



Rola suplementacji w insulinooporności

Role of supplementation in insulin resistance

Ewa Żmuda^{1, A-D}, Paweł Glibowski^{1, A, E-F}

¹ Katedra Biotechnologii, Mikrobiologii i Żywnienia Człowieka, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Żmuda E, Glibowski P. Rola suplementacji w insulinooporności. Med Og Nauk Zdr. 2023; 29(3): 153–165doi: 10.26444/monz/170821.

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Celem przeglądu było przedstawienie wpływu suplementów diety na poprawę wskaźników laboratoryjnych w insulinooporności. Opisano mechanizm działania takich związków jak antocyjany, kurkumina, berberyna, witamina B12.

Metody przeglądu. Przeprowadzono przegląd literatury na temat suplementacji w insulinooporności, obejmujący prace pełnotekstowe indeksowane w bazie PubMed. Elektroniczne wyszukiwanie literatury przeprowadzono z ograniczeniem do konkretnych lat publikacji (2007–2022), przy użyciu terminów wyszukiwania w postaci następujących słów kluczowych: „insulinooporność”, „cukrzyca”, „berberyna”, „antocyjany”, „kwasy tłuszczowe”, „kurkumina”, „witamina B12”, „Policaptil Gel Retard”. Analizie poddano wszystkie wyszukane artykuły i włączono do przeglądu zarówno prace oryginalne, jak i badania randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo.

Opis stanu wiedzy. Dostępne dane wykazują, że na IR (ang. *insulin resistance* – insulinooporność) wpływa wiele różnych czynników, takich jak czynniki genetyczne, wiek czy też otyłość. Najważniejszym aspektem jest natomiast styl życia. Leczenie insulinooporności polega zatem na zmianie diety oraz zwiększeniu aktywności fizycznej. Niektóre badania udowadniają, że połączenie takiego postępowania z trafnie dobranymi suplementami diety może okazać się bardzo korzystne. Zawarte w nich związki, takie jak antyoksydanty, wykazują działanie przeciwutleniające i przeciwzapalne. Wiele cennych badań potwierdza silne działanie hipolipidemiczne, hipoglikemiczne niektórych roślin oraz takie, których efektem jest uwrażliwienie komórek na insulinę.

Podsumowanie. Obecnie istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających skuteczność stosowania suplementów roślinnych w insulinooporności. W pracy opisano wpływ niektórych składników i roślin na poprawę metabolizmu glukozy i wrażliwości na insulinę.

Słowa kluczowe

cukrzyca, insulinooporność, kurkumina, berberyna, kwasy tłuszczowe LC-PUFA n-3, witamina B12

■ Abstract

Introduction and Objective. The aim of the review was to characterise the effects of dietary supplements on the improvement of laboratory indicators in insulin resistance. The mechanism of action of such compounds as e.g. anthocyanins, curcumin, berberine, vitamin B12 is described.

Review methods. A literature review on supplementation in insulin resistance was conducted, including full-text articles indexed in the PubMed database. An electronic literature search was conducted, restricted to specific years of publication (2007–2022), using search terms in the form of the following key words: ‘insulin resistance’, ‘diabetes’, ‘berberine’, ‘anthocyanins’, ‘fatty acids’, ‘curcumin’, ‘vitamin B12’, and ‘Policaptil Gel Retard’. All retrieved articles were analysed and both original articles and randomised double-blind, placebo-controlled studies were included in the review.

Brief description of the state of knowledge. Available data show that IR (Insulin Resistance) is affected by many different factors, such as genetics, age, or obesity. However, the most important aspect is life style. Therefore, treatment consists of changing the diet and increasing physical activity. Some studies report that a combination of such a procedure with carefully selected dietary supplements may prove highly beneficial. The compounds they contain, such as antioxidants, have a free radical scavenging effect and exhibit anti-inflammatory properties. Many valuable studies confirm an impressive role of certain plants in their hypolipidemic, hypoglycaemic and insulin-sensitising actions.

Summary. Currently, there is an increasing evidence confirming the effectiveness of using plant supplements in insulin resistance. The article describes the mechanism of action of some ingredients and plants to improve glucose metabolism and insulin sensitivity.

Key words

insulin resistance, curcumin, diabetes, fatty acids, vitamin B12, berberine

WPROWADZENIE

Według statystyk Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej z 2019 roku cukrzyca jest poważnym problemem zdrowotnym dotyczącym co piątą osobę powyżej 65. roku życia. Stanowi to ok. 463 mln osób dorosłych w wieku 20–79 lat na całym świecie. Szacuje się, że do 2045 roku liczba ta

Adres do korespondencji: Paweł Glibowski, Katedra Biotechnologii, Mikrobiologii i Żywnienia Człowieka, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. Skromna 8, 21-704 Lublin, Polska
E-mail: pawel.glibowski@up.lublin.pl

Nadesłano: 10.05.2023; zaakceptowano do publikacji: 8.08.2023; publikacja online: 30.08.2023

ma wzrosnąć do 700 mln i odpowiednio tyle osób będzie borykało się z cukrzycą. Co więcej, częstość występowania nadwagi i otyłości, będących główną przyczyną cukrzycy, nadal rośnie. W 2015 roku 1,9 mld dorosłych miało nadwagę i 609 mln – otyłość, co stanowiło 39% światowej populacji [1]. Z badania Global Burden of Diseases (2016) wynika, że T2DM – cukrzyca typu 2 i jej powikłania – odpowiedzialne są za wzrost niepełnosprawności w ciągu ostatnich dziesięciu lat o 22% [2].

Przejście od prawidłowej tolerancji glukozy do T2DM często poprzedza zwiększona insulinooporność (IR) – niezależny predyktor rozwoju T2DM. Wpływa na nią wiele różnych czynników, takich jak czynniki genetyczne, wiek, aktywność fizyczna, otyłość oraz rozkład tkanki tłuszczowej. Jednym z najważniejszych elementów jest dieta, która odgrywa istotną rolę w leczeniu T2DM i zespołu metabolicznego. Skuteczna profilaktyka jest zatem kluczowa, gdyż cukrzyca typu 2 jest chorobą, której można zapobiegać. Obejmuje ona przede wszystkim modyfikację stylu życia w zakresie diety i aktywności fizycznej. Spożywanie odpowiednio skomponowanych posiłków jest bez wątpienia bardzo ważne w przypadku insulinooporności. Niezwykle korzystne okazuje się także połączenie takiego postępowania z przyjmowaniem trafnie dobranych suplementów diety czy też nutraceutyków – produktów bogatych w składniki prozdrowotne. Zawarte w nich związki, np. antyoksydanty czy niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe, wykazują działanie przeciwutleniające i przeciwzapalne. Wiele cennych badań ukazuje imponującą rolę niektórych roślin w działaniu hipoglikemicznym, hipolipidemicznym oraz uwrażliwiającym komórki na insulinę [3].

CEL PRACY

Celem pracy było usystematyzowanie wyników badań dotyczących wpływu niektórych substancji bioaktywnych na poprawę wskaźników laboratoryjnych w insulinooporności. Opisano mechanizm działania takich związków jak: kurkumina, berberyna, antocyjany, kompleks makrocząsteczek oparty na polisacharydach – Policaptil Gel Retard, kwasy tłuszczowe LC-PUFA n-3 oraz witamina B12.

METODY PRZEGLĄDU

Przeprowadzono przegląd literatury na temat suplementacji w insulinooporności, obejmujący prace pełnotekstowe indeksowane w bazie PubMed. Elektroniczne wyszukiwanie literatury przeprowadzono z ograniczeniem do konkretnych lat publikacji (2007–2022), przy użyciu terminów wyszukiwania w postaci następujących słów kluczowych: „insulinooporność”, „cukrzyca”, „berberyna”, „antocyjany”, „kwasy tłuszczowe”, „kurkumina”, „witamina B12”, „Policaptil Gel Retard”. Analizie poddano wszystkie wyszukane artykuły i włączono do przeglądu zarówno prace oryginalne, jak i badania randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo.

OPIS STANU WIEDZY

Przeciwwzapalne właściwości kurkuminy a insulinooporność

Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających skuteczność stosowania medycznych suplementów roślinnych w profilaktyce i leczeniu insulinooporności oraz cukrzycy typu 2. Pierwszą z takich roślin leczniczych, która zyskuje coraz większe zainteresowanie w środowisku naukowym, jest kurkuma (*Curcuma longa*), w której kłączach aktywną substancją jest kurkumina [2].

Kurkuma jest rośliną szeroko rozpowszechnioną w Azji Południowo-Wschodniej, gdzie od czasów starożytnych jest stosowana jako naturalny środek leczniczy w różnych stanach patologicznych. Osobliwymi cechami, które skupiły uwagę naukowców na kurkuminie jako nutraceutyku, są przede wszystkim aktywność antyoksydacyjna i przeciwzapalna oraz bezpieczeństwo jej profilu farmakologicznego [4]. Ze względu na różnorodność właściwości przeciwbakteryjnych, przeciwcukrzycowych, przeciwwirusowych i przeciwnowotworowych kurkumina wykazuje stosowana jest zarówno w zapobieganiu, jak i leczeniu wielu chorób [2].

Działanie kurkuminy polega na jej wpływie na wiele różnych szlaków molekularnych, co wynika z jej szczególnej struktury chemicznej. W kurkumie współistnieją kilka związków, strukturalnie związanych z kurkuminoidami, w tym kurkumina jako główny aktywny i najważniejszy składnik. Głównymi kurkuminoidami w komercyjnych ekstraktach z kurkumy są kurkumina ($\approx 75\%$), demetoksykurkumina ($\approx 20\%$) i bisdemetoksykurkumina ($\approx 5\%$) [5].

Wpływ kurkuminy na kontrolę glikemii i metabolizm lipidów jest złożony i wieloraki. Udowodniono, że kurkumina stymuluje insulinopochodny wychwyt glukozy poprzez szlak fosfatydyloinozytolu 3-kinazy (PI3K)/Akt. Indukuje to proces upregulacji i prowadzi do translokacji transportera glukozy GLUT4 do błony adipocytu i mięśni szkieletowych, prowadząc do zwiększenia wychwyty glukozy [6]. Odkryto, że kurkumina pobudza ponadto kinazę białkową aktywowaną monofosforanem adenozyminy AMPK, która także przyczynia się do zwiększenia translokacji GLUT4 i wychwyty glukozy w adipocytach. Co więcej, działa hamująco na fosfatazę glukozy-6 i karboksylazę fosfolipirogronianową, tłumiąc tym samym proces glukoneogenezy w hepatocycie [7]. Kim i wsp. (2010) w swej publikacji dowiedli, że kurkumina zwiększała wychwyt glukozy w miotubach L6 myszy poprzez indukcję fosforylacji kinazy białkowej AMPK (ang. *5'AMP-activated protein kinase*) aktywowanej AMP (adenozyno-5'-monofosforan – ang. *adenosine monophosphate*) w mięśniach szkieletowych. Poza tym wykazano, że kurkumina zwiększyła aktywację szlaków sygnałowych (MEK)3/6-p38 i kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (ang. *mitogen-activated protein kinase* – MAPK) w dół kaskady AMPK, indukując tym samym komórkowy pobór glukozy. Co więcej, podanie kurkuminy myszom zwiększyło fosforylację AMPK w mięśniach szkieletowych. Wykazano zatem, że korzystne działanie kurkuminy można wyjaśnić jej zdolnością do aktywacji szczyłek AMPK-p38 MAPK w mięśniach szkieletowych [8].

