

## NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

Gyógyszerészet 56. 467-474. 2012.

### Vércukorszint csökkentő hatású újabb növényi anyagok

*Szendrei Kálmán, Kiss Tivadar és Hunyadi Attila*

#### *Bevezetés*

A gyógynövény-alapú gyógyszerkészítmények létrehozásával és értékelésével kapcsolatban gyakori nehézséget jelent az, hogy a teával, vagy más kivonattal tapasztalt, esetleg kísérletesen is dokumentált hatást kiváltó aktív anyag(ok) nem, vagy csak részben ismer(tek). Ilyenkor a készítmény alapjául szolgáló kivonat jellemzése, standardizálása csak megközelítően oldható meg a kivonatban mindig jelenlévő, önkényesen választott anyag(ok) kimutatásával, mérésével. Több növényből összeállított keveréknél ideális esetben minden egyes növény-összetevőre hasonló elv alapján választott jellemző anyag(ok) vizsgálata adhat információt a készítmény minőségéről.

A fentiekkel szemben gyakoriak az olyan esetek is, amelyeket a bőség zavarának tekinthetünk a gyógynövénykutatásban, készítményfejlesztésben. Azokról az esetekről van szó, amikor: (a) egy gyógynövényben több, esetleg sok különböző hatóanyag van; illetve (b) sok „hatásosnak, ígéretesnek” deklarált gyógynövény teljesen eltérő kémiai szerkezetű és kísérletes körülmények között hatást mutató tartalomanyagokkal rendelkezik. Sajnos legtöbbször egyik sem eléggé hatásos, biztonságos ahhoz, hogy gyógyszerértékű készítmény alapjául szolgáljon. Az előbbi esetekben a tervezett alkalmazást megalapozó farmakológiai és fitokémiai vizsgálatokból az szokott kiderülni, hogy nem egy, hanem több jellemző tartalomanyag fejt ki hasonló/egyirányú, de különböző intenzitású és eltérő hatásmechanizmusú farmakológiai hatást. Az egyes hatásos anyagok kémiai szerkezete és relatív mennyisége a kivonatban lehet hasonló, de nagyon különböző is. Ez nagyon sok fontos gyógynövényünkre jellemző (Hypericum, Ginkgo, Silybum stb.). Ilyenkor mind-egyik összetevő hozzájárulhat az összkivonat hatásosságához, relatív biztonságosságához, toxicitásához és egyéb nemkívánatos hatásaihoz is. Ilyenkor a készítmény megbízható jellemzése szintén feltételezi legalább a fontosabb hatáshordozó anyagok mérését.

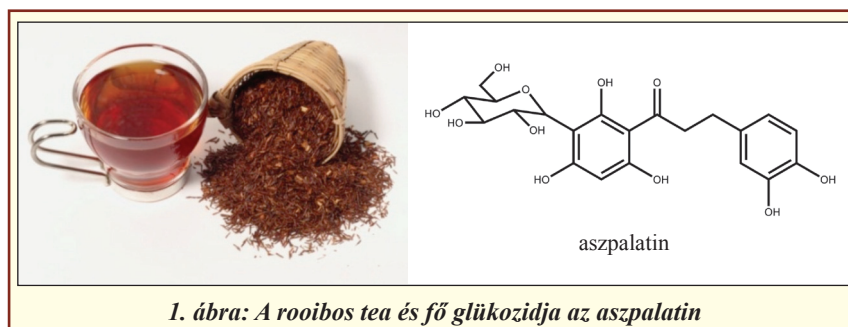
A (b) csoportba sorolható esetek száma is tetemes. Ma százával kerülnek tudományos vizsgálat alá olyan gyógynövények, amelyeket valahol bizonyos célokra alkalmaz a lakosság vagy a helyi gyógyászat. Ezek többsége kísérletes körülmények között is mutat „ked-

vező” hatást, majd a fitokémiai feldolgozás is talál bennük farmakológiailag aktív (gyulladásgátló, görcsoldó, vérnyomáscsökkentő, koleszterinszintet, vagy vércukorszintet csökkentő, mérséklő) anyagokat. Mint már említettük, legtöbbször nem egyet, hanem többet. A sok különböző gyógynövényben talált, szerkezetében nagyon különböző, hatásos, természetes anyagok száma mára sok száz. Szerencsére a kórfolyamatok egyre mélyülő, részletesebb megismerése a rendelkezésre álló kísérleti eszközök, célfolyamatok gyarapodásával folyamatosan újabb hatásos anyagok felfedezését eredményezi ezen a területen is.

