea-Sebal A, Siddiqui H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C (2020) Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 21: 6275

6. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH (2018) The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 19: 3342
7. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ (2010) Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 39: 481–97
8. Tosur M, Philipson LH (2022) Precision diabetes: Lessons learned from maturity onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig* 13: 1465–71
9. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G (2021) A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients* 13: 183
10. <https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/>
11. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA (2018) Type 1 diabetes. *The Lancet* 391: 2449–62
12. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE (1999) The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 104: 787–94
13. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes – 2018*. *Diabetes Care* 41: S13–27
14. Kim SH (2015) Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know? *Diabetes Metab J* 39: 468.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Supplement_1): S81–90.
16. García-Herrero CM, Rubio-Cabezas O, Azriel S, Gutierrez-Nogues A, Aragonés A, Vincent O, Campos-Barros A, Argente J, Navas M-A (2012) Functional Characterization of MODY2 Mutations Highlights the Importance of the Fine-Tuning of Glucokinase and Its Role in Glucose Sensing. *PLoS ONE* 7: e30518
17. Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, Stanley CA, Thornton PS, Permutt MA, Matschinsky FM, Herold KC (1998) Familial Hyperinsulinism Caused by an Activating Glucokinase Mutation. *N Engl J Med* 338: 226–30
18. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, Cohen D, Permutt MA, Tanizawa Y, Jetton TL, Niswender K, Magnuson MA (1993) Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest* 92: 2092–8
19. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, Ludwig B, Norgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler JS, Snoek FJ, Weinstock RS, Peters AL (2021) The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 64: 2609–52
20. El Maalouf IR, Capoccia K, Priefer R (2022) Non-invasive ways of administering insulin. *Diabetes Metab Syndr* 16: 102478
21. Lutz MB, Suri RM, Niimi M, Ogilvie ALJ, Kukutsch NA, Röbner S, Schuler G, Austyn JM (2000) Immature dendritic cells generated with low doses of GM-CSF in the absence of IL-4 are maturation resistant and prolong allograft survival in vivo. *Eur J Immunol* 30: 1813–22
22. Didangelos T, Iliadis F (2011) Insulin pump therapy in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 93: S109–13
23. McCrea DL (2017) A Primer on Insulin Pump Therapy for Health Care Providers. *Nurs Clin North Am* 52: 553–64
24. Fabian W, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Zespół ds. Zaleceń KLRwP, Zespół ds. Zaleceń PTD (2019) Zasady postępowania w cukrzycy. Zalecenia dla lekarzy POZ – 2019 rok. *Forum Med Rodz* 13: 45–94
25. LaMoia TE, Shulman GI (2021) Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev* 42: 77–96
26. Lindkvist EB, Laugesen C, Reenberg AT, Ritschel TKS, Svensson J, Jørgensen JB, Norgaard K, Ranjan AG (2023) Performance of a dual-hormone closed-loop system versus insulin-only closed-loop system in adolescents with type 1 diabetes. A single-blind, randomized, controlled, crossover trial. *Front Endocrinol* 14: 1073388
27. Madiraju AK, Qiu Y, Perry RJ, Rahimi Y, Zhang XM, Zhang D, Camporez JPC, Cline GW, Butrico GM, Kemp BE, Casals G, Steinberg GR, Vatner DF, Petersen KF, Shulman GI (2018) Metformin inhibits gluconeogenesis via a redox-dependent mechanism in vivo. *Nat Med* 24: 1384–94
28. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM (2018) Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab* 29: 743–54
29. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes – 2020* (2020) *Diabetes Care* 43(Supplement_1): S183–92
30. Szmaj E, Martela K (2016) Dietetyczne i kosmetyczne metody wspomagania terapii cukrzycy typu 2. *Postępy Fitoter* 17: 232–40
31. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB (2022) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65: 1925–66
32. Song MK, Davies NM, Roufogalis BD, Huang THW (2014) Management of Cardiorenal Metabolic Syndrome in Diabetes Mellitus: A Phytotherapeutic Perspective. *J Diabetes Res* 2014: 1–12
33. Vennos C, Schwabl H, Pinto D (2019) Phytotherapeutics in Diabetes and Diabetic Complications, W: Watson RR, Preedy VR (red) Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes. Elsevier, str. 309–15
34. Piłśniak A, Otto-Buczkowska E (2023) Type 1 diabetes – What's new in prevention and therapeutic strategies? *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 29: 196–201
35. Wilson LM, Castle JR (2020) Recent Advances in Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther* 22: 929–36
36. McHugh AD, Chase JG, Knopp JL, Zhou T, Holder-Pearson L (2023) Determining Losses in Jet Injection Subcutaneous Insulin Delivery: A Model-Based Approach. *J Diabetes Sci Technol* 17: 1016–28
37. Nimri R, Nir J, Phillip M (2020) Insulin Pump Therapy *Am J Ther* 27: e30–41
38. Khan AB, Ahmad A, Ahmad S, Gul M, Iqbal F, Ullah H, Laiba S, Orakzai UK (2022) Comparative Analysis of Inhaled Insulin With Other Types in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 14: e23731
39. Sutherland A, Marson L (2021) Pancreas transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 36: 1997–9
40. Kapłon-Cieślicka A, Filipiak K (2011) Metformina – dlaczego jest preferowanym lekiem przeciwcukrzycowym? *Chor Serca Naczyn* 8: 78–85
41. Lende M, Rijhsinghani A (2020) Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health* 17: 9573
42. Han G (2014) A new appraisal of dermatologic manifestations of diabetes mellitus. *Cutis* 94: E21–6
43. Stefaniak A, Chlebicka I, Szepietowski J (2021) Itch in diabetes: a common underestimated problem. *Adv Dermatol Allergol* 38: 177–83
44. Kubica P, Ekiert H, Ekiert R, Szopa A (2016) Gatunki rodzaju *Cistus* sp. – taksonomia, występowanie, skład chemiczny, aplikacje terapeutyczne i badania biotechnologiczne. *Postępy Fitoter* 17: 179–88
45. Kumar S, Sharma SK, Mudgal SK, Gaur R, Agarwal R, Singh H, Kalra S (2023) Comparative effectiveness of six herbs in the management of glycemic status of type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 17: 102826
46. Zhang L-Y, Zhang T-Y, Zheng Y-J, Li J-X, Chen H-R, Cao J, Dan T (2026) Mechanisms and applications of natural plant ingredients in modulating amino acid metabolism for the improvement of diabetic retinopathy: a review. *Front Endocrinol* 17: 1745507
47. El-Nashar HAS, Mostafa NM, El-Shazly M, Eldahshan OA (2021) The Role of Plant-Derived Compounds in Managing Diabetes Mellitus: A Review of Literature from 2014 To 2019. *Curr Med Chem* 28: 4694–730
48. Lu Y, Lu P, Wang Y, Fang X, Wu J, Wang X (2019) A Novel Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitory Tea Peptide Improves Pancreatic β -Cell Function and Reduces α -Cell Proliferation in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Int J Mol Sci* 20: 322