Dowodzono, iż kurkumina w połączeniu z insuliną hamuje zarówno wątrobową glikogenezę, jak i glukoneogenezę, co wiąże się z właściwościami spowalniającymi wątrobową produkcję glukozy [9]. Zaproponowano również, że spożywanie kurkuminy w trakcie leczenia insuliną prowadzi

do wzajemnej synergicznej aktywacji zarówno szlaków AMPK/ACC (ang. *5'AMP-activated protein kinase/acetyl-CoA carboxylase*), jak i PI3-kinazy/Akt [10]. W innym badaniu wykazano, że izolowane leczenie z użyciem kurkuminy (90 mg/kg masy ciała) oraz insuliny (1 U/dzień vs 4 U/dzień) zredukowało stężenie glukozy we krwi, poprawiło poziom antyoksydantów wątrobowych oraz profil lipidowy. Najlepsze wyniki uzyskano w przypadku leczenia szczurów z cukrzycą insuliną w dawce 4-U/dzień. Jednakże poziomy glikemii u tych szczurów były niższe niż u szczurów normalnych, co wskazywało na ryzyko hipoglikemii. Izolowane zabiegi z użyciem kurkuminy oraz insuliny w zmniejszonej dawce (1 U/dzień) doprowadziły do poprawy glikemii i profilu lipidowego oraz stanu wątroby i nerek poprzez zwiększenie aktywności antyoksydantów wątrobowych (dysmutazy nadadtlenkowej, peroksydazy glutationowej, katalazy) [11].

Kurkumina, aktywując w wątrobie transporter glukozy 2 i glukokinazę (enzym katalizujący reakcję fosforylowania glukozy do glukozy-6-fosforanu), zwiększa transkrypcję receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów (PPAR- γ), przyczyniając się tym samym do znacznej poprawy homeostazy glukozy. Wykazano, że indukcja aktywności PPAR- γ znacznie poprawia insulinowrażliwość, a tym samym zmniejsza stężenie glukozy w osoczu na czczo oraz wskaźnik homeostatyczny oceny insulinooporności (ang. *homeostatic model assessment of insulin resistance* – HOMA-IR). PPAR- γ określane jest jako niezbędny mediator do utrzymania wrażliwości na insulinę w organizmie [12]. Podobny mechanizm działania kurkuminy przytoczyli w swej publikacji Jamilian i wsp. (2020). Zaobserwowano, że przyjmowanie kurkuminy przez 12 tygodni przyczyniło się do zainicjowania procesu upregulacji PPAR- γ [13]. W odniesieniu do metabolizmu lipidów kurkumina aktywowała także upregulację receptorów lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) oraz hamowała syntezę cholesterolu i triglicerydów w hepatocycie. Promowała ponadto katabolizm cholesterolu i wydalanie kwasów żółciowych z kałem [14]. Mechanizm ten potwierdzi również w swej publikacji Heshmati i wsp. (2020). Udowodniono, że wpływ kurkuminy na regulację ekspresji genu koaktywatora 1 alfa receptora aktywowanego proliferatorami peroksyosomów (PGC-1 α – PPAR- γ koaktywator 1 α) zwiększa aktywność peroksydazy glutationowej, redukując tym samym stres oksydacyjny [15].

W wielu innych publikacjach zaprezentowano korelację pomiędzy stanem zapalnym, stresem oksydacyjnym a patogenezą insulinooporności, cukrzycy typu 2 (T2DM) i ich powikłań. Działanie ochronne przed uszkodzeniami oksydacyjnymi przypisano właśnie kurkuminie. Wykazano, iż zmniejsza ona peroksydację lipidów poprzez normalizację poziomu enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza nadadtlenkowa, katalaza i peroksydaza glutationowa. Podawanie tetrahydrokurkuminy szczurom z cukrzycą indukowaną streptozotocyną (STZ) w dawce 80 mg/kg masy ciała przez okres 45 dni zmniejszyło stężenie glukozy we krwi na czczo o 55% oraz zwiększyło obronę antyoksydacyjną. W innych badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie kurkuminy zmniejszyło liczbę czynników prozapalnych w surowicy, takich jak interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α), białko chemotaktyczne monocytów 1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1), i tłumilo szlak sygnalizacyjny czynnika jądrowego kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), chroniąc tym samym przed stanem zapalnym. Również

badania *in vivo* wykazały korzystny wpływ kurkuminy na tkankę tłuszczową poprzez hamowanie kilku mediatorów prozapalnych, takich jak MCP-1, interleukina 1 (IL-1 β), TNF α , interleukina 6 (IL-6) i cyklooksygenaza 2 (COX2). Ponadto podawanie kurkuminy w dawce 50 lub 100 mg/kg masy ciała szczurom z cukrzycą indukowaną STZ zmniejszyło hiperglikemię i stan zapalny naczyń krwionośnych poprzez hamowanie MCP-1, IL-6, hemoglobiny glikowanej (HbA1c), TNF- α i peroksydacji lipidów [2].

Właściwości przeciwzapalne kurkuminy mogą odgrywać również rolę w metabolizmie glukozy i lipidów oraz łagodzić hiperandrogenizm. U pacjentek, u których zdiagnozowano zespół policystycznych jajników (PCOS), wykryto znaczne podwyższone stężenie cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α) [16]. TNF- α , stymulując fosforylację seryny substratu 1 receptora insulinowego, indukował insulinooporność, natomiast fosforylacja seryny cytochromu P450c17 zwiększała produkcję androgenów. Kurkumina, inicjując proces downregulacji TNF- α i innych cytokin prozapalnych poprzez hamowanie szlaku sygnałowego phosphoinositide 3 kinase/Akt/mechanistic target of rapamycin (mTOR PI3K/Akt/mTOR – PI3K), przyczyniła się do degradacji jądrowego czynnika NF- κ B i redukcji stanu zapalnego. Z przytoczonych badań można zatem wnioskować, że kurkumina poprzez obniżenie poziomu TNF- α i IL-6 w osoczu powoduje poprawę wrażliwości na insulinę i zmniejszenie insulinooporności, także tej indukowanej otyłością [14].

Istnieją inne badania, w których wykazano znaczący wpływ kurkuminy na poprawę wskaźników biochemicznych u pacjentek z insulinoopornością współistniejącą z PCOS. Dokonano oceny wpływu kurkuminy na parametry zarówno profilu glikemicznego, jak i lipidowego u pacjentek z PCOS. W tym celu przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne, którym objęto 60 kobiet w wieku 18–40 lat. Badane zostały losowo przydzielone do jednej z dwóch grup: pierwsza przyjmowała 500 mg/dzień kurkuminy (n=30), zaś druga – placebo (n=30) przez 12 tygodni. Kontrola glikemii i stężenie lipidów w surowicy zostały zmierzone na początku i po 12-tygodniowej interwencji. Kurkumina, w porównaniu z placebo, znacząco zmniejszyła stężenie glukozy na czczo (β -2,63 mg/dl; 95% CI, -4,21, -1,05; $p=0,002$), insuliny w surowicy (β -1,16 μ IU/mL; 95% CI, -2,12, -0,19; $p=0,02$), a także obniżyła insulinooporność (β -0,26; 95% CI, -0,48, -0,03; $p=0,02$), oraz znacząco zwiększyła wrażliwość na insulinę (β 0,006; 95% CI, 0,001, 0,01; $p=0,02$). Ponadto przyjmowanie kurkuminy wiązało się z istotnym obniżeniem poziomu cholesterolu całkowitego (β -15,86 mg/dl; 95% CI, -24,48, -7,24; $p=0,001$), cholesterolu LDL (β -16,09 mg/dl; 95% CI, -25,11, -7,06; $p=0,001$) i stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL (β -0,62; 95% CI, -0,93, -0,30; $p < 0,001$). Spowodowało ponadto znaczący wzrost poziomu cholesterolu HDL (β 2,14 mg/dL; 95% CI, 0,36, 3,92; $p=0,01$) w porównaniu z placebo. Dodatkowo podawanie kurkuminy zwiększyło ekspresję genów receptora proliferatorów peroksyosomowych gamma (PPAR- γ) ($p=0,03$) i receptora lipoprotein o niskiej gęstości (LDLR) ($p < 0,001$) w porównaniu z placebo [13]. Ponadto dowiedziono, iż kurkumina posiada potencjał zwiększający ekspresję czynnika genetycznego prowadzącego do spadku funkcji receptora androgenowego (ang. *silent information regulator 1* – SIRT1) oraz ekspresję koaktywatora 1-alfa receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów

(ang. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1-alpha* – PGC-1 α) [15]. Powyższe mechanizmy działania kurkuminy przyczyniły się do zmniejszenia stresu oksydacyjnego u pacjentek z PCOS.

Przedstawiono również badanie, którego celem było określenie wpływu terapii nanokurkumina na stężenie glukozy w osoczu na czczo, profil lipidowy, insulinę, HOMA-IR i inne wskaźniki zespołu metabolicznego (ang. *metabolic syndrome* – MS) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. *sclerosis multiplex* – SM). Zaakcentowano także wpływ suplementacji kurkuminy na stężenie afaminy we krwi. Afamina jest glikoproteiną, która wiąże witaminę E (α -tokoferol) w ludzkim osoczu i jest wydzielana głównie z wątroby, nerek, jąder i jajników. Wykazano korelację pomiędzy stężeniem afaminy we krwi a chorobami, takimi jak otyłość, zespół policystycznych jajników, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia. Potwierdzono także jej rolę jako markera dla niektórych typów nowotworów, w tym raka jajnika, gdzie jest prawdopodobnie zaangażowana w regulację metabolizmu ścieżek sygnalizacyjnych [17].

W celu wykazania wpływu kurkuminy na istotne wskaźniki laboratoryjne przeprowadzono badanie, w którym wzięło udział 30 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (15 mężczyzn i 15 kobiet). Podawano im 80 mg/dobę nanokurkuminy przez dwa miesiące. Próbkę krwi na czczo pobrano od uczestników na początku i 60 dni po rozpoczęciu interwencji w celu pomiaru biomarkerów. Stwierdzono, że terapia nanokurkumina przez dwa miesiące wykazała korzystny wpływ na stężenie insuliny, poprawiła wrażliwość na insulinę, zmniejszyła poziom glukozy w osoczu na czczo i HOMA-IR. Ponadto wykazano, że podawanie nanokurkuminy może znacznie obniżyć poziom afaminy w surowicy pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Porównanie przed i po leczeniu nanokurkumina potwierdziło znaczący spadek stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) ($p=0,017$), insuliny, homeostatycznej oceny insulinooporności (HOMA-IR) ($p=0,006$) i afaminy ($p=0,047$). Ponadto różnica między poziomami insuliny przed i po interwencji była również istotna statystycznie ($p=0,017$) [18].

W dostępnej literaturze zwrócono także uwagę na przewagę nanokurkuminy nad jej innymi formami w zakresie stabilności i biodostępności. Udowodniono, że podstawowe formy kurkuminy nie są łatwo rozpuszczalne w wodzie, są dość szybko metabolizowane, słabo wchłaniane w jelicie, a z powodu eliminacji ogólnoustrojowej ich poziom w osoczu pozostaje niski. Przedstawiono badania, które potwierdziły, że nanokapsułkowane kurkuminoide wykazują lepszą biodostępność, gdyż charakteryzują się zwiększoną szybkością wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Wykazano, że rozpuszczalność nanokurkuminy w wodzie jest znacznie wyższa w porównaniu z innymi jej formami. Doniesiono również, że po doustnym podaniu kapsułkowanej nanokurkuminy w czasie krótszym niż 15 min jest ona dyfundowana z żołądka do jelita cienkiego, co czyni ten produkt bardziej biodostępnym niż jego odpowiedniki [19, 20].