#### *A vércukorszint befolyásolása gyógy- és tápláléknövényekből nyert hatóanyagokkal*

A gyógynövényeket értékelő sorozatunkban mind-egyik szituációra bemutattunk számos példát, sőt egész gyógynövény csoportokat. Az egyik gyakran tárgyalt példa a vércukorszint csökkentő gyógynövényeké volt eddig is, és a jövőben is figyelemmel kívánjuk követni a velük kapcsolatos haladást még akkor is, ha reményeink egy áttörő erejű, gyógyszerként alkalmazásra kerülő újabb hatóanyagra, vagy növényre nagyon csekélyek. Indokainkat korábbi cikkeinkben már részletesen megírtuk [1].

A 2. típusú diabétesz („időskori cukorbeteg”) házi-szereként a hagyományok alapján több száz növényt alkalmaz a népies gyakorlat a világon. Egyesek mintegy 400-ra, mások nem kevesebb mint 800-ra becsülik az ilyen növények számát [2]. Korábbi elemzéseinkben rámutattunk, hogy feltűnően gyakoriak közöttük az adott kultúrkörnyezetben elsősorban táplálék-ként alkalmazott növények: zöldségek, gyökérgumók, termések, gyümölcsök, fűszerfélék. Ez feltűnő összhangban van az Egészségügyi Világszervezetnek a krónikus civilizációs megbetegedéseknek egészséges táplálkozással való megelőzésére/befolyásolására vonatkozó ajánlásaival [3]. Azt is megállapítottuk, hogy ezekben a táplálékokban a minden növényben jelenlévő szénhidrátokon, fehérjéken és zsírokon túl legtöbbször olyan specifikus aktív anyagokat is találtak, amelyek érthetővé teszik a megfigyelt és kísérletesen is igazolt előnyös szerepüket az egészséges állapot megtartásában.



**1. ábra: A rooibos tea és fő glükozidja az aszpalatin**

2006-ban Jung és munkatársai, majd ezévből Hung és munkatársai adtak egy-egy részletes összefoglalást az utolsó tíz évben publikált újabb aktív anyagokról, a velük kapcsolatos farmakológiai és humán kísérletekről és a szabadalmi bejelentésekről [2, 4]. Ezekből látható, hogy mára a kísérletes szinten aktívnak talált növényi hatóanyagok száma több száz és gyorsan növekszik. Az aktívnak talált vegyületek között csaknem minden fontosabb növényi hatóanyagcsoport képviselt, de kezdenek bizonyos szerkezet-hatás közötti összefüggések, ígéretesnek látszó szerkezet-típusok kirajzolódni. Ebből a sokaságból jelen közleményünkben önkényesen kiemelünk néhányat. Válogatásunk alapja vagy a növény jelentősége, vagy az izolált és jellemzett hatóanyagok újszerű hatása és szerkezeti előnyei (pl. könnyen előállítható a növényi nyersanyagból, vagy gazdaságosan szintetizálható).

A folytatódó nagy kutatói és termékfejlesztői érdeklődést a lakosság körében tapasztalható általános trendváltáson túl az is motiválja, hogy a rendelkezésre álló gyógyszerekre a betegek egy része viszonylag gyengén reagál, mások kellemetlen, kockázatos mellékhatásokkal rendelkeznek (lásd a rozigitazon és más glitazon származékok alkalmazásának korlátozását, illetve már bekövetkezett kivonását a gyógyszerpiacról) [5].

***Egy élvezeti tea, a rooibos, amelynek vércukorszint csökkentő hatása is van***

Alig több mint egy évtized óta vált ismert üdítő élvezeti teává Magyarországon a vörös színű rooibos tea (**1. ábra**). Egyike a újabban megjelent számtalan növény/gyógynövény egzotikumnak. A dél-afrikai Fokföldön honos és ma már egyre nagyobb területeken korszerű technológiával termesztett alacsony cserje, az *Aspalathus linearis* (*Fabaceae*) (magyar nevén vörös fokföldi rekettye) fermentált leveleiből és hajtás-csúcsaiból áll. Jellegzetes enyhe illata, kellemes íze és szép, tartós aranysárgától vörösre terjedő színe miatt népszerűsége gyorsan növekszik. Dél-afrikai szerzők szerint eredeti hazájában a teát gyakran kólikás csecsemőknél és felnőtteknél pontosan nem definiált gyomor- és bélpanaszokra alkalmazzák. Általános egészségvédő teának tartják, amely mentes minden erősebb hatású anyagtól (pl. koffein) [6, 7]. Ebben az értelem-

ben a kamillatea és az édeskömény tea dél-afrikai megfelelőjének tekinthetjük. Japán szerzők, Kawano és munkatársai 2009-ben dél-afrikai lakossági forrásokra hivatkozva közölték, hogy a helyi lakosság „cukorbeteg” kezelésére is fogyasztja és jónak tartja a rooibos teát. Farmakológiai értékeléssel vezérelt fitokémiai munkájuk eredménye-