49. Fujiwara Y, Tsukahara C, Ikeda N, Sone Y, Ishikawa T, Ichi I, Koike T, Aoki Y (2017) Oleuropein improves insulin resistance in skeletal muscle by promoting the translocation of GLUT4. *J Clin Biochem Nutr* 61: 196–202
50. Szczuka D, Nowak A, Zakłós-Szyda M, Kochan E, Szymańska G, Motyl I, Blasiak J (2019) American Ginseng (*Panax quinquefolium* L.) as a Source of Bioactive Phytochemicals with Pro-Health Properties. *Nutrients* 11: 1041
51. Vuksan V, Xu ZZ, Jovanovski E, Jenkins AL, Beljan-Zdravkovic U, Sievenpiper JL, Stavro PM, Zurbau A, Duvnjak L, Li MZC (2019) Efficacy and safety of American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) extract on glycemic control and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, cross-over clinical trial. *Eur J Nutr* 58: 1237–45
52. Liu D, Zhao H, Zhang Y, Hu J, Xu H (2025) Efficacy and safety of berberine on the components of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front Pharmacol* 16: 1572197
53. Rizvi SI, Mishra N (2013) Traditional Indian Medicines Used for the Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2013: 1–11
54. Ezuruike UF, Prieto JM (2014) The use of plants in the traditional management of diabetes in Nigeria: Pharmacological and toxicological considerations. *J Ethnopharmacol* 155: 857–924
55. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P (2020) Ilex paraguariensis, white mulberry and chromium picolinate in patients with pre-diabetes. *Phytother Res* 34: 1377–84
56. Chen S, Xi M, Gao F, Li M, Dong T, Geng Z, Liu C, Huang F, Wang J, Li X, Wei P, Miao F (2023) Evaluation of mulberry leaves' hypoglycemic properties and hypoglycemic mechanisms. *Front Pharmacol* 14: 1045309
57. Hitl M, Bijelić K, Stilinović N, Božin B, Srđenočić-Čonić B, Torović L, Kladar N (2022) Phytochemistry and Antihyperglycemic Potential of *Cistus salvifolius* L., Cistaceae. *Molecules* 27: 8003
58. Orhan N, Aslan M, Şüküroğlu M, Deliorman Orhan D (2013) In vivo and in vitro antidiabetic effect of *Cistus laurifolius* L. and detection of major phenolic compounds by UPLC–TOF–MS analysis. *J Ethnopharmacol* 146: 859–65
59. Gu W, Wu G, Chen G, Meng X, Xie Z, Cai S (2024) Polyphenols alleviate metabolic disorders: the role of ubiquitin-proteasome system. *Front Nutr* 11: 1445080
60. Li G, Zhang J, Gao Y, Cui H, Niu D, Yin J (2026) From chemical characterization to functional validation: Screening of anti-hyperglycemic components and their action mechanisms in differentially fermented teas. *Food Chem X* 35: 103721
61. Wang X, Liu H, Liu Y, Zhang D, Zhu L, Wang G, Chen H, Chai Y (2025) Natural guanidine alkaloids in tea (*Camellia sinensis*): Identification, quantification and α -glucosidase inhibitory activity of cis- and trans-cinnamoylagmatines. *Food Chem* 492: 145311
62. Jia MJ, Liu XN, Liang YC, Liu DL, Li HL (2024) The effect of green tea on patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 103: e39702
63. Merz KE, Thurmond DC (2020) Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake, W: Terjung R (red) Comprehensive Physiology. 1st ed. Wiley, str. 785–809
64. Giacometti J, Muhvić D, Grubić-Kezele T, Nikolić M, Šoić-Vranić T, Bajek S (2020) Olive Leaf Polyphenols (OLPs) Stimulate GLUT4 Expression and Translocation in the Skeletal Muscle of Diabetic Rats. *Int J Mol Sci* 21: 8981
65. Iantomasi M, Terzo M, Tsiani E (2024) Anti-Diabetic Effects of Oleuropein. *Metabolites* 14: 581
66. Vasarri M, Bergonzi MC, Ivanova Stojcheva E, Bilia AR, Degl'Innocenti D (2024) Olea europaea L. Leaves as a Source of Anti-Glycation Compounds. *Molecules* 29: 4368
67. Fernández-Aparicio Á, Correa-Rodríguez M, Castellano JM, Schmidt-RioValle J, Perona JS, González-Jiménez E (2022) Potential Molecular Targets of Oleanolic Acid in Insulin Resistance and Underlying Oxidative Stress: A Systematic Review. *Antioxidants* 11: 1517