Z przedstawionych w tab. 1 badań wnioskuje się, iż ze względu na właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne kurkumina jest jednym z bardziej obiecujących potencjalnych środków terapeutycznych w procesie łagodzenia insulinooporności oraz leczenia cukrzycy typu 2.

Kurkumina wykazuje właściwości pobudzające AMPK (kinazę białkową aktywowaną monofosforanem adenozyne), co prowadzi do zwiększenia translokacji GLUT4 i wychwytu

glukozy w adipocytach. Ponadto aktywując w wątrobie transporter glukozy 2 i podwyższając aktywność glukokinazy, podnosi poziom glukozy-6-fosforanu oraz zwiększa transkrypcję PPAR- γ , przyczyniając się do znacznej poprawy homeostazy glukozy. Indukcja aktywności PPAR- γ wpływa na poprawę insulinooporności, obniża stężenie glukozy w osoczu na czczo oraz wskaźnik HOMA-IR. Co więcej, zwiększa aktywność peroksydazy glutationowej, redukując tym samym stres oksydacyjny. Wpływ kurkuminy na aktywację obrony antyoksydacyjnej wykazano w wielu przytoczonych badaniach. Omawiany polifenol przyczynia się do zmniejszenia peroksydacji lipidów poprzez normalizację poziomu enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza i peroksydaza glutationowa. Wykazuje również zdolność regulacji transferazy glutationowej, indukując wzrost poziomu zredukowanego glutationu oraz proces usuwania wolnych rodników. Właściwości przeciwzapalne kurkuminy wynikają m.in. z jej wpływu na wiele różnych szlaków sygnalizacyjnych biorących udział w tworzeniu stanu zapalnego. Kurkumina hamuje szlak sygnałowy PI3K/Akt/mTOR, co przyczynia się do degradacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, odpowiedzialnego za regulację ekspresji genów, których produktami są prozapalne cytokiny. Ponadto Panaro i wsp. (2020) w swej publikacji dowiedli, że kurkumina wpływa również na szlak związany z receptorem TLR-4 (ang. *toll-like receptor-4*). Receptor TLR-4 zlokalizowany jest na powierzchni komórek odpornościowych i pełni kluczową rolę we wrodzonej i nabytej odporności na skutek generowania dużej liczby prozapalnych cytokin poprzez MyD88-zależną i MyD88-niezależną ścieżkę. Kurkumina wykazuje właściwości inhibujące aktywację TLR-4 oraz dalszego szlaku, prowadząc do redukcji odpowiedzi zapalnej [27]. Lachowicz i wsp. w swej publikacji (2020) potwierdzili, że podawanie kurkuminy wywiera hamujący wpływ na wydzielanie takich cytokin prozapalnych jak: TNF- α , MCP-1, interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6) oraz interleukina 8 (IL-8). Ponadto przyczynia się do spadku syntezy cyklooksygenazy-2 (COX-2), która pełni kluczową rolę podczas produkcji prostaglandyn oraz lipooksygenazy (5-LOX) [28].

Podsumowując, za sprawą redukcji poziomu powyższych cytokin prozapalnych kurkumina powoduje poprawę wrażliwości na insulinę, zmniejszając tym samym insulinooporność, redukuje hiperglikemię i stan zapalny naczyń krwionośnych, poprawia funkcję komórek β trzustki oraz wskaźniki laboratoryjne, takie jak np. HOMA-IR, HbA1c, profil lipidowy. Wielu badaczy sugeruje, że dzięki takiemu mechanizmowi działania związek ten może również hamować progresję cukrzycy typu 2.

Zastosowanie berberyny w regulacji gospodarki węglowodanowej

Kolejną substancją o potwierdzonej skuteczności w regulacji gospodarki węglowodanowej jest berberyna. W wielu badaniach na zwierzętach, jak też w badaniach klinicznych udokumentowano jej działanie hipoglikemiczne, hipolipidemiczne, hepatoprotekcyjne oraz przeciwzapalne.

Berberyna (BBR) – czwartorzędowy alkaloid benzylochinolinowy – już od ponad 3 tys. lat jest stosowana w tradycyjnej medycynie chińskiej oraz indyjskiej. Występuje w wielu powszechnie stosowanych roślinach leczniczych, takich jak *Coptis chinensis Franch* – cynowód/złotnica, *Berberis vulgaris L.* – berberys pospolity/kwaśnica pospolita i *Berberis aristata DC* – berberys indyjski [29]. Jest szeroko

Tabela 1. Suplementacja kurkuminoidami i istotne wyniki

Badanie	Kraj	Wielkość próby	Interwencja	Istotne wyniki	Czas trwania
Panahi i wsp. 2018 [21] Randomizowane, podwójnie zaślepi- one, kontrolowane placebo badanie	IRAN	GRUPA BADANA: n = 50 GRUPA KONTROLNA: n = 50 100 pacjentów z T2DM	GRUPA BADANA: kurkuminoidy (kompleks [®] C3) 500 mg + 5 mg piperyny GRUPA KONTROLNA: placebo + piperyna 10 mg	BMI, TG, TC, LDL-C, HDL-C, HOMA-IR, ↓ HbA1c, ↓ stężenie glukozy we krwi na czczo, insulina na czczo, ↓ C-peptyd, ↓ ALAT (<i>alanine aminotransferase</i>), ↓ ASPAT (<i>aspartate aminotransferase</i>)	12 tygodni
Asadi i wsp. 2020 [22]	IRAN	GRUPA BADANA: 40 GRUPA KONTROLNA: 40	GRUPA BADANA: nanokurkumina 80 mg bez zmian w stosunku do poprzednich leków hipoglikemicznych GRUPA KONTROLNA: placebo bez zmian w stosunku do poprzednich leków hipoglikemizujących pacjentów	GRUPA BADANA: ↓ HbA1c, ↓ stężenie glukozy we krwi na czczo	8 tygodni
Thota, Acharya, Garg 2019 [23]	Australia	64 pacjentów GRUPA BADANA: n = 15 (kurkumina) n = 16 (kurkumina + LCn- -3PUFA) GRUPA KONTROLNA: n = 16 (placebo) n = 17 (placebo + LCn- -3PUFA)	GRUPA BADANA: Kurkumina 1000 mg (2 x 500 mg) GRUPA KONTROLNA: placebo (2000 mg oleju kukurydzianego)	GRUPA BADANA: ↑ Wrażliwość na insulinę, ↓ TC, LDL-C, TG Brak zmian w: HbA1c stężenie glukozy we krwi na czczo	12 tygodni
Adibian i wsp. 2019 [24]	IRAN	GRUPA BADANA: 21 GRUPA KONTROLNA: 23	GRUPA BADANA: kurkumina 1500 mg bez zmian w sto- sunku do poprzednich leków pacjentów GRUPA KONTROLNA placebo (mąka ryżowa) 1332 mg bez zmian w stosunku do poprzednich leków pacjentów	GRUPA BADANA: ↓ BMI, ↓ TG, ↓ białko CRP TC, LDL-C, HDL-C, ↓ stężenie glukozy we krwi na czczo, insulina na czczo, ↑ adiponektyna	10 tygodni
Panahi i wsp. 2018 Randomizowane, podwójnie zaślepi- one, kontrolowane placebo badanie [25]	IRAN	GRUPA BADANA: 50 GRUPA KONTROLNA: 50	GRUPA BADANA: kurkuminoidy: 1000 mg/d plus 10 mg piperyny/d; 12 tyg. GRUPA KONTROLNA: placebo	GRUPA BADANA: ↓ leptyna, ↓ TNF-α, ↓ stosunek leptyny do adiponektyny, ↑ adiponektyna	12 tygodni
Pourhabibi-Zarandi i wsp. 2022 [26] Randomizowane, podwójnie zaślepi- one, kontrolowane placebo badanie		48 kobiet z RZS	GRUPA BADANA: kurkumina (500 mg raz na dobę) GRUPA KONTROLNA: placebo	GRUPA BADANA: ↓ HOMA-IR, ↓ szybkość sedimentacji erytrocytów, ↓ białko C-reaktywne, ↓ trójglicerydy w surowicy, ↓ masa ciała i obwód talii GRUPA KONTROLNA: ↑ HOMA-IR i ↑ trójglicerydy	8 tygodni
Heshmati wsp. 2020 [15] Randomizowane, podwójnie zaślepi- one, kontrolowane placebo badanie	IRAN	67 pacjentek, w tym 34 pacjentki w grupie inter- wencyjnej i 33 pacjentki w grupie placebo	GRUPA BADANA: kurkumina (500 mg trzy razy na dobę); łącznie 1500 mg dziennie GRUPA KONTROLNA: placebo – malto- dekstryna	Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami na poziomie wyjściowym w zakresie FPG, FI, HOMA-IR, QUICKI, FSH, LH, DHEA, Estradiolu, mFG, BMI i WC. Pod koniec badania średnie poziomy FPG obniżyły się w grupie interwencyjnej i były istotnie niższe w grupie interwencyjnej w porównaniu z grupą placebo (różnica między grupą interwencyjną a placebo: -4,11 mg/dl; p (skorygowane) = 0,048)	12 tygodni

rozpowszechniona w korzeniu, kłączu, łodydze lub korze łodygi takich roślin jak *Berberis kansuensis* C.K. Schneid. (*Berberidaceae*), *Coptis chinensis* Franch (*Ranunculaceae*), *Coscinium fenestratum* (Goetgh.) Colebr. (*Menispermaceae*) – roślin w rodziny mięsziężnikowatych, *Argemone mexicana* L. (*Papaveraceae*) – argemon meksykański (roślina z rodziny makowatych) i *Phellodendron amurense* Rupr. (*Rutaceae*) – korkowiec amurski (gatunek drzewa z rodziny rutowatych). Rodzaj *Berberis* jest najbardziej rozpowszechnionym naturalnym źródłem BBR. Zawartość BBR w tych roślinach

leczniczych waha się znacznie – od 0,05 do 96,10 mg/g. Najwyższe stężenie BBR jest w *C. chinensis*, a następnie *Coptis teeta* i *Berberis asiatica* [30].

Efekty terapeutyczne BBR polegają na regulacji różnych aspektów metabolicznych i patofizjologicznych. Wykazano przede wszystkim jej działanie łagodzące insulinooporność i poprawiające insulinowrażliwość, promujące wydzielanie insuliny i wychwyt glukozy, hamujące glukoneogenezę i lipogenezę, łagodzące zwłóknienie tkanki tłuszczowej oraz zmniejszające stłuszczenie wątroby. Ponadto udowodniono,

że berberyna przyczynia się do łagodzenia stanu zapalnego oraz regulacji mikrobioty jelitowej. W ostatnich latach zyskała ona powszechne zainteresowanie ze względu na swój potencjał w leczeniu chorób metabolicznych [30].

