

Винахід відноситься до медицини і може бути використаний як дієтичний лікувально-профілактичний засіб для хворих на цукровий діабет 2 типу.

Лікування хворих на цукровий діабет на протязі всього життя повинно бути спрямоване на послаблення симптомів захворювання та зниження розвитку мікро- та макросудинних ускладнень. При цьому низькокалорійна дієта є важливим аспектом терапії, особливо у хворих на цукровий діабет 2 типу, серед яких переважають пацієнти з надмірною вагою. Існування широкого кола низькокалорійних продуктів та напоїв з використанням підсолоджувачів дозволяє пацієнтам дотримуватися відносно "нормальної", соціально адаптованої дієти, що позбавляє почуття обмеженості у виборі і суттєво підвищує якість життя.

Загальновідомими замісниками цукру є такі препарати як ацесульфам К, аспартам, цикламат, неогесперидин, сахарин, сукралоза, тауматин і стевіозиди [1]. На відміну від більшості інших представників класу підсолоджувачів стевіозиди мають рослинне походження, солодкість листя стевії (*Stevia rebaudiana* Bertoni) визначається комплексом дитерпенових глікозидів, який включає стевіозид, ребудіозиди А, В, С, Д, Е, стевіолбіозид, дулькозиди А і В [2].

Відомим засобом, який широко застосовують в лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу, є метформін. Застосування метформіну сприяє підвищенню чутливості до інсуліну, поліпшенню глюкозного та ліпідного профілів без ризику розвитку гіпоглікемії. Це свідчить про можливість його використання не тільки для лікування, а також з метою профілактики цукрового діабету 2 типу [3]. Однак серед недоліків метформіну слід відзначити його побічні ефекти, які обумовлені розвитком лактацидозу та шлунково-кишкових розладів [4].

Задача винаходу: створення засобу з лікувально-профілактичними властивостями, який має гіпоглікемічний ефект у поєднанні з позитивним впливом на ліпідний обмін та може бути використаний як низькокалорійний замісник цукру.

Поставлена задача вирішується тим, що для покращання глікемічного контролю і профілактики макро- та мікросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет використовується засіб з рослинної сировини - фітоконцентрат, який є композицією екстрактів з листя стевії та пелюсток троянди у такому співвідношенні компонентів, мас. %:

екстракт з листя стевії	- 14
екстракт з пелюсток троянди	- 3-4
вода	- решта.

Стевіозиди, які виділяють з листя стевії, практично нетоксичні. Встановлена на щурах максимальна доза, що не викликає токсичної дії, складає близько 550мг/кг маси тіла. При екстраполяції дослідних даних на людину припустима добова доза складає 5,5мг/кг маси тіла або біля 300мг на добу, що еквівалентно 100г цукру. В експерименті на щурах при вивченні гострої токсичності ЛД₅₀ очищеного препарату (вміст стевіозиду - 40-55%) складала більше 42г/кг маси тіла, а для мишей - 16г/кг маси тіла, що дозволяє віднести його до групи малотоксичних сполук [5].

Технічний результат: поширення арсеналу лікувально-профілактичних засобів для зниження рівня гіперглікемії, посилення толерантності до вуглеводів та чутливості периферійних тканин до дії інсуліну, корекції дисліпідемії, а також з метою запобігання або послаблення тяжкості діабетичних мікро- та макросудинних ускладнень.

Для приготування фітоконцентрату брали 70мл 20% екстракту з листя стевії та 30мл 10,55% екстракту з пелюсток троянди, вміст сухих речовин був відповідно 14мас. % та 3,165мас. %. Решту складав розчинник - вода.

Оцінка гіпоглікемічної дії фітоконцентрату проведена на 35 самцях кролів породи Шиншила вагою 2,5-3кг. Абсолютну інсулінову недостатність викликали шляхом внутрішньовенної ін'єкції дитизону (35мг на кг маси тіла) [6]. Фітоконцентрат вводили діабетичним кролям перорально по 0,5мл щоденно на протязі 1 місяця. Група контрольних діабетичних тварин отримувала плацебо за аналогічною схемою. В якості препарату порівняння використовували гіпоглікемічний агент - метформін.

Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г" (Литва). Інсулінемію оцінювали радіоімунологічним методом з використанням наборів "Беларіс". Коефіцієнт функції панкреатичних бета-клітин оцінювали з використанням алгоритму НОМА (Homeostasis model assessment) [7]. Характеристику глікемічного контролю проводили також з урахуванням рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) [8] і фруктозаміну у сироватці крові дослідних тварин [9].

Пероральне вживання фітоконцентрату на протязі місяця сприяло значному покращанню глюкозного гомеостазу, про що свідчить зниження базальної гіперглікемії майже на 45% у порівнянні з діабетичним контролем (табл.1), а також достеменно зниження концентрації фруктозаміну (табл.2).

Таблиця 1

Динаміка базальної глікемії у кролів з дитизоновим діабетом на протязі 4 тижнів введення фітоконцентрату ($\bar{X} \pm S_x$), n=5

Група	Початковий рівень	Динаміка глікемії через ... тижнів			
		1	2	3	4
Інтактний контроль	3,66±0,09	3,83±0,14	3,58±0,13	3,69±0,21	3,60±0,16
Діабет + плацебо	14,86±0,65 P ₁ <0,001	16,06±0,62 P ₁ <0,001	15,94±0,56 P ₁ <0,001	17,94±1,19 P ₁ <0,001	18,84±0,95 P ₁ <0,001
Діабет + фітоконцентрат	13,98±0,67 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05	13,82±0,51 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	13,58±0,71 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	12,88±0,74 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	10,24±0,55 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05

	$P_3 > 0,05$	$P_3 > 0,05$	$P_3 > 0,05$	$P_3 > 0,05$	$P_3 > 0,05$
Діабет + метформін	$14,74 \pm 0,94$ $P_1 < 0,001$	$14,30 \pm 0,73$ $P_1 < 0,001$	$13,70 \pm 0,63$ $P_1 < 0,001$	$12,82 \pm 0,78$ $P_1 < 0,001$	$10,88 \pm 0,53$ $P_1 < 0,001$
	$P_2 > 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_2 < 0,05$

Примітка:

P_1 - вірогідність відхилення відносно групи "інтактний контроль";

P_2 - вірогідність відхилення відносно групи "діабет + плацебо";

P_3 - вірогідність відхилення відносно групи "діабет + метформін".

Підтвердженням послаблення інсулінової недостатності під впливом фітоконцентрату є суттєве підвищення базальної інсулінемії і коефіцієнту функції панкреатичних бета-клітин ($40,0 \pm 5,5$ vs $10,8 \pm 1,8$, $P_2 < 0,001$), а також зниження гіперглікемічної реакції на навантаження глюкозою (табл.2). Покращання глікемічного контролю засвідчується суттєвим зниженням вмісту глікозильованого гемоглобіну в крові діабетичних кролів (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив фітоконцентрату на показники глюкозного гомеостазу у кролів з дитизоновим діабетом, ($\bar{X} \pm Sx$), $n=5$

Показники	Інтактний контроль	Діабет + плацебо	Діабет + фітоконцентрат	Діабет + метформін
Базальна глікемія, ммоль/л	$3,60 \pm 0,16$	$18,84 \pm 0,95$ $P_1 < 0,001$	$10,24 \pm 0,55$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	$10,88 \pm 0,53$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Базальна інсулінемія, пмоль/л	$202,2 \pm 12,2$	$52,2 \pm 8,1$ $P_1 < 0,001$	$97,2 \pm 10,8$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$	$103,4 \pm 15,6$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$
Концентрація HbA1c, %	$2,87 \pm 0,34$	$6,31 \pm 0,25$ $P_1 < 0,001$	$3,88 \pm 0,56$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,02$ $P_3 > 0,05$	$3,01 \pm 0,50$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,02$
Концентрація фруктозаміна, ммоль/л	$0,88 \pm 0,13$	$2,61 \pm 0,03$ $P_1 < 0,001$	$1,54 \pm 0,15$ $P_1 < 0,02$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	$1,44 \pm 0,32$ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,02$
Площа під глікемічною кривою, ммоль/л хв. ⁻¹	285 ± 10	1330 ± 70 $P_1 < 0,001$	687 ± 25 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	738 ± 22 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$

Примітка:

P_1 - вірогідність відхилення відносно групи "інтактний контроль";

P_2 - вірогідність відхилення відносно групи "діабет + плацебо";

P_3 - вірогідність відхилення відносно групи "діабет + метформін".