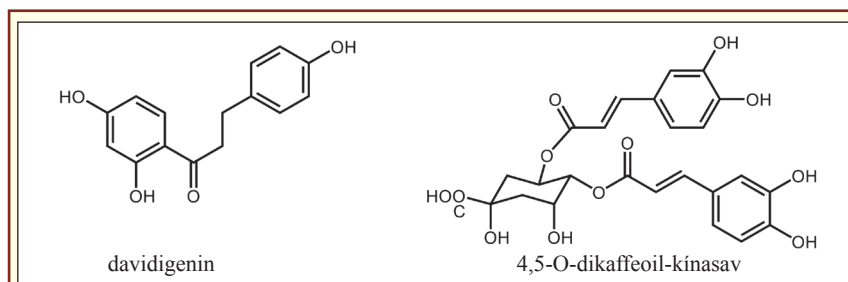
ként megállapították, hogy a növényre jellemző és már régen leírt fő dihidrokalkon-C-glükozid, az aszpalatin (**1. ábra**) 1-100 mmol koncentráció tartományban dóziszfüggően fokozza a szöveti glükóz felvételt és sejtkultúrában növeli az inzulinelválasztást. Élő állatokban (egerek) csökkenti az éhomi glükózszintet és javítja a károsodott glükóztoleranciát [8]. Amennyiben a hatásmechanizmus további tanulmányozása és a könnyen előállítható vegyület célzott módosítása (esetleg szintézissel) a hatás javítása céljából megvalósul, úgy az „élvezeti tea” kifejezeten „gyógynövény teává” léphet elő.

***Újabb adatok három antidiabetikus hatású fűszernövényről: tárkony, fahéj, görögszénamag***

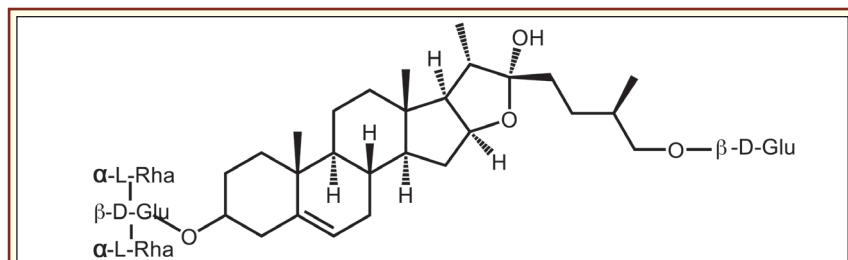
A tárkony, vagy tárkonyüröm (*Artemisia dracunculus*) hazánkban is régóta kedvelt, sőt ismét egyre divatosabb fűszernövény, számtalan felhasználási lehetőséggel élelmiszerként, fűszerként, aromanövényként. Csaknem minden kontinens flórájában jelen van, többnyire azonban termesztik. Gyógyászati alkalmazásai jóval kevésbé ismertek, de mint minden jó fűszernek, a tárkonynak is ismerik az általános étvágy- és emésztésjavító tulajdonságát (lásd esztragonacet, fűszerke-



**2. ábra: A tárkony (*Artemisia dracunculus*)**



3. ábra: A davidigenin és a 4,5-O-dikaffeoil-kinic acid szerkezeti képlete



4. ábra: A protodioszin

verékek). 2006-ban Logendra és csoportja, majd 2007-ben egy nagyobb nemzetközi kutatócsoport *in vitro* enzimgátlási kísérletekkel irányított feldolgozásban aktív dihidrokalkonokat (pl. davidigenin), egy aktív flavont és egy ugyancsak aktív fahéjsavésztert izolált a növényből (3. ábra). Ezek alacsony koncentrációkban aldózreduktáz gátlónak és inzulinnal összehasonlításban glükoneogenezis gátlónak bizonyultak [9, 10]. Ezzel ismét gyarapodott azoknak az ismert fűszereknek a száma, amelyek a vércukorszintet is csökkenteni tudják, azonban nem biztos, hogy a leggyakoribb alkalmazások mellett szokásos mennyiségekben ez a hatás érvényesül.

A fahéjról (*Cinnamomi cortex*) 2008-ban közölt saját értékelésünkkel csaknem egyidőben megjelent egy újabb kísérletes publikáció a drog vércukorszint csökkentő összetevőiről [11]. Ebben a szerzők ismét úgy foglalnak állást, hogy a fahéj fő (vagy egyik fő) vércukorszint csökkentő hatóanyaga maga a fahéjaldehyd, tehát a fahéjolaj fő illó komponense. Miközben ez a megállapítás segítheti a hatásosság/hatóanyagszint racionális értelmezését, megkérdőjelezi a ma forgalomban lévő étrend-kiegészítő készítmények többségének hatásosságát. Ezekben ugyanis nem az illóolajat, vagy annak megfelelő lipidextraktumot, hanem vizes, vagy vizes-alkoholos kivonatokat alkalmaznak a gyártók [1].