Potwierdzono, że BBR może zmniejszać insulinooporność poprzez zależne od kinazy białkowej C (ang. *protein kinase C* – PKC) zwiększenie ekspresji receptora insulinowego (ang. *insulin receptor* – Ins-R). W badaniu na szczurach z T2DM wykazano zwiększoną aktywność InsR mRNA i PKC w wątrobie, a tym samym zwiększoną wrażliwość na insulinę. Ponadto dowiedziono, że podawanie BBR przez 5 tygodni zwiększyło wrażliwość na insulinę u otyłych szczurów i zmniejszyło wskaźnik oceny insulinooporności w modelu homeostatycznym (HOMA-IR) o 48% [31].

Istniejące dane wskazują, że przewlekły stan zapalny odgrywa potencjalną rolę w patogenezie insulinooporności oraz T2DM. Czynniki prozapalne biorącymi udział w ich rozwoju są m.in. czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), interleukina-6 (IL-6), interleukina-1 (IL-1) oraz reaktywne formy tlenu [30]. Z tego względu hamowanie stanu zapalnego jest działaniem korzystnym pod kątem poprawy insulinooporności i uniknięcia T2DM. W wielu badaniach udowodniono, że BBR wykazuje aktywność przeciwzapalną *in vitro* i *in vivo*. U myszy i szczurów z cukrzycą leczenie BBR znacznie zmniejszyło ekspresję mediatorów prozapalnych i białek ostrej fazy, w tym IL-6, IL-1 β , TNF- α , białka chemoaktywnego monocytów-1 (MCP-1), białka C-reaktywnego (CRP), indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS), czynnika jądrowego- κ B (NF- κ B), cyklooksygenazy-2 (COX-2), receptora chemokiny (motyw C-C) 2 (CCR2) i metaloproteazy macierzy 9 (MMP-9) [32, 33].

Ponadto dowiedziono, iż BBR hamuje stan zapalny za sprawą innych mechanizmów. Potwierdzono, że BBR może tłumić odpowiedź zapalną wywołaną lipopolisacharydem (LPS) w makrofagach poprzez szlak sygnałowy Toll-like receptor 4/mieloidalny czynnik różnicowania 88/czynnik jądrowy- κ B (TLR4/MyD88/NF κ B) [34]. Samice myszy Kunming o wadze od 30 do 40 g zostały użyte do ekstrakcji pierwotnych makrofagów otrzewnowych. Wykazano, że przeciwzapalne działanie berberyny w makrofagach stymulowanych LPS i u myszy poddanych działaniu endotoksyny jest związane z aktywacją szlaku AMPK i czynnika jądrowego związanego z erytroidami-2 (Nrf2). Indukowana przez berberynę aktywacja Nrf2 jest zależna od aktywności AMPK [35]. W badaniach *in vitro* i *in vivo* potwierdzono, że BBR zmniejsza insulinooporność poprzez zwiększenie aktywności kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) w adipocytach 3T3-L1 i miotubach L6, indukuje aktywność transportera glukozy typu 4 (GLUT4) w komórkach L6 oraz zmniejsza akumulację lipidów w adipocytach 3T3-L1. W przeciwzapalną aktywność BBR jest również zaangażowany szlak MAPK (ang. *mitogen-activated protein kinases*). Udowodniono, że BBR wykazuje działanie przeciwzapalne w makrofagach poprzez tłumienie fosforylacji MAPK, w tym p38, kinazy regulowanej sygnałem pozakomórkowym (ang. *extracellular-signal regulated kinase* – ERK) i kinazy c-Jun N-terminalnej (JNK), co jest zależne od aktywacji AMPK. Wykazano, że BBR może hamować wiązanie białka aktywatora 1 (AP-1), a tym samym zmniejszać produkcję cytokin prozapalnych, takich jak COX-2 [30]. Podobne wnioski zamieścili w swej publikacji Jiang i wsp. (2015). Wykazano, iż berberyna poprawiała indukowane przez LPS uszkodzenie komórek β poprzez zależny od LPS4 szlak sygnałowy JNK/NF- κ B [36].

Kolejny mechanizm działania berberyny związany z modulacją szlaków sygnałowych IKK/NF- κ B, JNK i IRS-1/AKT w wątrobie został przedstawiony na przykładzie badania na szczurach z cukrzycą ciążową (ang. *gestational diabetes mellitus* – GDM). GDM wywołano u szczurów Sprague-Dawley, stosując dietę wysokotłuszczową przed i w trakcie ciąży. Berberyna (100 mg/kg/dzień) była podawana od 7. do 20. dnia ciąży. Oznaczano insulinooporność (IR), tolerancję glukozy, masę ciała matki, płodu i łożyska. Pod koniec ciąży przeprowadzono analizę histopatologiczną wątroby oraz analizę białka C-reaktywnego (CRP), czynnika martwicy nowotworów- α (TNF- α), inhibitora kinazy kappa β (IKK β), jądrowego czynnika kappa-B (NF- κ B), kinazy c-Jun N-końcowej (JNK), substratu receptora insulinowego-1 (IRS-1) oraz kinazy białkowej B (AKT). Wykazano, że podawanie berberyny szczurom z GDM wyraźnie zmniejszyło IR, liczbę martwych płodów, przyrost masy ciała matki oraz masę płodu i łożyska. Ponadto berberyna obniżyła poziom CRP i TNF- α , ekspresję IKK β , translokację jądrową NF- κ B P65 oraz zmieniła fosforylację JNK, IRS-1 i AKT w wątrobie szczurów z GDM [37].

W łagodzeniu insulinooporności oraz leczeniu T2DM ważną rolę odgrywa proces hamowania glukoneogenezy wątrobowej. Karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa (PEPCK) i glukoza-6-fosfataza (G6Pase) są kluczowymi enzymami w szlaku glukoneogenezy [30]. Udowodniono, że BBR może hamować glukoneogenezę poprzez regulację szlaku sygnałowego LKB1-AMPK-TORC2. W badaniu na szczurach z cukrzycą wywołaną streptozotocyną (STZ) wykazano, że berberyna zahamowała ekspresję PEPCK i G6Pase poprzez regulację ekspresji białek kinazy wątrobowej B1 (LKB1) i AMPK oraz inhibicję translokacji koaktywatora transkrypcji 2 (TORC2) regulowanego przez białko CREB wiążące element odpowiedzi na cAMP (cykliczny adenozy-3',5'-monofosforan – ang. *3',5'-cyclic adenosine monophosphate*) (ang. *cAMP response element-binding protein*) [36]. Co więcej, odkryto, że BBR może obniżać poziom glukozy we krwi, poprawiać tolerancję glukozy i hamować glukoneogenezę wątrobową poprzez blokowanie szlaku glukagonu u myszy z cukrzycą indukowaną streptozotocyną (STZ) [38].

Gong i wsp. (2021) w swej publikacji ujawnili kolejny mechanizm działania berberyny, polegający na hamowaniu osi LTB4-BLT1. Przeprowadzono badanie, w którym wykorzystano LTB4 do indukcji komórek Raw264.7 i HepG2, a następnie zbadano wpływ berberyny na oś LTB4-BLT1 i związaną z tym progresję stanu zapalnego i insulinooporności. Leukotrien B4-LTB4 jest rodzajem prozapalnego mediatora lipidowego. Wiąże się z wysokim powinowactwem do BLT1, receptora sprzężonego z białkiem G. Po specyficznym związaniu się z BLT1, LTB4 wywiera silny wpływ na promowanie infiltracji leukocytów do różnych tkanek i reguluje produkcję cytokin prozapalnych. Nadmierna ilość LTB4 w połączeniu z receptorem BLT1 może również prowadzić do przewlekłego stanu zapalnego, wywołanego nagromadzeniem produktów przemiany materii, takich jak glukoza, cholesterol i wolne krążące kwasy tłuszczowe, nasilając tym samym oporność na insulinę [39]. Dowiedziono, iż po ekspozycji na LTB4 wewnątrzkomórkowa insulinooporność i stan zapalny wzrosły w komórkach HepG2, a chemotaksja i odpowiedź zapalna zwiększyły się w komórkach RAW264.7. Natomiast suplementacja berberyną częściowo zablokowała te zmiany. Berberyna osłabiła odpowiedź zapalną komórek HepG2 indukowaną przez LTB4. Wnioskuje się, że leczenie

BBR może wchodzić w interakcje z BLT1 i zmieniać szlak sygnałowy LTB4–BLT1. Przyczynia się to do redukcji wewnątrzkomórkowej insulinooporności indukowanej LTB4, jak również do zmniejszenia stanu zapalnego w hepatocytach. Co więcej, powyższy mechanizm działania zakłóca chemotaksję i odpowiedź zapalną makrofagów indukowaną przez LTB4 [40].

Liczne badania potwierdzają wpływ berberyny na zwiększanie wrażliwości na insulinę i poprawę jej wydzielania. W badaniach *in vitro* wykazano, że BBR promowała wydzielanie insuliny stymulowane glukozą (GSIS). BBR może zwiększać GSIS częściowo z powodu wzrostu ekspresji wątrobowego czynnika jądrowego 4 alfa (HNF-4 α – ang. *hepatic nuclear factor 4 α*) czy też aktywności glukokinazy. Dowiedziono także, iż BBR wywierała efekt insulinotropowy oraz zwiększała proliferację i przeżywalność komórek Min6 poprzez nasilenie kaskady sygnałowej insuliny/insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 indukowanej przez substrat receptora insulinowego 2 (IRS2). W badaniu *in vivo* u szczurów z cukrzycą potwierdzono również, że BBR wywierała pozytywny wpływ na zwiększenie wydzielania insuliny trzustkowej, liczby komórek β , powierzchni wysp trzustkowych i stosunku trzustki do masy ciała. W badaniu na szczurach z cukrzycą wywołaną streptozotocyną wykazano rolę berberyny w zwiększaniu poziomu GLP-1 w osoczu. Glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1 – ang. *glucagon-like peptide-1*) jest jelitowym hormonem wydzielanym z komórek L jelita. Wzrost tego hormonu prowadzi do promocji wydzielania insuliny, hamuje uwalnianie glukagonu i opróżnianie żołądka oraz stymuluje proliferację komórek β trzustki [30].

Wykazano, iż łączne stosowanie berberyny oraz innych związków zwanych polisacharydami, pochodzących z trąganki błoniastego (*Astragalus membranaceus* – AP), może wywołać wzmocniony efekt terapeutyczny w kierunku łagodzenia insulinooporności. Wpływ kompleksu AP-BBR na insulinooporność został zaakcentowany w badaniu przeprowadzonym na modelu komórkowym IR-HepG2 (ang. *human embryonic liver tumor cells*). Zmierzone wówczas zawartość glukozy w supernatancie komórek HepG2 traktowanych insuliną przez 24, 36, 48 i 72 godziny). Wyniki potwierdziły łagodzące działanie kompleksu na insulinooporność w powyższych komórkach. Ponadto odkryto, że nastąpiła w nich redukcja podwyższonego poziomu wolnych rodników tlenowych po suplementacji AP-BBR. Leczenie nie wykazało natomiast istotnego wpływu na apoptozę komórek HepG2. W eksperymencie dowiedziono także, że stosowanie kompleksu AP-BBR indukowało obniżenie wewnątrzkomórkowego stężenia H₂O₂ (nadtlenku wodoru) w komórkach IR-HepG2 [41].

