

DANUTA ROSOŁOWSKA-HUSZCZ

ANTYOKSYDANTY W PROFILAKTYCE I TERAPII CUKRZYCY TYPU II

Streszczenie

Stres oksydacyjny w cukrzycy jest skutkiem wysokich stężeń glukozy i kwasów tłuszczowych. Odgrywa istotną rolę w patogenezie cukrzycy i jej powikłań. Jego patogenne działanie polega między innymi na hamowaniu syntezy insuliny w trzustkowych komórkach beta i hamowaniu przeniesienia sygnału insulinowego w komórkach docelowych. Działanie to przyczynia się do rozwoju insulinooporności oraz indukowania zmian w ścianach naczyń krwionośnych prowadzących do powikłań cukrzycy.

Stwierdzono działanie antydiabetyczne takich przeciwutleniaczy, jak: witamina E, karotenoidy, różne polifenole. Właściwości przeciwutleniające wykazują rośliny lecznicze stosowane w medycynie ludowej różnych stron świata, dzięki czemu wiele z nich wykazuje działanie antydiabetyczne.

Słowa kluczowe: cukrzyca, insulinooporność, stres oksydacyjny, przeciwutleniacze

Wprowadzenie

Cukrzyca stanowi obecnie ogromny i stale rosnący problem na całym świecie. Szacuje się, że około 5% populacji choruje na cukrzycę, w tym około 95% stanowi cukrzyca typu II. Przyjmuje się, że cukrzyca typu II w około 50% pozostaje niezdiagnozowana. Pod koniec XX w. liczba chorych na cukrzycę wynosiła około 150 mln. Szacuje się, że w Polsce do roku 2010 liczba chorych ulegnie podwojeniu w porównaniu z występującą w roku 1994 – w przypadku cukrzycy typu I wzrośnie z 137 000 do 273 000, a typu II z 775 000 do 1 519 000 [7].

Cukrzyca typu II rozwija się z powodu oporności tkanek na insulinę i dysfunkcji komórek β wysp trzustkowych Langerhansa. Skutkiem zmian w działaniu insuliny są zmiany w metabolizmie węglowodanów, tłuszczów i białek. Podwyższone stężenie glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych, charakterystyczne dla cukrzycy typu II, a także dla poprzedzającego ją stanu insulinooporności, prowadzi do powstania stresu oksydacyjnego zarówno w komórkach β , jak i w innych tkankach, docelowych dla

insuliny. Stres oksydacyjny przyczynia się do zaniku funkcji komórek β , pogłębiania insulinooporności oraz rozwoju powikłań naczyniowych [8].

Istnieje kilka dróg powstawania wolnych rodników w stanach hiperglikemii i hiperlipidemii. Produkcja wolnych rodników wzrasta wraz z intensywnością utleniania glukozy i kwasów tłuszczowych, a co za tym idzie, aktywnością łańcucha oddechowego [2]. Indukowana jest także przez nieenzymatyczną glikację białek. W tej reakcji, obok produktów glikozylacji (AGE) powstają takie wolne rodniki, jak anion nadtlenkowy, nadtlenek wodoru i rodniki hydroksylowe [15]. Wysokie stężenie glukozy i duża intensywność glikolizy sprzyjają także aktywacji szlaku heksozoaminowego - przemianie 6-fosforanu fruktozy do 6-fosforanu N-acetyloglukozoaminy katalizowanej przez amidotransferazę glutamina: 6-fosforan fruktozy. Przyłączenie N-acetyloglukozoaminy modyfikuje białka, w przypadku czynników transkrypcyjnych efektem jest aktywacja transkrypcji [14].