68. Liang L, Guo Y, Yao X, Cai G, Liu X, Gong J (2025) Hypoglycemic potential of American ginseng saponins: inhibition of α -amylase and improvement of insulin resistance. *J Chromatogr B* 1267: 124813
69. Liu Y, Deng Y, Wang F, Liu X, Wang J, Xiao J, Zhang C, Zhang Q (2022) A New Mechanism for Ginsenoside Rb1 to Promote Glucose Uptake, Regulating Riboflavin Metabolism and Redox Homeostasis. *Metabolites* 12: 1011
70. Shishtar E, Sievenpiper JL, Djedovic V, Cozma AI, Ha V, Jayalath VH, Jenkins DJA, Blanco Mejia S, de Souza RJ, Jovanovski E, Vuksan V (2014) The Effect of Ginseng (The Genus *Panax*) on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials PLoS ONE. 9: e107391
71. Tarasiuk A, Pawlik L, Fichna J (2019) Berberyna jako potencjalny terapeutyk w leczeniu ostrego zapalenia trzustki. *Postępy Biochem* 65: 224–30
72. Sun P, Wang Z, Ma Y, Liu Y, Xue Y, Li Y, Gao X, Wang Y, Chu M (2025) Advance in identified targets of berberine. *Front Pharmacol* 16: 1500511
73. Xing JJ, Li W, Chen C (2025) Enhancing insulin secretion by pancreatic β -cell redifferentiation: a study of the anti-diabetic effects of berberine in vitro. *Front Endocrinol* 16: 1658671
74. Wang J, Bi C, Xi H, Wei F (2024) Effects of administering berberine alone or in combination on type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 15: 1455534
75. Du Y, He C, An Y, Zhao Y, Zhang H, Shan Z, Yang Y, Wang M, Xie J, Huang Y, Fu W, Yuan Y, Zhao B (2025) Gut microbiota modified by Mulberry leaf water extract improves T2DM through browning of WAT/BAT activation mediated by SCFAs-AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway. *J Ethnopharmacol* 353: 120408
76. He F, Su S, Song R, Li Y, Zou L, Li Z, Xiao Y, Hou A, Li K, Wang Y (2025) Elucidating Key Components and Mechanisms Underlying the Synergistic Anti-Type 2 Diabetes Effect of *Morus alba* L. and *Siraitia grosvenorii* Combination: An Integrated In Vitro Enzymology, Untargeted Metabolomics, and Network Pharmacology Approach Antioxidants. 14: 1065
77. Rajkumari S, Sanatombi K (2017) Nutritional value, phytochemical composition, and biological activities of edible *Curcuma* species: A review. *Int J Food Prop* 20: 31
78. Sangeeta D, Sidhu H, Thind SK, Nath R (1994) Effect of *Tribulus terrestris* on oxalate metabolism in rats. *J Ethnopharmacol* 44: 61–6
79. Kaliaperumal K, Bhat BA, Subramanian K, Ramakrishnan T, Chakravarthy E, Al-Keridis LA, Ahmad I, Alabdallah NM, Saeed M, Karunakaran R (2024) In-vivo anti-hyperglycemic effect of herbal extracts *Tribulus terrestris* (L) and *Curcuma amada* (R) on streptozotocin-induced diabetic rats and its associated histopathological studies. *Heliyon* 10: e24009
80. Deacon CF (2019) Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol* 10: 80
81. Chia CW, Egan JM (2020) Incretins in obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1461: 104–26
82. Hannan JMA, Ali L, Rokeya B, Khaleque J, Akhter M, Flatt PR, Abdel-Wahab YHA (2007) Soluble dietary fibre fraction of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seed improves glucose homeostasis in animal models of type 1 and type 2 diabetes by delaying carbohydrate digestion and absorption, and enhancing insulin action. *Br J Nutr* 97: 514–21
83. Green BD, Flatt PR, Bailey CJ (2006) Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 3: 159–65
84. Ansari P, Hannon-Fletcher MP, Flatt PR, Abdel-Wahab YHA (2021) Effects of 22 traditional anti-diabetic medicinal plants on DPP-IV enzyme activity and glucose homeostasis in high-fat fed obese diabetic rats. *Biosci Rep* 41: BSR20203824
85. Kooti W, Farokhipour M, Asadzadeh Z, Ashtary-Larky D, Asadi-Samani M (2016) The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electron Physician* 8: 1832–42
86. Samosiej M (2019) Fitoterapia w cukrzycy. *Postępy Fitoter* 20: 68–72