Coraz więcej badań wykazuje związek pomiędzy dysbiozą jelit a cukrzycą, sugerując mikrobiotę jelitową jako potencjalny cel farmakologiczny. Mikrobiota jelitowa bierze udział w etiologii chorób metabolicznych, w tym T2DM i otyłości. Jej regulacja może być zatem strategią leczenia tych chorób, a berberyna jest jedną z substancji o udokumentowanym korzystnym działaniu w celu przywrócenia eubiozy jelit [30]. Potwierdzono, że fumaran BBR wykazał efekt hipoglikemiczny dzięki regulacji mikrobioty jelitowej i metabolizmu szczurów z cukrzycą indukowaną STZ. Przyczynił się do znacznego zwiększenia liczby *Bacteroidetes*, *Prevotellaceae*, *Clostridia*, *Lactobacillales* i *Alloprevotella* oraz zmniejszył liczbę *Bacteroidales*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* i *Desulfovibrio* [42]. W innym badaniu udowodniono, że

berberyna obniżyła poziom glukozy we krwi, wyregulowała skład mikrobiomu jelitowego, zmniejszyła stan zapalny jelit i naprawiła strukturę bariery jelitowej u myszy db/db (myszy db/db są wykorzystywane do modelowania cukrzycy typu 2 i otyłości; cechuje je m.in. przewlekła hiperglikemia, zanik komórek β trzustki, otyłość, występuje u nich polifagia, polidypsja i poliuria). Berberyna zwiększyła populację bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) (np. *Butyricimonas*, *Coprococcus*, *Ruminococcus*), liczbę *Lactobacillus* oraz *Akkermansia*, zmniejszyła natomiast liczbę patogenów oportunistycznych (np. *Prevotella*, *Proteus*) [43]. Ponadto stwierdzono, że berberyna złagodziła insulinooporność poprzez promowanie katabolizmu aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) i zmniejszenie względnej liczebności bakterii produkujących BCAA, takich jak *Clostridiaceae*, *Streptococcus* i *Prevotella* [44]. W innym randomizowanym badaniu jego autorzy Yao i wsp. (2020) przedstawili wpływ berberyny na modulację mikrobioty jelitowej i metabolitów jelitowych u szczurów z cukrzycą typu 2. W tym celu zaimplementowano sekwencjonowanie genu 16S rRNA na platformie MiSeq, aby przeanalizować zmiany w mikrobiocie jelitowej po doustnym podaniu BBR. Ponadto przeprowadzono analizę metabolomiczną zawartości jelita grubego opartą na UHPLC-QTOF/MS, aby ujawnić zmiany w metabolitach jelitowych. Analiza metabolomiczna zawartości okężnicy zidentyfikowała 55 różnicowych metabolitów jelitowych między grupą BBR a grupą modelową. Dzięki zastosowaniu berberyny znacznej poprawie uległa różnorodność mikrobioty jelitowej. Wzrosła względna liczebność *Bacteroidetes* i *Lactobacillaceae*, a zmalała względna liczebność *Proteobacteria* i *Verrucomicrobia*. Ponadto suplementacja berberyną zmniejszyła poziom aminokwasów aromatycznych (AAA – ang. *aromatic amino acids*), co przyczyniło się do złagodzenia objawów insulinooporności i cukrzycy typu 2. AAA, w tym tyrozyna, tryptofan i fenyloalanina, uległy redukcji w grupie BBR nie tylko w okężnicy, ale także w surowicy. AAA pochodzą z diety i są niezbędne do prawidłowego wzrostu i funkcjonowania na poziomie komórkowym. Jednakże w wielu badaniach stwierdzono, że zbyt duże stężenie AAA wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia T2DM. Wyniki OGTT potwierdziły poprawę tolerancji glukozy, a pole pod krzywą (AUC – ang. *area under the curve*) było znacznie zmniejszone – o 40,5%. Zaobserwowano także redukcję wskaźnika HOMA-IR o 32,4%. W porównaniu z grupą kontrolną w grupie BBR wykazano ponadto poprawę parametrów lipidowych w surowicy. Obniżeniu uległy wskaźniki takie jak: triglicerydy (TG), poziom cholesterolu całkowitego (TC) i poziom cholesterolu LDL (ang. *low density lipoproteins*) – odpowiednio o 55,3, 63,3 i 61,6%, a poziom cholesterolu HDL (ang. *high density lipoproteins*) był znacznie zwiększony – o 44,2%. [45].

Lupo i wsp. (2022) w swej publikacji zwrócili uwagę na aspekt biodostępności berberyny. W tym celu przeprowadzono badania i dostarczono dowodów farmakologicznych na skuteczność i biodostępność po podaniu doustnym formuły berberyny opartej na nowoczesnej technologii Sucrosomial. Ta innowacyjna i skuteczna technologia poprawia wchłanianie pokarmowe berberyny o udowodnionej aktywności *in vitro* i *in vivo* na insulinooporność. Została ona opracowana w celu zwiększenia wchłaniania żelaza i złagodzenia skutków ubocznych, jakie mogą wystąpić w przewodzie pokarmowym po jego suplementacji. Badaniu poddano myszy C57BL/6 (szczep wsobny – umaszczenie ciemnobrązowe,

prawie czarne), u których stosowano dietę standardową (SD – ang. *standard diet*) i wysokotłuszczową (HFD – ang. *high fat diet*) przez 16 tygodni, a następnie podawano im codziennie przez 8 tygodni berberynę bazującą na technologii Sucrosomial oraz berberynę standardową. Preparat oparty na technologii Sucrosomial wykazywał stężenie berberyny w osoczu ok. 8 razy wyższe niż chlorowodorek berberyny (24 ± 17 ng/ml w porównaniu z 212 ± 87 ng/ml odpowiednio dla chlorowodoru i technologii Sucrosomial). Na podstawie tych wyników zmniejszono dawkę berberyny Sucrosomial 8-krotnie i określono jej wpływ na insulinooporność w dawce 6,25 mg/kg w porównaniu do 50 mg/kg berberyny kontrolnej. Wyszło wniosek, że 6,25 mg/kg/dzień berberyny bazującej na technologii Sucrosomial było tak samo skuteczne i również dobrze tolerowane jak 50 mg/kg mc./dobę chlorowodoru. Po raz pierwszy zatem opisano nową formułę berberyny o wyższej absorpcji, która wykazała podobną skuteczność w kontrolowaniu insulinooporności u myszy na diecie wysokotłuszczowej jak chlorowodorek berberyny, ale przy 8-krotnie niższej dawce. Badanie to ma kluczowe znaczenie w aspekcie poprawy biodostępności doustnej berberyny oraz w celu uniknięcia podawania dużych jej dawek, które mogą generować zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego [46].

Podsumowując, efekty terapeutyczne berberyny opierają się na regulacji wielu aspektów metabolicznych i patofizjologicznych. Przypisuje się jej działanie łagodzące insulinooporność, poprawiające insulinowrażliwość, promujące wydzielanie insuliny i wychwyt glukozy oraz hamujące glukoneogenezę i lipogenezę. W badaniach udowodniono, iż BBR zmniejsza ekspresję mediatorów prozapalnych, takich jak IL-6, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, CRP, NF- κ B, COX-2. Potwierdzono także, iż może tłumić odpowiedź zapalną wywołaną lipopolisacharydem w makrofagach poprzez szlak sygnałowy Toll-like receptor 4/mieloidalny czynnik różnicowania 88/czynnik jądrowy- κ B (TLR4/MyD88/NF κ B). Podobne wnioski zawarły w swej publikacji Liu i wsp. (2018). Potwierdzono zdolność BBR do redukcji IR poprzez inhibicję sygnalizacji szlaku LPS/Toll-podobny receptor typu 4/TNF α w wątrobie [47]. Co więcej, wykazano, iż BBR posiada właściwości redukujące insulinooporność poprzez zwiększenie aktywności kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) w adipocytach 3T3-L1 i miotubach L6, indukcyjność transportera glukozy typu 4 (GLUT4) w komórkach L6 oraz redukcję akumulacji lipidów w adipocytach 3T3-L1. Aspekt mechanizmu działania berberyny poprzez aktywację AMPK został potwierdzony w publikacji Furriana i wsp. (2017). Jej autorzy udowodnili, iż stymulacja białka AMPK sprawiła, iż ekstrakt z korzenia *B. mycrophylla* wykazał właściwości hipoglikemiczne i indukował wychwyt glukozy w komórkach HepG2 z i bez IR [48]. W publikacji powiązано ponadto hipoglikemiczne działanie BBR z jej właściwościami usprawniającymi funkcjonowanie hormonów jelitowych, zmniejszającymi stan zapalny jelit, poprawiającymi strukturę błony śluzowej jelit i barierę immunologiczną. Potwierdzono tę tezę w badaniu wykazującym poprawę parametrów gospodarki węglowodanowej i lipidowej w wyniku modulacji *Bifidobacterium*, TNF- α i LPS po zastosowaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 8-tygodniowej suplementacji BBR w dawce 0,3 g trzy razy dziennie [49]. Istotnymi wynikami były przede wszystkim: redukcja wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index – BMI), stężenia glukozy i insuliny na czczo, HbA1C, ekspresji TNF- α , CRP i LPS. Równolegle zaobserwowano

zwiększoną populację *Bifidobacterium* ogółem, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis* w kale. Ponadto zaakcentowano pozytywny wpływ berberyny na zwiększenie wydzielania insuliny trzustkowej, liczby komórek β , powierzchni wysp trzustkowych i stosunku trzustki do masy ciała. Podkreślono także jej rolę w zwiększaniu wydzielania przez komórki L jelita hormonu GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu-1). Udowodniono, że wzrost poziomu tego hormonu w osoczu promuje wydzielanie insuliny, hamuje uwalnianie glukagonu, opróżnianie żołądka, przyjmowanie pokarmu oraz stymuluje proliferację komórek β trzustki. Powyższy istotny wpływ na regulację metabolizmu glukozy poprzez ten hormon insulinotropowy potwierdzili w swej publikacji Mróz i in. (2021) [50]. W wynikach badań *in vitro* i *in vivo* wykazano, że BBR moduluje wydzielanie i biosyntezę GLP-1 częściowo przez regulację ekspresji genu proglukagonu i konwertazy prohormonu 3. W proces ten są zaangażowane również niektóre ścieżki sygnałowe, w tym szlak zależny od kinazy białkowej C. Dodatkowo zaakcentowano zatem wpływ berberyny na mechanizmy kontrolujące wydzielanie GLP-1.

Antocyjany i ich zastosowanie w łagodzeniu insulinooporności

W dostępnej literaturze przedstawiono liczne korzyści, jakie niesie włączenie do diety pacjenta z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej związków flawonoidowych, a w szczególności antocyjanów. Rola antocyjanów polega przede wszystkim na stymulacji kinazy białkowej aktywowanej monofosforanem adenozyliny (AMPK), zmniejszeniu stężenia fosforylacji seryny przez substrat receptora insuliny 1 (IRS-1 – ang. *insulin receptor substrate*), zwiększeniu aktywności receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów (PPARy), a co za tym idzie nasileniu translokacji transportera glukozy typu 4 (GLUT4 – ang. *glucose transporter 4*). Odnotowano także ich wpływ m.in. na: redukcję stężenia białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hs-CRP) oraz zmniejszenie ekspresji białka wiążącego retinol typu 4 (RBP4). Przypisano im również właściwości redukujące stężenie czynników pobudzających rozrost tkanki tłuszczowej, pobudzające aktywność lipaz, hamujące biosyntezę kwasów tłuszczowych i trójglicerydów oraz zmniejszające poziom białka wiążącego czynnik regulujący sterole typu 1 (SREBP-1 – ang. *sterol regulatory element-binding protein*). Dzięki przedstawionemu spektrum właściwości antocyjany posiadają udokumentowane działanie w kierunku redukcji insulinooporności oraz redukcji przyrostu masy ciała [51]. Mechanizm działania antocyjanów w kierunku zwiększenia wrażliwości na insulinę w narządach docelowych udokumentowano w licznych badaniach.