2006-ban e folyóirat hasábjain már megállapítottuk, hogy a görögszéna (*Trigonella foenum-graecum*, *Fabaceae*) termése vércukorszint csökkentő hatását több évtized óta közölt kísérletes adatok ismételtén igazolták. A hatás mechanizmusát vizsgálták és megállapították, hogy több komponensű. Azonban abban a mai napig nincs egyetértés, hogy az milyen hatóanyag(ok)nak köszönhető. Adatok vannak a termésben gazdagon jelenlévő (25-45%!) galaktomannán-komplex kifejezett vér-

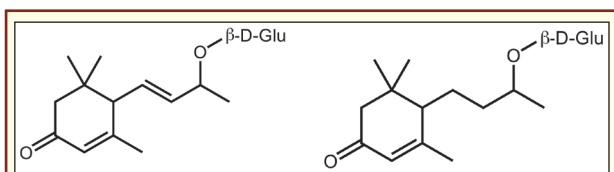
cukorszint csökkentő hatásáról, más szerzők ezt a hatást a drogra jellemző speciális szerkezetű aminosavra, a 4-hidroxi-izoleucinra vezetik vissza [1]. 2010-ben Goel benyújtott egy szabadalmat a görögszénamagból extrahált több mint 70%-ban szteroid szaponinokat tartalmazó koncentrátum előállítására és antidiabetikumként történő alkalmazására. A furosztanol-vázis szaponinkeverék több mint 30%-át egyetlen anyag, a protodioszin (4. ábra) adja, ezért a szerző ezt tekinti a hatáshordozónak. Ezt a véleményét az támasztja alá, hogy a protodioszinban gazdag készítmény szignifikánsan csökkentette a patkányok vércukor szintjét két hetes orális adagolásban.

Önkéntesen végzett kísérletben napi 500 mg dózisban, naponta egyszeri vagy kétszeri adagolásban hatásosnak találták a szert egyedül, vagy más antidiabetikumokkal kombináltan adagolva [12]. Ezek az eredmények meglepetésnek tekinthetők, hiszen a szteroid szaponinok hatalmas gazdasági jelentősége ellenére eddig nem volt ilyen alkalmazási területük. A görögszénamagot eddig is az emberek százmilliói alkalmazták étkezési célokra, főleg az ázsiai kontinensen. Ezért feltehető, hogy szaponinja sem rendelkezik káros mellékhatásokkal. Azonban ennek bizonyítása, az adott koncentráttal, a javasolt adagolásban még meg kell történnjen.

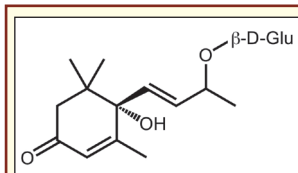
#### Új vércukorszint csökkentő hatóanyagok egy közismert növényből és ismert élőködőjéből

Kisebb túlzással a Kárpát-medence gyógynövény használatában a jellegzetességek közé soroltuk korábbi ismertetőnkben az eperfa (elsősorban a fehér eperfa, *Morus alba*) levelének antidiabetikus teákban való alkalmazásait. Megállapítottuk, hogy érdekes módon ez az alkalmazás a világ legkülönbözőbb régióiban, leginkább Ázsiában ismert, mégsem szerepel a mai fitoterápia eszköztárában. 2006-ban értékeltük a rendelkezésre álló fitokémiai és farmakológiai irodalmat és kiderült, hogy a népies alkalmazást nagyszámú állatkísérletes és humán vizsgálatban igazolták. Egy mástól független kutatások azt is kiderítették, hogy legalább négy teljesen eltérő kémiai szerkezetű anyagcsoport fejt ki a gyökérkéreg és a levél vércukorszint csökkentő hatását: flavonoidok és rokon vegyületek, iminocukrok, ekdiszteroidok és proteinek [1]. Mivel Európában mindenütt a levéldrogot alkalmazzák, a figyelem nálunk erre a drogra összpontosul. Intézetünkben első közlésünk óta tovább folyik a levéldrog





5. ábra: Megastigmánok a fehér eperfa leveléből



6. ábra: Az inzulin-felszabadulást kiváltó vegyület

fitokémiai és farmakológiai vizsgálata. *In vitro* és *in vivo* farmakológiai mérésekkel követett munkában a 70%-os etanolos kivonat aktív komponenseinek feltérképezéséből (mapping) egyre világosabban kirajzolódik az,