Gromadzenie zmienionych cząsteczek białek wymaga działania chaperonów w celu ich naprawy lub eliminacji. Przekroczenie możliwości naprawczych chaperonów wywołuje stres retikulum endoplazmatycznego. Aktywacji ulegają kinazy białkowe: kinaza aktywowana przez mitogeny (MAPK), kinaza N-końca białka c-Jun (JNK) i kinaza białkowa C oraz jądrowy czynnik kappa B (NF-kB). W konsekwencji następuje indukcja ekspresji prozapalnych cytokin, a nawet śmierć komórki. Specyficzne zmiany pojawiają się w komórkach zaangażowanych w wydzielanie i działanie insuliny. W komórkach beta wysp Langerhansa na skutek zmniejszenia powinowactwa do DNA swoistego dla tych komórek czynnika transkrypcyjnego PDX, obniżeniu ulega ekspresja genów transportera glukozy, enzymów metabolizmu glukozy oraz insuliny. W komórkach docelowych dla insuliny natomiast JNK hamuje przeniesienie sygnału insulinowego, katalizując fosforylację substratu receptora insulinowego w miejscach serynowych, podczas gdy białko to jest uaktywniane przez fosforylację w miejscach tyrozynowych [8, 15]. Takie działanie JNK przyczynia się do wzrostu oporności tkanek na wpływ insuliny.

U chorych na cukrzycę poziom uszkodzeń oksydacyjnych wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania schorzenia. Stwierdzono, że stężenie glikowanej hemoglobiny, wskaźników lipidowych i nadtlenków lipidowych jest wyższe u osób chorych na cukrzycę niż u zdrowych i wzrasta po wystąpieniu mikroangiopatii. [16]. Podobnie wzrost uszkodzeń oksydacyjnych obserwowano u chorych na cukrzycę po wystąpieniu nefropatii [17]. Zagrożeniu oksydacyjnemu w cukrzycy towarzyszą zmiany aktywności enzymów przeciwutleniających, głównie obniżenie tej aktywności [16, 17].

Antydiabetyczne działanie witamin antyoksydacyjnych i karotenoidów

Badania epidemiologiczne wykazały, że podatność na cukrzycę typu II może zależeć od spożycia antyoksydantów. W Seven Countries Study w populacjach Holen-

drów i Finów mniejsze spożycie witaminy C obserwowano u osób, które zachorowały na cukrzycę [9]. W Finnish Mobile Clinic Health Examination Study stwierdzono istotnie mniejsze spożycie beta-kryptoksantyny oraz luteiny i zeaksantyny u osób, które zapadły na cukrzycę. Wykazano także, że spożycie witaminy E i karotenoidów ogółem jest związane z obniżeniem ryzyka zachorowalności na cukrzycę typu II [22]. W dwóch badaniach prospektywnych wykazano ujemny związek między stężeniem α -tokoferolu w surowicy i ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu II [21, 27].

Wyniki badań epidemiologicznych można uznać za wskazujące na znaczenie witaminy E w zapobieganiu powstawaniu cukrzycy typu II. Wyniki badań interwencyjnych dowodzą jej działania terapeutycznego, chroniącego przed rozwojem powikłań cukrzycy. Stosując wysokie dawki witaminy E (1800 IU/dzień) przez 4 miesiące u osób chorych na cukrzycę uzyskano poprawę przepływu krwi w naczyniach siatkówki w przypadkach największego zmniejszenia tego przepływu [3]. Jednak za koniecznością zachowania znacznej ostrożności w stosowaniu witaminy E przemawiają dane ostatnio opublikowanych badań, w których u pacjentów otrzymujących 1200 IU α -tokoferolu dziennie przez dwa tygodnie stwierdzono zwiększoną podatność na oksydatywne uszkodzenia DNA w warunkach hiperglikemii [34].

W celu uniknięcia prooksydacyjnych efektów wysokich dawek witaminy E wskazane jest stosowanie jej razem z innymi antyoksydantami, np. z witaminą C. O skuteczności takiej skojarzonej suplementacji w hamowaniu rozwoju powikłań cukrzycy mogą świadczyć rezultaty podawania przez 15 dni witaminy E (300 mg dziennie) z witaminą C (250 mg) i N-acetylocysteiną (600 mg). W badaniach tych uzyskano zmniejszenie poposiłkowego wzrostu poziomu endoteliny, czynnika krzepliwości krwi vWF i cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 u osób z nietolerancją glukozy i u osób zdrowych. Najślabszą odpowiedź na wzbogacenie diety w antyoksydanty, polegającą jedynie na zmniejszeniu wzrostu poziomu endoteliny, osiągnięto u osób z rozwiniętą, nieleczoną cukrzycą, co sugeruje zależność skuteczności stosowania antyoksydantów od stopnia zaawansowania patologii [24].