Wykazano, że wyizolowane związki antocyjanowe z aronii miały istotny wpływ na zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę oraz zmniejszyły przyrost masy ciała u otyłych myszy na diecie o wysokiej zawartości tłuszczu [52]. W kolejnym badaniu na myszach zaakcentowano, jak ważne jest utrzymanie korzystnej mikrobioty w celu adekwatnej absorpcji antocyjanów z żywności. Podawano antocyjany pochodzące z czarnych porzeczek zarówno szczupłym, jak i otyłym myszom, których mikrobiom był zdrowy lub uszkodzony podawaniem antybiotyków. U myszy, u których nie stwierdzono dysbiozy jelitowej, nastąpiła redukcja masy ciała, a także poprawa gospodarki węglowodanowej. Z kolei u myszy, którym podawano antybiotyki, zaobserwowano pojawienie się antocyjanów w kale. Wyszło wniosek, że

zaburzenie mikrobioty jelitowej przyczynia się do niskiej przyswajalności tych cennych związków, a także do ich zwiększonej degradacji w jelicie [53].

Jenings i wsp. (2014) w analizie przekrojowej monitorowali spożycie antocyjanów i flawonów z dietą u 1997 kobiet w wieku 18–76 lat. U badanych, których pożywienie obfitowało w antocyjany i flawony, zanotowano wyraźną redukcję stężenia insuliny na czczo, wskaźnika HOMA-IR, a także wysokowrażliwego białka CRP (hs-CRP) [54]. Podobnego odkrycia dotyczącego korzystnego wpływu antocyjanów na poprawę gospodarki węglowodanowej dokonano w 2015 roku podczas badania klinicznego, w którym brało udział 58 pacjentów cierpiących na cukrzycę. Chorzy spożywali przez 24 tygodnie kapsułki zawierające antocyjany pochodzące z borówek i czarnych porzeczek. Antocyjany w dawce 320 mg w 4 porcjach (po 80 mg) podawano po posiłkach 29 osobom, pozostali natomiast otrzymywali placebo. W grupie interwencyjnej odnotowano spadek stężenia IL-6, glukozy na czczo o 8,5% oraz wskaźnika HOMA-IR o 13%, czego nie zaobserwowano u chorych otrzymujących placebo [55]. Pozytywny wpływ związków flawonoidowych na insulinooporność udowodniono także w metaanalizie 8 prospektywnych badań kohortowych, które obejmowały łącznie 312 015 uczestników, z których 19 953 zachorowało na cukrzycę typu 2 w ciągu 4–28 lat obserwacji. Zbadano rolę regularnego spożywania flawonoidów w zapobieganiu cukrzycy, biorąc pod uwagę wiek, płeć, całkowite spożycie energii, wskaźnik masy ciała, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu i aktywność fizyczną. W grupie cechującej się najwyższym spożyciem flawonoidów ogółem (33,2 do 1452,3 mg/dzień) w porównaniu z grupą o najniższym ich spożyciu (8,9 do 501,8 mg/dzień) ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 było niższe o 11% w trakcie obserwacji. Dodatkowo, analiza „dawka–odpowiedź” sugerowała 5-proc. redukcję ryzyka cukrzycy typu 2 dla każdego przyrostu spożycia flawonoidów ogółem o 300 mg dziennie [56].

Policaptil Gel Retard jako kompleks spowalniający wchłanianie węglowodanów i tłuszczów

Policaptil Gel Retard (PGR) to kompleks polisacharydowych makrocząsteczek, które mają udowodnione działanie spowalniające tempo wchłaniania węglowodanów i tłuszczów. Objęty jest on patentem europejskim o numerze 1679009. W literaturze opisano, iż głównymi surowcami wysokobłonnikowymi, z których można go pozyskać, są m.in. glukomannan – tzw. *Amorphophallus konjac*, miazga lodygi *Opuntia* (*Opuntia ficus indica*) oraz korzeń cykorii (*Cichorium intybus*). Czerpać go można również z takich źródeł jak liofilizowane słuzy z: korzenia malwy (*Althaea officinalis*), nasion lnu (*Linum usitatissimum*) i kwiatów lipy (*Tilia platyphyllos Scop*). Przypisano mu także właściwości związane z obniżeniem poposiłkowego szczytu stężenia glukozy i insuliny we krwi [57]. W badaniach na otyłych nastolatkach z hiperinsulinemią udowodniono, że PGR stosowany łącznie z dietą o niskim indeksie glikemicznym przyczynił się do istotnej redukcji poziomu HbA1c oraz zniwelował nieprawidłowości metabolizmu glukozy, takie jak upośledzona tolerancja glukozy (IGT – ang. *impaired glucose tolerance*) i cukrzyca typu 2. Ponadto znacznie złagodził ekspresję *acanthosis nigricans* – tzw. rogowacenia ciemnego. Jest to choroba skóry, która może współwystępować z insulinoopornością lub otyłością [58]. W kolejnym badaniu, przeprowadzonym u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem

rozsiałym, u których dodatkowo zdiagnozowano insulinooporność, dokonano porównania działania samej metforminy oraz metforminy w połączeniu z PGR [59]. Wyniki badania ujawniły, że równoczesne podawanie metforminy i PGR u młodych pacjentów istotnie zmniejszyło wskaźniki BMI, HbA1c i HOMA-IR w porównaniu do leczenia tylko i wyłącznie metforminą. Grupa stosująca dodatkowo PGR charakteryzowała się ponadto podniesionym poziomem wskaźników insulinooporności i dyslipidemii, takich jak Matsuda Index [60].

Kwasy tłuszczowe LC-PUFA n-3 i ich rola w indukcji insulinooporności

W dostępnej literaturze zaproponowano, że możliwym mechanizmem obniżenia częstości występowania insulinooporności oraz cukrzycy typu 2 jest indukcja insulinooporności (IS – ang. *insulin sensitivity*) za pośrednictwem długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych LC-PUFA n-3 (ang. *long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids*) [61]. Udowodniono, że zarówno jednonienasycone kwasy tłuszczowe (MUFAs – ang. *mono-unsaturated fatty acids*), jak i wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFAs – ang. *polyunsaturated fatty acids*) mogą modulować działanie insuliny w tkankach wrażliwych na insulinę, co może działać zapobiegawczo lub leczniczo w stosunku do insulinooporności i chorób z nią związanych [62]. Określono je zatem jako składniki diety stanowiące siłę napędową dla poprawy metabolizmu glukozy i zarazem poprawy wrażliwości na insulinę. Opisano je ponadto jako czynniki mające korzystny wpływ na profil lipidowy krwi, a zatem takie, które zmniejszają ryzyko chorób układu krążenia [63].

Przeciwcukrzycowe działanie tych składników odżywczych potwierdzono w metaanalizie 24 randomizowanych badań kontrolowanych, w których brało udział 1460 pacjentów z cukrzycą typu 2. Wykazano, że w porównaniu do osób stosujących diety o wysokiej zawartości węglowodanów czy też diety niskotłuszczowe, osoby będące na diecie o wyższej podaży MUFAs i PUFAs charakteryzowały się lepszą kontrolą glikemii oraz profilu lipidowego. Nastąpiło obniżenie stężenia glukozy w osoczu na czczo, triglicerydów i masy ciała wraz z istotnym zwiększeniem stężenia cholesterolu HDL [64]. Dodatkowo potwierdzono, iż LC-PUFA n-3 obniżają stężenie triglicerydów (TG) w osoczu, głównie poprzez zmniejszenie produkcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL-TG) oraz, do pewnego stopnia, poprzez zwiększenie klirensu VLDL-TG. Ponieważ zwiększona produkcja VLDL-TG jest wczesnym objawem IR, zmniejszenie wydzielania VLDL-TG za pośrednictwem LC-PUFA n-3 może zapewnić dodatkowy korzystny wpływ na IR wraz z ustalonymi efektami obniżającymi poziom triglicerydów u osób z wysokim ryzykiem i osób z T2D. Ponieważ IR jest cechą charakterystyczną progresji T2D, zmniejszenie IR może zapewnić zarówno korzystny wpływ na kontrolę glikemii, jak i zachowanie funkcji komórek β . Równoległe zmniejszanie dyslipidemii ma zatem pierwszorzędne znaczenie dla złagodzenia czynników ryzyka związanych z IR [61].

Badania na modelach zwierzęcych dowiodły, że LC-PUFA n-3 mogą łagodzić odpowiedź zapalną tkanki tłuszczowej, co korzystnie wpływa na wrażliwość na insulinę. Dysfunkcyjna tkanka tłuszczowa nadprodukuje cytokiny i chemokiny prozapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), interleukina-6 (IL-6) czy też rezystyna. Te z kolei mogą aktywować wewnątrzkomórkowe szlaki, które wyzwalają

insulinooporność w tkankach docelowych. Natomiast LC-PUFA n-3 posiadają potencjał przeciwzapalny, który niweluje negatywny wpływ powyższych cytokin. Poprzez poprawę obwodowej reaktywności na insulinę minimalizują one ryzyko zmian glikometabolicznych u pacjentów z IR [65]. Ponadto w badaniach przedklinicznych wykazano, iż LC-PUFA n-3 zwiększyły IS poprzez aktywację PPAR γ , który pośredniczy w wydzielaniu adipokin, szczególnie adiponektyny, oraz poprzez aktywację GPR 120, która bierze udział w regulacji szlaków prozapalnych [61]. Co więcej, zwrócono uwagę na wpływ LC-PUFA n-3 na wiązanie i stymulowanie receptorów sprzężonych z białkami G (GPCR), takich jak GPR120. Potwierdzono, że odgrywają one ważną rolę w regulacji metabolizmu glukozy, prowadząc tym samym do zwiększonego wydzielania hormonu glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) z enteroendokrynych komórek L. Stymuluje to komórki β trzustki do wydzielania insuliny, co prowadzi do zwiększonego wychwytu glukozy z mięśni szkieletowych. Podwyższone stężenie GLP-1 może zatem przyczyniać się do obniżania hiperglikemii poposiłkowej [66]. Co więcej, GLP-1 przyczynia się do redukcji ilości spożywanych posiłków, ponieważ zmniejsza odczuwanie apetytu poprzez wpływ na sytość na poziomie OUN – ośrodkowego układu nerwowego [65].