hogy a kivonat teljes aktivitásáért felelős összetevők alapvetően eltérnek a gyökérkéregétől. A feldolgozott hazai mintából az eddig elkülönített, illetve HPLC-DAD és MS/MS technikával azonosított és mennyiségileg meghatározott fő aktív anyagok a klorogénsav és a rutin [14], amelyek közlés alatt álló eredményeink alapján kb. 40-50%-át adják az aktivitásnak (2. típusú diabéteszes patkánymodell). Mellettük még több egyszerű aromás fenol- illetve karbonsav származék is hozzájárul az aktivitáshoz, ideértve a levél korábban ilyen szempontból nem vizsgált illó komponenseit is. Egy *in vitro* kísérletsorozatban (adipociták 24 órás glükóz felvétele inzulin nélkül és annak jelenlétében) megállapítást nyert, hogy a levél forróvízes kivonatából (tea) diklórmetánnal extrahált illóolajszerű anyagkeverék (összmenyisége 0,24%) kifejezett dóziszfüggő aktivitást mutat, míg a keverék domináns komponense, a loliolid inaktívnak bizonyult [15]. Érdemes megemlíteni a fehér eperfalevélből intézetünkben izolált két megastigmán származékot is (5. ábra) [16, 17]. Egy ezekkel rendkívül közeli szerkezeti rokonságban álló anyagról korábban kimutatták, hogy *in vitro* szignifikáns inzulin-felszabadító hatást képes kiváltani patkány B-sejteken (6. ábra) [18].

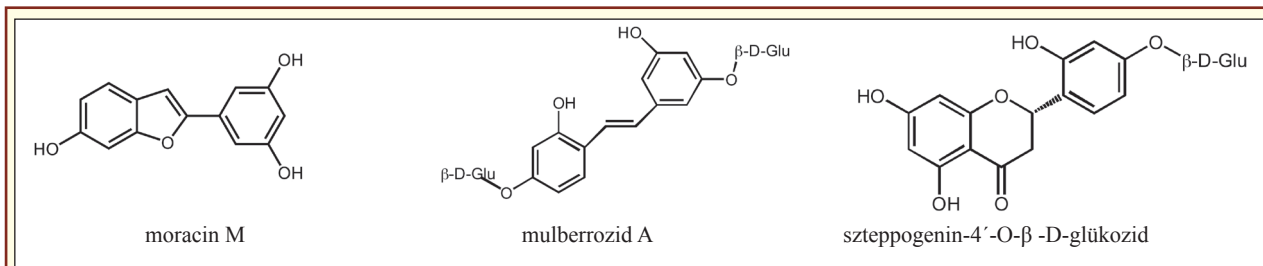
Kínában elsősorban a gyökérkéreg kémiai és farmakológiai vizsgálatával foglalkoznak. Zhang és munkatársai 2009-ben egy flavanon-, egy stilbén-glükozidot és egy benzofurán származékot izoláltak (7. ábra). Utóbbi a stilbén gyűrűzárt formájának tekinthető.



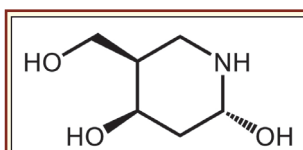
8. ábra: A fehér eperfa levele selyemhernyókkal

Mindhárom izolált anyag (a szteppogenin-4'-O- $\beta$ -D-glükozid 50 mg/kg, a moracin M 100 mg/kg, *p.o.* dózisban) hipoglikémiát váltott ki alloxán-diabéteszes egerekben (pozitív kontrollként gliklazidot alkalmaztak) [19]. Az alkalmazott magas dózisok miatt nem tekinthetjük igazán ígéretes anyagoknak ezeket a vegyületeket. Azonban a *Morus alba* drogként alkalmazott gyökérkérgének és levelének eddigi fitokémiai vizsgálatait ezúttal is megerősítik a már említett szabályt, miszerint a gyógynövények hatásaiért rendszerint a hatóanyagok egész csoportjai tehetők felelőssé. Feltűnő a moracin M és a mulberroزيد A szerkezetének hasonlósága az amorfrutinokéhoz, ami felveti annak lehetőségét, hogy ezek az anyagok is rendelkeznek az amorfrutinok ígéretes hatásaival (lásd lentebb).

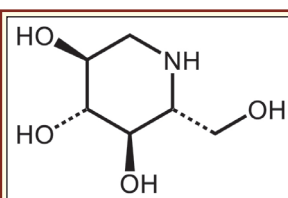
Emlékeztetjük az olvasót a 2006. áprilisi számban megjelent közleményünk 1. ábrájára, amelyen a fehér eperfa levelét ellepik a selyemhernyók (8. ábra). Közleményünk folytatásában már akkor említést tettünk arról, hogy Kína egyes területein, ahol intenzív a selyemtermelés, a selyemhernyó excrementumát (az ábrán piros nyíllal jelezve) és bábját is fogyasztja a lakosság diabétesz ellenes szerként. Közismert, hogy a selyemhernyó (*Bombyx mori*) kizárólagosan az eperfa levelét fogyasztja (monofág). Ezért egyszerre tekinthetjük fito- és zookémiai érdekességnek kínai szerzők, Zhu, Bai és Qi szabadalmát, akik a hernyóból és annak excrementumából extrahált alkaloidkeverék fő-