У діабетичних кролів, що отримували фітоконцентрат, спостерігались позитивні зміни також у ліпідному обміні, які можуть свідчити про його потенціальний антиатерогенний ефект. Встановлено, що в цій групі тварин концентрація неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) знижувалась вдвічі у порівнянні з діабетичним контролем, а рівень тригліцеридів відповідав показникам у інтактних кролів (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив фітоконцентрату на показники ліпідного обміну у кролів з дитизоновим діабетом, ($\bar{X} \pm Sx$), $n=5$

Група	НЕЖК, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	Загальний холестерин, ммоль/л
Інтактний контроль	$0,36 \pm 0,01$	$0,72 \pm 0,08$	$1,12 \pm 0,03$
Діабет + плацебо	$1,59 \pm 0,05$ $P_1 < 0,001$	$4,88 \pm 0,59$ $P_1 < 0,001$	$1,85 \pm 0,09$ $P_1 < 0,001$
Діабет +	$0,66 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,16$	$1,63 \pm 0,05$

фітоконцентрат	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	$P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$
Діабет + метформін	$0,71 \pm 0,02$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$	$0,54 \pm 0,15$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$	$1,68 \pm 0,06$ $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$

Примітка:

P_1 - вірогідність відхилення відносно групи "інтактний контроль";

P_2 - вірогідність відхилення відносно групи "діабет + плацебо";

P_3 - вірогідність відхилення відносно групи "діабет + метформін".

Таким чином, пероральне застосування фітоконцентрату на протязі місяця призводить до стійкого покращання глікемічного контролю шляхом зниження на 45% рівня базальної гіперглікемії, підвищення функції панкреатичних бета-клітин і зменшення гіперглікемічної реакції на навантаження глюкозою у діабетичних тварин, а також до зниження удвічі концентрації НЕЖК і нормалізації рівня тригліцеридів у діабетичних тварин.

Гіпоглікемічна дія фітоконцентрату та його вплив на ліпідний обмін дорівнює препарату порівняння метформіну (табл.1, 2, 3). Виявлений гіпоглікемічний ефект фітоконцентрату у поєднанні з антиоксидантними властивостями і позитивним впливом на ліпідний обмін, а також низька токсичність обґрунтовує перспективність його застосування для покращання глікемічного контролю і профілактики макро- та мікросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет.

Використана література

1. Drewnowski A. Intense sweeteners and energy density of foods: implications for weight control // *Europ. J. of Clin. Nutr.* - 1999. - V. 53. - P.757-763.
2. Analysis of Stevia glycosides by capillary electrophoresis /P. Mauri, G. Catalano, C. Gardana et al. // *Electrophoresis.* - 1996. - Vol. 17, N 2. - P.367-371.
3. Davidson VD, Peters AL 1997 An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 102:99-110.
4. Cusi K, Consoli F, DeFronzo RA 1996 Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4059-4067.
5. Melis M. S. Chronic administration of aqueous extract of Stevia rebaudiana in rats: renal effects // *J. Ethnopharmacology.* - 1995. - Vol.28, N 3. - P.129-134.
6. Okamoto H. Regulation of proinsulin synthesis in pancreatic islets and a new aspect to insulin-dependent diabetes // *Molec. Cell. Biochem.* - 1981. - Vol.3. - P.43-61.
7. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski et al. // *Diabetologia.* - 1985. - Vol. 28. - P.412-419.
8. Determination of the glycosylated hemoglobine with a new microcolumn procedure / Abraham E. S., Huff T. A., Cope N. D. et al. // *Diabetes.* - 1978. - Vol.27. - P.931-937.
9. Johnson R. N., Metcalf P. A., Baker J. R. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control // *Clin. Chim. Acta.* - 1982. - Vol.127. - P.87-95.