Interesujące wyniki uzyskano traktując diabetyczne szczury preparatem złożonym z witaminy E i kwasów omega-3. Badano potencjał antyoksydacyjny mięśnia sercowego i dysfunkcję lewej komory serca. Dożołądkowe podawanie 50 mg preparatu/kg masy ciała codziennie przez 4 tygodnie wywołało u diabetycznych szczurów obniżenie stężenia glukozy, ograniczoną poprawę wskaźników pracy serca oraz przywrócenie do wartości normalnych aktywności enzymów antyoksydacyjnych, zmienionych przez cukrzycę [29].

Antydiabetyczne efekty polifenoli

W doświadczeniach nad właściwościami antydiabetycznymi polifenoli, znanymi wcześniej z działania antyoksydacyjnego, osiągnięto pozytywne wyniki. Kwercetyna

podawana diabetycznym szczurom w dawkach 10 lub 15 mg/kg dziennie przez 10 dni w iniekcjach dootrzewnowych obniżyła stężenie glukozy, cholesterolu i triacylogliceroli we krwi [32].

Insulinomimetyczne, zwiększające wychwyty glukozy przez adipocyty 3T3-L1 efekty wykazano w przypadku pochodnych intermediatów w syntezie flawonoidów - chalkonów – 2-benzylloksychalkonu [13] i hydroksychalkonu [11]. Jednak działanie przeciwnie, hamujące wychwyty glukozy w tych samych adipocytach 3T3L1 i przeniesienie wewnątrz tych komórek sygnału insulinowego stwierdzono w odniesieniu do naringeniny [10].

Efekty chroniące przed uszkodzeniem siatkówki wykazuje kurkumina. W badaniach na szczurach z doświadczalnie wywołaną cukrzycą kurkumina spożywana w ilości 0,5g/kg diety spowodowała w siatkówce obniżenie poziomu prozapalnej cytokiny interleukiny-1beta, 8-oksoguaniny będącej wskaźnikiem oksydacyjnych uszkodzeń DNA, nitrotyrozyny i NFkappaB. Tym zmianom towarzyszył wzrost potencjału antyoksydacyjnego i poziomu zredukowanego glutationu w siatkówce [19].

Antyoksydacyjne właściwości wina, zawierającego polifenole, skłoniły do badań nad wpływem spożycia wina na wskaźniki cukrzycowe. Białe wino chardonnay dzięki modyfikacji technologii produkcji wzbogacone w polifenole (1346 mg/l zamiast 316 mg/l, m.in. wyższy poziom katechiny, epikatechiny, procyanidyn) poprawiło u diabetycznych szczurów wskaźniki potencjału antyoksydacyjnego do poziomu nieróżniącego się istotnie od występującego u zwierząt zdrowych, ale nie wpłynęło na stężenie glukozy [20]. W badaniach ludzi uzyskano natomiast wyniki sugerujące możliwości hamowania przez czerwone wino rozwoju powikłań naczyniowych cukrzycy obok poprawy statusu antyoksydacyjnego. Spożycie przez osoby z cukrzycą typu II 300 ml czerwonego wina na czczo spowodowało zmniejszenie poposiłkowego wzrostu poziomu wolnych rodników, utlenionych lipoprotein niskiej gęstości (LDL), fragmentów protrombiny 1+2 oraz aktywowanego czynnika krzepnięcia VII [4].

Wykazano znaczne działanie antydiabetyczne procyanidyn pochodzących z pestek winogron [26]. W badaniach *in vivo* na szczurach z doświadczalnie wywołaną cukrzycą obserwowano pod wpływem jednorazowego podania ekstraktu zawierającego te związki obniżenie poziomu glukozy we krwi i pogłębienie hipoglikemizującego efektu insuliny przy podaniu razem z tym hormonem. Badania *in vitro* na wrażliwych na insulinę komórkach tkanki tłuszczowej 3T3-L1 i prekursorowych dla komórek włókien mięśniowych miotubach L6E9 wskazały na przypuszczalny mechanizm antydiabetycznego działania procyanidyn. Proporcjonalnie do stężenia w środowisku procyanidyny zwiększały wychwyty glukozy przez komórki, co wiązało się z ich stymulującym wpływem na przemieszczenie transporterów glukozy GLUT-4 z wnętrza komórki do błony komórkowej. Podobnie jak efekt insuliny, wpływ procyanidyn był hamowa-

ny przez wortmaninę, inhibitor kinaz uczestniczących w przeniesieniu sygnału insulinowego wewnątrz komórki.