7. ábra: A moracin M, a mulberroزيد A és a szteppogenin-4'-O- $\beta$ -D-glükozid



9. ábra: (2R,4R)-dihidroxí-(5R)-hidroximetilpiperidin a selyemhernyó excrementumának főalkaloidja



10. ábra: Az 1-deoxinójirimicin

komponensét tisztán előállították (9. ábra) és megállapították, hogy a) az egy trihidroxipiperidin származék; b) mint ilyen, nyilvánvalóan a hernyó által az eperfa levelével alacsony koncentrációban elfogyasztott iminocukrok, főleg az 1-deoxi-nojirimicin (10. ábra) székllettel kiválasztott metabolikus terméke; és c) az iminocukrokhoz hasonlóan kifejezett  $\alpha$ -glükózidáz gátló hatása. Az anyagot 1-deoxi-nojirimicinhez keverve előállítottak egy terméket a diabétesz és az adipozitás kezelésére [20].

### Egy diabétesz ellen használt indiai zöldségféle újabb hatóanyagai

Korábban többször említettük, hogy a vércukorszint csökkentő fűszer-, zöldség- és gyógynövények között feltűnően sok az indiai eredetű, az ottani lakosság valamelyik csoportja által háziszerként, sőt az Ajurvéda gyógyászati rendszerben is alkalmazott helyi növényi táplálék- és gyógynövény. Ezek között India-szerte, és ma már egyre inkább világszerte is a legismertebbek közé tartozik a balzsamkörte (*Momordica charantia*, *Cucurbitaceae*) termése, sőt a levele is. A balzsamkörtevel már a múlt évben részletesen foglalkoztunk és megállapítottuk, hogy mind a hatása, mind a hatóanyag spektruma rendkívül összetett. Az egyes kutatócsoportok álláspontja a legfontosabb hatáshordozó anyagokról nagyon eltérő: vannak akik kukurbitacinszerű anyagokat, mások szterol-glikozidokat, vagy flavonoidokat, ismét mások fajspecifikus peptideket és végül egy kutatócsoport egy sajátos cukoralkoholt, a D-kiroinozított tartja a többtényezős hatásért felelősnek [1]. Egy nagy nemzetközi kutatócsoport tovább boncolgatta a hatásmechanizmus egyes összetevőit és négy olyan kukurbitacin glikozidot talált a terméshűsban, amelyek aglikonja stimulálta a glükóz transzporter-4 transzlokációját a sejtmembrán felé, és ez a megnövekedett AMPK aktivitáson keresztül fokozta az inzulinaktivitást [21]. A kép ezzel semiképpen sem vált egyszerűbbé, sőt megnehezíti a reprodukálható extraktumok, készítmények gyártását ebből az egyébként attraktív zöldség- és gyógynövényből.

### És a hazai diabétesz-gyógynövények?

Már a sorozatunk indító számaiban is szóvá tettük, hogy a legkevesebb tudományos értékű vizsgálat ép-

pen a vércukorszint csökkentőként ajánlott, népiesen ismert hazai növényekkel (bábhüvely, kukoricabajusz, csalánlevél, feketeáfonya levél) történt az elmúlt kb. fél évszázadban. Sem a nekik tulajdonított „kedvező hatást”, sem az azt kiváltó hatásos összetevőket nem írták le a korszerű farmakológia és fitokémia kívánalmainak megfelelő szinten. Ennek ellenére ezeket is forgalmazzák gyógynövényesek, füvesemberek, sőt néhány teakeverékben, vagy koncentrátumokból álló készítményben is forgalomban vannak erre a célra is [1]. Ezek javallatai ellenőrizhetetlen, anekdotikus információkon alapulnak. A bevezetésben említett Hung-féle összefoglalóban is csak néhány diabétesz teákban is szereplő hazai előfordulású gyógynövényre találunk olyan utalást, amely vagy a hatást, vagy a hatóanyagokat kísérli meg konkretizálni. Ezek közül említésre méltónak csak a diófa (*Juglans regia*, *Juglandaceae*) levelének vizsgálatát tartjuk. Ezt a drogot a Közel-Kelet egyes országaiban, így Iránban alkalmazzák diabétesz teák alkotójaként. Egy iráni orvoscsoport 2008-ban a levélből készített etanolos kivonat hatását vizsgálta meg 200 mg/kg napi dózisban alloxán-diabéteszes patkányokon glibenklamiddal (0,6 mg/kg) összehasonlításban. A kivonat az éhomi vércukorszintet mérhetően csökkentette, az inzulinszintet megemelte és a glikozilált hemoglobinszintet szignifikánsan csökkentette. Nem észleltek káros szövettani elváltozásokat a májban. Azonban az alkalmazott magas dózis nem ad egyértelmű választ sem a levél human hatásosságára, sem a kivonat hatásáért felelőssé tehető hatóanyagokra vonatkozóan [22]. Az eddig ismertté vált csekély bizonyíték nem látszik indokolni a diófalevél kifejezett ajánlását ún. diabétesz teákban.