Suplementacja witaminy B12 podczas leczenia farmakologicznego

Kluczowym zaleceniem, które powinno być przekazywane pacjentom, przede wszystkim tym przewlekle leczonym metforminą, jest suplementacja witaminą B12. Kobalamina jest witaminą rozpuszczalną w wodzie, pozyskiwaną głównie z żywności pochodzenia zwierzęcego. Na poziomie komórkowym działa ona jako kofaktor dla enzymów, pełniących rolę w syntezie DNA i neuroprotekcji. Jej niedobór może prowadzić do wielu niepożądanych konsekwencji, takich jak zaburzenia hematologiczne (np. niedokrwistość megaloblastyczna), demielinizacja aksonalna czy też neuropatia obwodowa [67]. Ponadto niedobór kobalaminy wiąże się również z częstszym występowaniem zespołu metabolicznego, niealkoholowego stłuszczenia wątroby oraz otyłości. Co więcej, udowodniono, iż niedobory tej witaminy u kobiet ciężarnych powodują wzrost BMI, insulinooporność oraz zwiększają ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej. Predysponuje to również do rozwoju insulinooporności u potomstwa już w wieku dziecięcym. Wykazano, że niedobór witaminy B12 w organizmie prowadzi do nadmiernej akumulacji tłuszczu w komórkach wątroby oraz zwiększa ekspresję genów regulujących biosyntezę kwasów tłuszczowych, triglicerydów i cholesterolu. Zaburzenia w metabolizmie tłuszczów powodują rekrutację cytokin prozapalnych, co wiąże się ze wzrostem stresu oksydacyjnego, a nawet powstawaniem zmian genetycznych [68].

W badaniu na ciężarnych samicach szczurów Wistar, którym podawano karmę pozbawioną witaminy B12, wykazano, iż charakteryzowała je zwiększona ilość tkanki tłuszczowej i niekorzystne zmiany w profilu lipidowym. U potomstwa zaobserwowano natomiast podwyższony poziom syntazy kwasów tłuszczowych (ang. *fatty acid synthase* – FAS) oraz wzrost kortyzolu w osoczu, co generowało akumulację tłuszczu trzewnego w wieku 3 miesięcy i dyslipidemię w wieku 12 miesięcy. Dowiedziono, że zarówno witamina B12, jak i foliany mają synergistyczny wpływ na markery otyłości i profil lipidowy [69].

W jednym z prospektywnych kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono porównanie wpływu suplementacji kwasem foliowym i witaminą B12 na kontrolę glikemii, insulinooporność i profil lipidowy w surowicy. Uczestników badania podzielono na 4 grupy. Każda z grup otrzymywała: grupa A: 5 mg kwasu foliowego raz dziennie przez 8 tygodni jako dodatek do doustnych leków przeciwcukrzycowych; grupa B: 500 μ g witaminy B12 (metylokobalaminy) raz dziennie przez 8 tygodni jako dodatek do standardowych doustnych leków przeciwcukrzycowych; grupa C: kwas foliowy 5 mg raz dziennie oraz 500 μ g witaminy B12 (metylokobalaminy) raz dziennie przez 8 tygodni jako dodatek do standardowych doustnych leków przeciwcukrzycowych; grupa D: tylko standardowe doustne leki przeciwcukrzycowe. W grupach B oraz C odnotowano znaczny spadek poziomu insuliny w osoczu na czczo (mediana zmiany w stosunku do wartości wyjściowej – odpowiednio -4,1 μ U/mL i -4,4 μ U/mL; $p < 0,001$) oraz HOMA 2 IR (mediana zmiany w stosunku do wartości wyjściowej odpowiednio -1,3 i -1,5; wartości p odpowiednio 0,01 i 0,02). Towarzyszył im ponadto istotny wzrost poziomu adiponektyny w surowicy (mediana zmiany od linii podstawowej odpowiednio +7,4 ng/mL i +6,2 ng/mL; $p < 0,001$) w porównaniu z grupą otrzymującą tylko i wyłącznie standardowe doustne leki przeciwcukrzycowe. Badanie wykazało, że suplementacja witaminą B12 u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez okres 8 tygodni doprowadziła do znacznej poprawy kontroli glikemii. Zaobserwowano ponadto poprawę wrażliwości na insulinę, co potwierdza spadek stężenia insuliny w osoczu i wskaźnika HOMA 2 IR oraz wzrost stężenia adiponektyny w surowicy [70].

PODSUMOWANIE

Niniejszą pracę poświęcono problemowi insulinooporności, ponieważ dolegliwość ta dotyczy coraz szerszego grona pacjentów. Decydujący dla odzyskania zdrowia przez osoby cierpiące na insulinooporność jest styl życia oraz odpowiednia, zbilansowana dieta. Obecnie jednak istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających skuteczność stosowania medycznych suplementów roślinnych w profilaktyce i leczeniu insulinooporności czy też cukrzycy typu 2. Dlatego też w pracy zaprezentowano przegląd bieżącej literatury dotyczącej suplementacji, która jest w stanie modulować działanie i metabolizm insuliny w tkankach wrażliwych na ten hormon. Udowodniono, że może to działać zapobiegawczo lub leczniczo w przypadku insulinooporności. Dzięki stosownej wiedzy osoby nią dotknięte mogą uchronić się przed rozwojem powikłań, takich jak cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, nadwaga, otyłość czy też zaburzenia hormonalne.

Słowniczek pojęć i skrótów:

(PI3K)/Akt – szlak fosfatydyloinozytolu 3-kinazy

GLUT4 – transporter glukozy

AMPK – monofosforan adenozyliny

AMP – *adenozyno-5'-monofosforan-adenosine monophosphate*

MAPK – *mitogen-activated protein kinase* – kinaza białkowa aktywowana mitogenem

AMPK/ACC – *5'AMP-activated protein kinase/acetyl-CoA carboxylase*

PPAR- γ – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów
HOMA-IR – *homeostatic model assessment of insulin resistance* – homeostatyczna ocena insulinooporności
LDL – lipoproteina o niskiej gęstości
PGC-1 α – PPAR- γ koaktywator 1 α – koaktywator 1 alfa receptora aktywowanego proliferatorami peroksyosomów
T2DM – cukrzyca typu 2
STZ – streptozotocyna
IL-6 – interleukina 6
TNF- α – czynnik martwicy nowotworów- α
MCP-1 – białko chemotaktyczne monocytów 1
NF- κ B – czynnik jądrowy- κ B
MCP-1 – *monocyte chemoattractant protein-1*
IL-1 β – interleukina 1
IL-6 – interleukina 6
COX2 – cyklooksigenaza 2
HbA1c – hemoglobina glikowana
PCOS – zespół policystycznych jajników
PI3K/Akt/mTOR – *PI3K-phosphoinositide 3 kinase/Akt/mechanistic target of rapamycin-mTOR*
NF- κ B – czynnik jądrowy *kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*
LDLR – receptor lipoprotein o niskiej gęstości
SIRT1 – *silent information regulator 1* – czynnik genetyczny prowadzący do spadku funkcji receptora androgenowego
PGC-1 α – *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* – koaktywator 1-alfa receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów
MS – zespół metaboliczny
SM – *sclerosis multiplex* – stwardnienie rozsiane
FPG – stężenie glukozy w osoczu na czczo
TLR-4 – *toll-like receptor-4*
IL-8 – interleukina 8
5-LOX – lipooksygenaza
BBR – berberyna
PKC – *protein kinase C* – kinaza białkowa C
InsR – *insulin receptor* – receptor insulinowy
CRP – białko C-reaktywne
iNOS – indukowalna syntazy tlenku azotu
CCR2 – receptor chemokiny (motyw C-C) 2
MMP-9 – metaloproteaza macierzy 9
LPS – lipopolisacharyd
TLR4/MyD88/NF κ B – toll-like receptor 4/mieloidalny czynnik różnicowania 88/czynnik jądrowy- κ B
Nrf2 – czynnik jądrowy związany z erytroidami-2
GLUT4 – transporter glukozy typu 4
ERK – *extracellular-signal regulated kinase*
JNK – kinaza c-Jun N-terminalna
AP-1 – białko aktywatora 1
GDM – Gestational Diabetes Mellitus
IR – *insulin resistance* – insulinooporność
IKK β – inhibitor kinazy kappa β
PEPCK – karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa
G6Pase – glukozo-6-fosfataza
LKB1 – kinaza wątrobowa B1
TORC2 – koaktywator transkrypcji 2
cAMP – *3',5'-cyclic adenosine monophosphate* – cykliczny adenozyno-3',5'-monofosforan
CREB – *cAMP response element-binding protein*
Leukotriene B4 (LTB4) receptor 1 (BLT1)
BLT1 – *leukotriene B4 receptor 1*

HNF-4 α – *hepatic nuclear factor 4 α* – wątrobowy czynnik jądrowy 4 alfa
IRS2 – substrat receptora insulinowego 2
GLP-1 – *glucagon-like peptide-1* – glukagonopodobny peptyd-1
polisacharydami, pochodzących z traganika błoniastego (*Astragalus membranaceus*) – AP
SCFA – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe
BCAA – aminokwasy rozgałęzione
AAA – *aromatic amino acids* – aminokwasy aromatyczne
AUC – *area under the curve* – pole pod krzywą
TG – triglicerydy
TC – cholesterol całkowity
LDL-C – *low density lipoproteins*
SD – *standard diet* – dieta standardowa
HFD – *high fat* – dieta wysokotłuszczowa
TLR4/MyD88/NF κ B – szlak sygnałowy Toll-like receptor 4/mieloidalny czynnik różnicowania 88/czynnik jądrowy- κ B
BMI – Body Mass Index – wskaźnik masy ciała
hs-CRP – białko C-reaktywne o wysokiej czułości
RBP4 – białko wiążące retinol typu 4
SREBP-1 – *sterol regulatory element-binding protein* – białko wiążące czynnik regulujący sterole typu 1
IGT – *impaired glucose tolerance* – upośledzona tolerancja glukozy
IS – *insulin sensitivity*
LC-PUFA n-3 – *long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids*
MUFAs – *mono-unsaturated fatty acids* – jednonienasycone kwasy tłuszczowe
PUFAs – *polyunsaturated fatty acids* – wielonienasycone kwasy tłuszczowe
VLDL-TG – lipoproteina o bardzo niskiej gęstości
FAS – *fatty acid synthase* – syntaza kwasów tłuszczowych

PIŚMIENICTWO

1. Dhanya R. Quercetin for managing type 2 diabetes and its complications, an insight into multitarget therapy. *Biomed Pharmacother.* 2022;146:112560.
2. Pivari F, Mingione A, Brasacchio C, et al. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients.* 2019;11(8):1837.
3. Kowalska H, Lenart A, Marzec A, et al. Wykorzystanie produktów prozdrowotnych i suplementów diety w insulinooporności. *Postępy Techniki Przetwórstwa Spożywczego.* 2017;2/2017:46–55.
4. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1325–1348.
5. Stanić Z. Curcumin, a Compound from Natural Sources, a True Scientific Challenge—A Review. *Plant Foods Hum Nutr.* 2017;72(1):1–12.
6. Lin J, Zheng S, Chen A. Curcumin attenuates the effects of insulin on stimulating hepatic stellate cell activation by interrupting insulin signaling and attenuating oxidative stress. *Lab Invest.* 2009;89(12):1397–409.
7. Srivastava RA, Pinkosky SL, Filippov S, et al. AMP-activated protein kinase: An emerging drug target to regulate imbalances in lipid and carbohydrate metabolism to treat cardio-metabolic diseases. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2490–514.
8. Kim JH, Park JM, Kim EK, et al. Curcumin stimulates glucose uptake through AMPK-p38 MAPK pathways in L6 myotube cells. *J Cell Physiol.* 2010;223(3):771–8.
9. Cicero AF, Sahebkar A, Fogacci F, et al. Effects of phytosomal curcumin on anthropometric parameters, insulin resistance, cortisolemia and nonalcoholic fatty liver disease indices: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr.* 2020;59(2):477–483.
10. Heshmati J, Moini A, Sepidarkish M, et al. Effects of curcumin supplementation on blood glucose, insulin resistance and androgens in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine.* 2020;