Działanie insulinomimetyczne, sugerujące antydiabetyczne, stwierdzono także w przypadku katechin. W badaniach *in vitro* na szczurzych komórkach nowotworowych wątroby H4IIE i HepG2 stwierdzono pod wpływem galenianu epigallokatechiny (EGCG) między innymi wzrost fosforylacji receptora insulinowego i jego substratu (IRS-1) oraz hamowanie ekspresji genów kluczowych enzymów glukoneogenezy - karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej i fosfatazy 6-fosforanu glukozy. Jednak, odmiennie niż w większości komórek, w zmienionych nowotworowo komórkach wątroby obserwowano pod wpływem EGCG wzrost poziomu reaktywnych form tlenu. Autorzy zwracają uwagę, że w komórkach nowotworowych działanie prooksydacyjne wykazuje także kwas askorbinowy [33]. Antyoksydacyjne i antydiabetyczne efekty ekstraktu zielonej herbaty wykazano natomiast w sercu i aorcie diabetycznych szczurów. Podawanie szczurom 300 mg ekstraktu na kg masy ciała codziennie przez 4 tygodnie spowodowało obniżenie poziomu nadtlenków lipidowych i aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz wzrost poziomu zredukowanego glutationu w badanych tkankach [1].

Antydiabetyczne i antyoksydacyjne właściwości roślin

Jednym z ostatnich kierunków terapii cukrzycy jest dążenie do zwiększenia wykorzystania właściwości leczniczych roślin. Wynika to z między innymi z gwałtownego wzrostu zagrożenia cukrzycą w krajach ubogich, jak na przykład Indie, a także z przekonania o mniejszym zagrożeniu efektami ubocznymi niż w przypadku stosowania środków farmakologicznych. Badania ostatnich lat wykazały, że antydiabetyczne działanie roślin stosowanych w ludowej medycynie w różnych regionach świata wiąże się z ich antyoksydacyjnymi właściwościami.

Heliotropium sp.

Heliotropium sp. (*Boraginaceae*) jest obfitym źródłem alkaloidów pyrolizydynowych, które wywierają szereg efektów biologicznych. Podając ekstrakt z *Heliotropium zeylanicum* diabetycznym szczurom uzyskano zmniejszenie stężenia glukozy, cholesterolu i triacylogliceroli w osoczu przy jednoczesnym obniżeniu poziomu wskaźnika uszkodzeń oksydacyjnych – substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) i wzroście poziomu zredukowanego glutationu oraz aktywności enzymów antyoksydacyjnych – dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy [23].

Scoparia dulcis L.

Scoparia dulcis L. (*Scrophulariaceae*) stosowana jest przeciwko cukrzycy w Indiach i przeciwko nadciśnieniu na Tajwanie. Do związków aktywnych tej rośliny nale-

żą związki diterpenowe - kwasy skopariowe A, B i D, skopadulcynowe A i D, skopadulciol i skopadulina oraz amedulina. W ostatnio opublikowanych badaniach stwierdzono, że obok znanych od dawna właściwości antydiabetycznych charakteryzuje się także właściwościami antyoksydacyjnymi. Podawanie diabetycznym szczurom ekstraktu z tej rośliny dożołądkowo w ilości 200 mg/kg masy ciała codziennie przez 6 tygodni spowodowało obniżenie poziomu TBARS i stężenia glukozy, a podwyższenie aktywności katalazy, dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej, S-transferazy glutationu i zredukowanego glutationu [25].

Gongronema latifolium

Działanie antyhiperglikemiczne, na skutek stymulacji enzymów glikolizy – heksokinazy i fosfofruktokinazy oraz dehydrogenazy 6-fosforanu glukozy w wątrobie u szczurów zdrowych i diabetycznych, obok działania antyoksydacyjnego stwierdzono w przypadku ekstraktu etanolowego z liści afrykańskiej rośliny *Gongronema latifolium* (podawanego doustnie w ilości 100 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie przez 14 dni) należącej do rodziny *Asclepiadaceae* i charakteryzującej się wysoką zawartością saponin [30, 31].