### Két meglepő felfedezés: édes ízű növények hatóanyagaival a diabétesz ellen

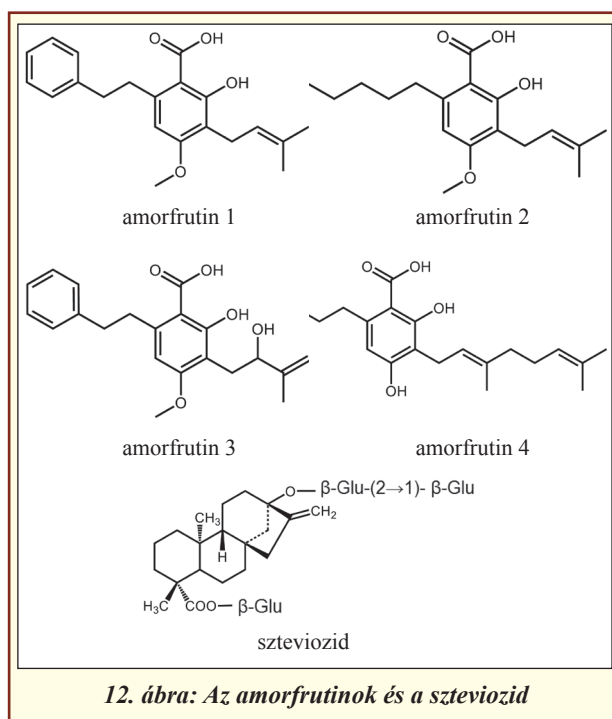
Közismerten léteznek olyan növények, amelyek édes ízüket nem a magas szacharóz, glükóz, fruktóz, más cukor, vagy cukoralkohol tartalmuknak, hanem teljesen eltérő kémiai szerkezetű anyagoknak köszönhetik.



11. ábra: A gyalogakác

Szinte mindenki fogyasztott már valamilyen édesgyökérből (*Glycyrrhiza glabra*, *Fabaceae*) készült, vagy azt is tartalmazó édességet, cukorkát és italt. Robbanásszerűen növekszik a sztevia (*Stevia rebaudiana*, édesfű, *Asteraceae*) népszerűsége napjainkban az iparosodott világ egészén. Mindkét növény teája, vizes vagy alkoholos kivonata erősen édes ízű, azonban egyik sem tartalmaz érdemleges mennyiségben szacharózt, vagy más édes ízű szénhidrátot. Ebből az is következtethető lenne, hogy alkalmasak lehetnek a cukor helyettesítésére a táplálkozásban. Ez azonban csak részben igaz és egészen a közelmúltig egyik sem nyert célzott alkalmazást a cukorbetegség diétájában, vagy a 2. típusú diabétesz megelőzésében. Úgy tűnik, hogy váratlan felismerések következtében most mindkét növényvel kapcsolatban alapvető fordulat következhet be. A két növény ezirányú alkalmazása azonban teljesen eltérő úton haladt az utolsó évtizedekben.

Az egyébként előnyös terápiás tulajdonságú glitazonok kudarc hatására egy francia (Pasteur Intézet, Lille) és egy német (Max Planck Intézet, Berlin) kutatócsoport a glitazon típusú antidiabetikumok hatásait utánzó természetes anyagokat kerestek az utóbbi években. A glitazonok hatásának alapját a PPAR-gamma-receptor (Peroxisome Proliferator-activated Receptor) aktiválása képezi. A receptor gamma-altípusa erőteljesen növeli az izom-, zsír- és májsejtek inzulinérzékenységet [23, 24]. A Berlini Molekuláris Genetikai Csoport munkatársai által irányított, több jelentős intézményt összefogó kutatásban specifikus hatású anyagokat keresve molekuláris szerkezet-receptorkötődés alapján 80.000 természetes anyagból mintegy kilencvenet választottak ki, majd azok közül is a legígéretesebbnek az amorfrutinokat találták. Ezeket az anyagokat jóval korábban a *Fabaceae* családba tartozó gyalogakából (*Amorpha fruticosa*) (11. ábra) írták le először, de csak antibakteriális és gyulladásgátló hatásukat vizsgálták [25, 26]. Most a szerzők az édesgyökérben is megtalálták kis koncentrációban az amorfrutinok néhány képviselőjét. A mostani kísérletekben ezek az anyagok az adipozitásra és 2. típusú diabéteszre alkalmazott egérmockon erőteljesen megemelték a szöveti inzulinérzékenységet, befolyásolták a vércukor és vérzsír szintet, és huzamosabb alkalmazásban a zsírmáj kialakulását is gátolták. A szerzők fontosnak tekintik, hogy az amorfrutinok tolerálhatósága jóval meghaladja a glitazonokét, a mellékhatásai elhanyagolhatóak (egereken). Ezt a magasabb PPAR-receptorszelektivitásukkal magyarázzák. Külön előnynek látszik az amorfrutinok (12. ábra) kifejezett gyulladásgátló hatása is, mert a metabolikus zavarok alapján látenszen mindig meghúzódnak alacsony szintű szöveti gyulladási folyamatok. Az anyagok prognosztizált jelentőségét mutatja az is, hogy angol kémikusok, *Laclef* és *mtsai* máris megvalósították a viszonylag egyszerű szerkezetű, királis