11. Gutierrez VO, Assis RP, Arcaro CA, et al. Curcumin improves the effect of a reduced insulin dose on glycemic control and oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. *Phyther Res.* 2019; 33(4):976–988.
12. Jacob A, WUR, Zhou M, et al. Mechanism of the anti-inflammatory effect of curcumin: PPAR-gamma activation. *PPAR Res.* 2007; 2007:89369.
13. Jamilian M, Foroozand F, Kavossian E, et al. Effects of curcumin on body weight, glycemic control and serum lipids in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2020; 36:128–133.
14. Chien Y, Chang Ch, Wu M, et al. Effects of Curcumin on Glycemic Control and Lipid Profile in Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review with MetaAnalysis and Trial Sequential Analysis. *Nutrients.* 2021; 13(2):684.
15. Heshmati J, Golab F, Morvaridzadeh M, et al. The effects of curcumin supplementation on oxidative stress, Sirtuin-1 and peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α gene expression in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(2):77–82.
16. Gao L, Gu Y, Yin X. High serum tumor necrosis factor- α levels in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11(10):e0164021.
17. Dieplinger H, Dieplinger B. Afamin – A pleiotropic glycoprotein involved in various disease states. *Clin Chim Acta.* 2015; 446:105–10.
18. Kheiripour N, Khodamoradi Z, Ranjbar A, et al. The positive effect of short-term nano-curcumin therapy on insulin resistance and serum levels of afamin in patients with metabolic syndrome. *Avicenna J Phytomed.* 2021; 11(2):146–153.
19. Rahimi HR, Mohammadpour AH, Dastani M, et al. The effect of nano-curcumin on HbA1c, fasting blood glucose, and lipid profile in diabetic subjects: a randomized clinical trial. *Avicenna J Phytomed.* 2016; 6(5):567–577.
20. Hatamipour M, Sahebkar A, Alavizadeh SH, et al. Novel nanomicelle formulation to enhance bioavailability and stability of curcuminoids. *Iran J Basic Med Sci.* 2019; 22(3):282–289.
21. Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, et al. Effects of curcuminoids plus piperine on glycemic, hepatic and inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Drug Res.* 2018; 68(07):403–409.
22. Asadi S, Gholami MS, Siassi F, et al. Beneficial effects of nano-curcumin supplement on depression and anxiety in diabetic patients with peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res.* 2020; 34(4):896–903.
23. Thota RN, Acharya SH, Garg ML. Curcumin and/or omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation reduces insulin resistance and blood lipids in individuals with high risk of type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Lipids Health and Dis.* 2019; 18(1):p.31.
24. Adibian M, Hodaie H, Nikpayam O, et al. The effects of curcumin supplementation on high-sensitivity C-reactive protein, serum adiponectin, and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res.* 2019; 33(5):1374–1383.
25. Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, et al. Curcuminoids Plus Piperine Modulate Adipokines in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Clin Pharmacol.* 2018; 12(4):253–258.
26. Pourhabibi-Zarandi F, Rafrat M, Zayeni H, et al. Effects of curcumin supplementation on metabolic parameters, inflammatory factors and obesity values in women with rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res.* 2022; 36(4):1797–1806.
27. Panaro MA, Corrado A, Benameur T, et al. The emerging role of curcumin in the modulation of TLR-4 signaling pathway: Focus on neuroprotective and anti-rheumatic properties. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7): 2299.
28. Lachowicz M, Stańczyk A, Kołodziejczyk M. Kurkumina – naturalny polifenol o wielu właściwościach – rozwiązania technologiczne wspomagające farmakoterapię. *Farm Pol.* 2020; 76(11): 603–610.
29. Wang K, Feng X, Chai L, et al. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects. *Drug Metab Rev.* 2017; 49(2):139–157.
30. Xu X, Yi H, Wu J, et al. Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. *Biomed Pharmacother.* 2021; 133:110984.
31. Yin J, Gao Z, Liu D, et al. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294(1):E148–56.
32. Chandrasegaran G, Elanchezhiyan C, Ghosh K, et al. Berberine chloride ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the pancreas of Streptozotocin induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2017; 95:175–185.
33. Ma X, Chen Z, Wang L, et al. The pathogenesis of diabetes mellitus by oxidative stress and inflammation: its inhibition by berberine. *Front Pharmacol.* 2018; 9:782.
34. Gong J, Li J, Dong H, et al. Inhibitory effects of berberine on proinflammatory M1 macrophage polarization through interfering with the interaction between TLR4 and MyD88. *BMC Complement Altern Med.* 2019; 19(1):314.
35. Mo C, Wang L, Zhang J, et al. The crosstalk between Nrf2 and AMPK signaling pathways is important for the anti-inflammatory effect of berberine in LPS stimulated macrophages and endotoxin-shocked mice. *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20(4):574–88.
36. Jiang SJ, Dong H, Li JB, et al. Berberine inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(25):7777–85.
37. Li A, Lin C, Xie F, et al. Berberine Ameliorates Insulin Resistance by Inhibiting IKK/NF- κ B, JNK, and IRS-1/AKT Signaling Pathway in Liver of Gestational Diabetes Mellitus Rats. *Metab Syndr Relat Disord.* 2022; 20(8):480–488.
38. Zhong Y, Jin J, Liu P, et al. Berberine attenuates hyperglycemia by inhibiting the hepatic glucagon pathway in diabetic mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020:6210526.
39. He R, Chen Y, Cai Q. The Role of the LTB4-BLT1 axis in Health and Disease. *Pharmacol Res.* 2020; 158:104857.
40. Gong M, Duan H, Wu F, et al. Berberine Alleviates Insulin Resistance and Inflammation via Inhibiting the LTB4–BLT1 Axis. *Front Pharmacol.* 2021; 12:722360.
41. Mao ZJ, Lin M, Zhang X, et al. Combined Use of Astragalus Polysaccharide and Berberine Attenuates Insulin Resistance in IR HepG2 Cells via Regulation of the Gluconeogenesis Signaling Pathway. *Front Pharmacol.* 2019; 10:1508.
42. Cui HX, Hu YN, Li JW, et al. Hypoglycemic mechanism of the berberine organic acid salt under the synergistic effect of intestinal flora and oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018:8930374.
43. Zhang W, Xu JH, Yu T, et al. Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice. *Biomed Pharmacother.* 2019; 118:109131.
44. Yue SJ, Liu J, Wang AT, et al. Berberine alleviates insulin resistance by reducing peripheral branched-chain amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 316(1):E73–E85.
45. Yao Y, Chen Ch, Yan L, et al. Berberine alleviates type 2 diabetic symptoms by altering gut microbiota and reducing aromatic amino acids. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131:110669.
46. Lupo MG, Brilli E, De Vito V, et al. In Vitro and In Vivo Sucrosomial® Berberine Activity on Insulin Resistance. *Nutrients.* 2022; 14(17):3595.
47. Liu D, Zhang Y, Liu Y, et al. Berberine modulates gut microbiota and reduces insulin resistance via the TLR4 signaling pathway. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018; 126(8):513–520.
48. Furrianc MC, Alvear M, Zambrano T, et al. Hypoglycemic effect of Berberis microphylla G Forst root extract. *Trop J Pharm Res.* 2017; 16(9):2179–2184.
49. Chen L, Lu W, Li Y. Berberine ameliorates type 2 diabetes via modulation of Bifidobacterium species, tumor necrosis factor- α , and lipopolysaccharide. *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9(6):9365–9372.
50. Mróz M, Pastusiak K, Bogdański P. Potencjalne możliwości wykorzystania berberyny w przeciwdziałaniu insulinooporności i w cukrzycy typu 2. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.* 2021; 75(1), 790–801.
51. Słoma M, Szeja N. Wpływ antocyjanów na insulinooporność. *Forum Zaburzeń Metab.* 2018; 9(4): 175–181.
52. Baum J, Howard L, Prior R, et al. Effect of Aronia melanocarpa (Black Chokeberry) supplementation on the development of obesity in mice fed a high-fat diet. *J Berry Res.* 2016; 6(2): 203–212.
53. Esposito D, Damsud T, Wilson M, et al. Black Currant Anthocyanins Attenuate Weight Gain and Improve Glucose Metabolism in Diet-Induced Obese Mice with Intact, but Not Disrupted, Gut Microbiome. *J Agric Food Chem.* 2015; 63(27): 6172–6180
54. Jennings A, Welch AA, Spector T, et al. Intakes of anthocyanins and flavones are associated with biomarkers of insulin resistance and inflammation in women. *J Nutr.* 2014; 144(2): 202–208
55. Li D, Zhang Y, Liu Y, et al. Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients. *J Nutr.* 2015; 145(4): 742–748
56. Xu H, Luo J, Huang J, et al. Flavonoids intake and risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine.* 2018; 97(19), e0686.

57. Guarino G, Della Corte T, Strollo F, et al. Policaptil Gel Retard in adult subjects with the metabolic syndrome: Efficacy, safety, and tolerability compared to metformin. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15 (3) 901–907
58. Stagi S, Lapi E, Seminara S, et al. Policaptil Gel Retard significantly reduces body mass index and hyperinsulinism and may decrease the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in obese children and adolescents with family history of obesity and T2DM. *Ital J Pediatr*. 2015; 41(1), 10.
59. Greco CM, Garetto S, Montellier E, et al. A non-pharmacological therapeutic approach in the gut triggers distal metabolic rewiring capable of ameliorating diet-induced dysfunctions encompassed by metabolic syndrome. *Sci Rep*. 2020; 10(1):12915.
60. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60(9):1620e9.
61. Thota RN, Acharya SH, Garg ML. Curcumin and/or omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation reduces insulin resistance and blood lipids in individuals with high risk of type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1).
62. Diolintzi A, Panagiotakos D, Sidossis L. From Mediterranean diet to Mediterranean lifestyle: A narrative review. *Public Health Nutr*. 2019; 22(14):2703–2713.
63. Kim H, Caulfield LE, Garcia-Larsen V, et al. Plant-Based Diets Are Associated with a Lower Risk of Incident Cardiovascular Disease, Cardiovascular Disease Mortality, and All-Cause Mortality in a General Population of Middle-Aged Adults. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(16):e012865.
64. Qian F, Korat AA, Malik V, et al. Metabolic Effects of Monounsaturated Fatty Acid-Enriched Diets Compared with Carbohydrate or Polyunsaturated Fatty Acid Enriched Diets in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2016; 39(8):1448–57.
65. Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, et al. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*. 2020; 12(4):1066;
66. Sundstrom L, Myhre S, Sundqvist M, et al. The acute glucose lowering effect of specific GPR120 activation in mice is mainly driven by glucagon-like peptide 1. *PLoS One*. 2017; 12(12):e0189060.
67. Infante M, Leoni M, Caprio M, et al. Longterm metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021; 12(7):916–931.
68. Halczuk K, Karwowski B. Witamina B12 – czy jest nam potrzebna? *Farm Pol*. 2022; 78(9): 527–535.
69. Ashok T, Puttam H, Tarnate VCA, et al. Role of Vitamin B12 and Folate in Metabolic Syndrome Cureus. 2021; 13(10):e18521.
70. Satapathya S, Bandyopadhyay D, Patroc BD, et al. Folic acid and vitamin B12 supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus: A multi-arm randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2020; 53:102526.