Siraitia grosvenori

Ekstrakt stosowanych w ludowej medycynie chińskiej owoców rośliny *Siraitia grosvenori* (*Cucurbitaceae*) charakteryzujących się wysoką zawartością glikozydów triterpenowych podawany spontanicznie diabetycznym szczurom przez 13 tygodni w ilości 0,4% diety spowodował zwiększenie tolerancji glukozy i poziomu insuliny w trzustce, a obniżenie stężenia glukozy w osoczu. Jednocześnie obniżył poziom TBARS w wątrobie i osoczu [28].

Aloe sp.

Rośliny należące do gatunku *Aloe* (*Aloe sp.*, *Liliaceae*) bogate są w polisacharydy, żywice, antrachinonowe glikozydy, glikomannany i β -sitosterol. Po 15 dniach traktowania diabetycznych szczurów wodnym ekstraktem miazgi (500 mg/kg) lub żelu (63 mg/kg) liści *Aloe vera* na podstawie obrazu histologicznego i aktywności aminotransferaz – alaninowej i asparaginianowej w osoczu obserwowano ochronny efekt preparatów przed hepatotoksycznością cukrzycy. Jednocześnie stwierdzono w wątrobie wzrost poziomu zredukowanego glutationu, a obniżenie poziomu glikozylacji i peroksydacji [5].

Brassica oleracea i *Brassica juncea*

Cenne antydiabetyczne i antyoksydacyjne cechy charakteryzują także brokuły (*Brassica oleracea*) i należąca do tej samej rodziny *Brassica juncea* (*Brassicaceae*). Obydwie te rośliny bogate są m.in. w takie związki biologicznie czynne, jak polifenole

i glukozytolany, ulegające przekształceniu do izotiocyjanianów. Doustne podawanie diabetycznym szczurom frakcji butanolowej ekstraktu kwiatu brokułu lub liści *B. juncea* w ilości 100 i 200 mg/kg masy ciała dziennie przez 20 dni spowodowało zmniejszenie stężenia glukozy i glikozylowanych białek w surowicy przy jednoczesnym obniżeniu poziomu TBARS w surowicy oraz mitochondriach wątroby i nerek [6, 18].

Hipoglikemizujący i antyoksydacyjny efekt stwierdzono także w przypadku migdałów, porównując indeks glikemiczny i poziom białkowych grup tiolowych po spożyciu przez zdrowych ochotników posiłków zawierających chleb z migdałami, ryż lub ziemniaki [12].

Podsumowanie

Na podstawie przytoczonych wyników badań można stwierdzić, że konieczne jest uwzględnienie odpowiedniej zawartości antyoksydantów w diecie stosowanej w cukrzycy. Wykazano bowiem, że wiele związków i produktów spożywczych o cechach antyoksydacyjnych ma także właściwości antydiabetyczne, co stwarza możliwości znacznego urozmaicenia diety. Suplementy antyoksydantów powinny być stosowane w cukrzycy z dużą ostrożnością i w niezbyt wysokich dawkach. W celu zapobiegania efektom prooksydacyjnym powinno się stosować kompleksy antyoksydantów. Właściwości antydiabetyczne roślin wykorzystywanych w medycynie ludowej różnych obszarów świata stwarzają możliwości uwzględnienia ich w profilaktyce i terapii cukrzycy typu II.

Praca była prezentowana podczas VIII Konferencji Naukowej nt. „Żywność XXI wieku – Żywność a choroby cywilizacyjne”, Kraków, 21–22 czerwca 2007 r.