Role of phytotherapeutics in diagnosis and treatment of diabetes

Anastazja Woźniczka*, Wiktor Pełka*, Aleksandra Tarasiuk-Zawadzka✉, Jakub Fichna✉

*Equal contribution

Department of Biochemistry, Chair of Biochemistry and Chemistry, Medical University of Lodz

✉Corresponding author: aleksandra.tarasiuk-zawadzka@umed.lodz.pl; jakub.fichna@umed.lodz.pl

Keywords: diabetes, phytotherapy, phytotherapeutics, diabetes treatment

Phytotherapy relies on biologically active plant-derived compounds and preparations. The use of phytotherapeutics in treatment of diabetes consequently increases. Many plant extracts interact with key elements of glucose metabolism, e.g. through modulation of DPP-4 activity, increase in glucose intake by tissues and improvement of pancreatic beta-cells. Experimental data indicates that Hairy Rock-rose, tea plant, European olive, American ginseng, berberis or white mulberry can support glycemic control and limit the development of metabolic side effects. Despite vast literature data, the clinical efficacy of several phytotherapeutics remains ambiguous, what indicates the need to conduct further research, in particular well-designed clinical studies. Here we review plants with therapeutic potential, whose use in the treatment of diabetes has been confirmed by experimental *in vitro*, *in vivo* and clinical studies; promising directions in future studies on phytotherapeutics have also been indicated.