Literatura

- [1] Babu P.V., Sabitha K.E., Shyamaladevi C.S.: Therapeutic effect of green tea extract on oxidative stress in aorta and heart of streptozotocin diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.*, 2006, **162**, 114 – 120.
- [2] Brownlee M.: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001, **414**, 813-820.
- [3] Bursell S.E., Clermont A.C., Aiello L.P., Aiello L.M., Schlossman D.K., Feener E.P., Laffel I., King G.I.: High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type I diabetes. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 1245-1251.
- [4] Ceriello A., Bortolotti N., Motz E., Lizzio S., Catone B., Assaloni R., Tonutti L., Taboga C.: Red wine protects diabetic patients from meal-induced oxidative stress and thrombosis activation: a pleasant approach to the prevention of cardiovascular disease in diabetes. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2001, **31**, 322-328.
- [5] Can A., Akev N., Ozsoy N., Bolken S., Arda B.P., Yanardag R., Okyar A.: Effect of *Aloe vera* leaf gel and pulp extracts on the liver in type-II diabetic rat models. *Biol. Pharm. Bull.*, 2004, **27**, 694-698.

- [6] Cho E.J., Lee Y.A., Yoo H.H., Yokozawa T.: Protective effects of broccoli (*Brassica oleracea*) against oxidative damage in vitro and in vivo. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2006, **52**, 437-444.
- [7] DECODE Study Group: Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 61-69.
- [8] Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M.: Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type II diabetes. *Endocrine Rev.*, 2002, **23**, 599-622.
- [9] Feskens E.J.M., Virtanen S.M., Rasanen L., Tuomilehto J., Stengard J., Pekkanen J., Nissinen J., Kromhaut D.: Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance: a 20-year follow up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care*, 1995, **18**, 1104-1112.
- [10] Harmon A., Patel Y.M.: Naringerin inhibits phosphoinositide 3-kinase activity and glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, **305**, 229-234.
- [11] Jarvill-Taylor J.K., Anderson R.A., Graves D.J.: A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *Am. Coll. Nutr.*, 2001, **4**, 327-336.
- [12] Jenkins D.J., Kendall C.W., Josse A.R., Salvatore S., Brighenti F., Augustin L.S., Ellis P.R., Vidgen E., Rao A.V.: Almonds decrease postprandial glycemia, insulinemia, and oxidative damage in healthy individuals. *J. Nutr.*, 2006, **136**, 2987-2992.
- [13] Kamei R.K.M., Kitagawa Y., Hazeki O., Oikawa S.: 2'-Benzyloxychalcone derivatives stimulate glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Life Sci.*, 2003, **73**, 2091-2099.
- [14] Kaneto H., Xu G., Song K.-H., Suzuma K., Bonner-Weir S., Sharma A., Weir G.C.: Activation of the hexosamine pathway leads to deterioration of pancreatic β -cell function by provoking oxidative stress. *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 31099-31104.
- [15] Kaneto H., Matsuoka T., Nakatani Y., Kawamori D., Miyatsuka T., Matsuhisa M., Yamasaki Y.: Oxidative stress, ER stress, and the JNK pathway in type II diabetes. *J. Mol. Med.*, 2005, **83**, 429-439.
- [16] Kesavulu M.M., Giri R., Rao B.K., Apparao Ch.: Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes and Metabolism (Paris)*, 2000, **26**, 387-392.
- [17] Kędziora-Kornatowska K.Z., Luciak M., Błaszczak J., Pawlak W.: Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in erythrocytes of patients with non-insulin dependent diabetes with or without diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, **13**, 2829-2832.
- [18] Kim H.Y., Yokozawa T., Cho E.J., Cheigh H.S., Choi J.S., Hung H.Y.: *In vitro* and *in vivo* antioxidant effects of mustard leaf (*Brassica Juncea*). *Phytother. Res.*, 2003, **17**, 465-471.
- [19] Kowluru R.A., Kanwar M.: Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutr. Metab.*, 2007, www.nutritionandmetabolism.com/content/4/1/8
- [20] Landrault N., Pouchet P., Azay J., Krosniak M., Gasc F., Jenin C., Cros G., Teissedre P.L.: Effect of polyphenols-enriched chardonnay white wine in diabetic rat. *J. Agric. Food Chem.*, 2003, **51**, 311-318.
- [21] Mayer-Davis E.J., Costacou T., King I., Zaccaro D.J., Bell R.A.: Plasma and dietary vitamin E in relation to incidence of type II diabetes: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care*, 2002, **25**, 2172-2177.
- [22] Montonen J., Jarvinen R., Knekt P., Reunanen A.: Dietary antioxidant intake and risk of type II diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 362-366.
- [23] Muruges K., Yeligar V., Dash D.K., Sengupta P., Maiti B.Ch., Maiti T.K.: Antidiabetic, antioxidant and antihyperlipidemic status of *Heliotropium zeylanicum* extract on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 2006, **29**, 2202-2205.
- [24] Neri S., Signorelli S.S., Torrisi B., Pulvirenti D., Mauceri B., Abate G., Ignaccolo L., Bordonaro F., Cilio D., Calvagno S., Leotta C.: Effects of antioxidant supplementation on postprandial oxidative

- stress and endothelial dysfunction: a single blind, 15-day clinical trial in patients with untreated type 2 diabetes, subjects with impaired glucose tolerance, and healthy controls. *Clin. Ther.*, 2005, **27**, 1764-1773.
- [25] Pari L., Latha M.: Protective role of *Scoparia dulcis* plant extract on brain antioxidant status and lipid peroxidation in STZ diabetic male Wistar rats. *BMC Complement. Altern. Med.*, 2004, www.biomedcentral.com/1472-6882/4/16.
- [26] Pinet M., Blay M., Blade M.C., Salvado M.J., Arola L., Ardevol A.: Grape seed-derived procyanidin have an antihyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines. *Endocrinology*, 2004, **145**, 4985-4990.
- [27] Salonen J.T., Nyyssonen K., Tuomainen T.-P., Maenpaa P.H., Korpela H., Kaplan G.A., Lynch J., Helmrich S.P., Salonen R.: Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations: a four year follow up study in men. *BMJ*, 1995, **311**, 1124-1127.
- [28] Suzuki Y.A., Tomoda M., Murata Y., Inui H., Sugiera M., Nakano Y.: Antidiabetic effect of long-term supplementation with *Siraitia grosvenori* on the spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rat. *Br. J. Nutr.*, 2007, **97**, 770-775.
- [29] Tuncay E., Seymen A.A., Tanriverdi E., Yaras N., Tandogan B., Ulusu N.N., Turan B.: Gender related differential effects of omega-3E treatment on diabetes-induced left ventricular dysfunction. *Moll. Cell. Biochem.*, DOI 10.1007/s11010-007-9508-4.
- [30] Ugochukwu N.H., Babady N.N.: Antihyperglycemic effect of aqueous and ethanolic extracts of *Gongronema latifolium* leaves on glucose and glycogen metabolism in livers of normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci*, 2003, **73**, 1925-1938.
- [31] Ugochukwu N.H., Cobourne M.K.: Modification of renal oxidative stress and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats treated with extracts from *Gongronema latifolium* leaves. *Clin. Chim. Acta*, 2003, **336**, 73-81.
- [32] Vessal M., Hemmati M., Vasei M.: Antidiabetic effects of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Comp. Biochem. Physiol. C.*, 2003, **135**, 357-364.
- [33] Waltner-Law M., Wang X.L., Law B.K., Hall R.K., Nawano M., Granner D.K.: Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 34933-34940.
- [34] Winterbone M.S., Sampson M.J., Saha S., Hughes J.C., Hughes D.A.: Pro-oxidant effect of α -tocopherol in patients with type 2 diabetes after an oral glucose tolerance test – a randomized controlled trial. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2007, **22**, 6:8.

ANTIOXIDANTS FOR THE PREVENTION AND THERAPY OF TYPE 2 DIABETES

Summary

Oxidative stress in diabetes is a result of high concentration levels of glucose and fatty acids. It plays a key role in the pathogenesis of diabetes and its complications. Its pathogenic action consists, among other things, in suppressing the synthesis of insulin in pancreatic β -cells, as well as in hampering the insulin signal transmission in target cells. This action contributes to the development of insulin resistance and induces changes in vascular walls, thus, causing diabetic complications.

It was found that some antioxidants had anti-diabetic activity, for example: vitamin E, carotenoids, and various polyphenols. Medical plants used by folk medicine in different world regions have antioxidative features, and, therefore, many of those plants show anti-diabetic activity.

Key words: diabetes, insulin resistance, oxidative stress, antioxidants 