centrumoktól mentes amorfrutin A szintézisét öt lépésben, 16%-os összkitermeléssel [27]. A berlini csoport viszont bejelentette, hogy nagyléptékű extrakciós eljárást dolgozott ki ezeknek az anyagoknak az előállítására [28]. Hogy végül melyik eredetű amorfrutinok lesznek kaphatók a jövőbeli diabétesz szerekben (ha egyáltalán a fejlesztés eredményes lesz), ma nem tudjuk megmondani. Azonban akár a szintetikus, akár a növényből (édesgyökér, gyalogakác, vagy más) tisztított hatóanyag lesz az, a gyógynövények vizsgálata mindenképpen hozzájárulhat egy újabb, sikeresebb gyógyszer típus létrehozásához.

A sztevia az Egyesült Államok déli részein, Közép- és Dél-Amerika egyes területein, így Mexikóban, Paraguay-ban honos félcserje, amelynek levelei kifejezetten erősen édes ízűek. Egyes indián törzsek, sőt a szélesebb lakosság is elsősorban teában és élelmiszerekben alkalmazza édesítőszernek, diabéteszben és hipertóniában. Az édes ízt kiváltó anyagait már 1931-ben leírták [29], a főkomponens a szteviozid (12. ábra) 150-300-szor édesebb ízű a szacharóznál. (A jelentős szórás valószínűleg az alkalmazott eltérő tisztasági fokú anyagmintákból adódik). A levéldrog nem vált világszerte alkalmazottá, hanem az abból iparilag is könnyen előállítható szteviozid. Ennek az édesítőanyagnak a fogyasztása egyes forrásmunkák szerint Japánban meghaladja a cukorét. Európában biztonságossági aggályok miatt évekig nem engedélyezték, illetve nem ajánlották az alkalmazását élelmiszerekben (EFSA ajánlások). Később a hatóság álláspontja megváltozott és ma gyors ütemben szaporodnak a szteviozidot tartalmazó legkülönbözőbb termékek a hazai forgalmazásban is [30]. Utólag nem tudjuk eldönteni, hogy az aggályokban mennyiben játszott sze-



repet a cukoripar befolyása és mennyiben volt az álláspontváltozás a szteviozid forgalmazásban érdekelt cégek nyomásának eredménye. Naponta tapasztaljuk, hogy az édesítő anyagok piacán hatalmas a harc a répacukor gyártók és a szintetikus édesítőszerkeket (ciklamátot, cukoralkoholokat) propagálók között is. Most a sztevioziddal egy újabb természetes édesítő anyag lépett be erre a piacra. Édesítő ereje kétségtelenül jelentős (lásd a miniatűr édesítő tablettákat, pasztillákat), viszont a szacharóz ízéhez szokottak számára a szteviozidnak is van olyan jellegzetes utóíze mint a többi édesítőszernek, amihez hozzá kell szokni.

Érthető, hogy már az ipari termelés megindulása előtt, a nyolcvanas évek közepétől megkezdődött (pl. Japánban) a szteviozid farmakológiai, toxikológiai vizsgálata a minél szélesebb alkalmazási lehetőségek megalapozására. Kiderült, hogy a szteviozid nem csupán egy kalóriamentes édesítőszer, hanem kifejezetten növeli (állatkísérletekben) a glükóztoleranciát a Na<sup>+</sup>-ürítés és a vizeletvolumen egyidejű fokozásával, ezáltal enyhe vérnyomáscsökkenést is okoz [30]. Ezen kívül a pankreasz szigetek  $\beta$ -sejteire gyakorolt direkt hatással stimulálja az inzulinválasztást is [6]. Jung 2006-ban még az ígéretes gyógyszerjelöltek között említette a szteviozidot, azonban a biztonságossága körüli vita és nem utolsósorban a rendkívül erős édes íz eddig megakadályozta abban, hogy valóban azzá váljon.

### Összegzés

1. A 2. típusú diabétesz jelentőségének megfelelően hatalmas erőfeszítések folynak a meglévő antidiabetikus gyógyszerpaletta kiegészítésére egyre korszerűbb, specifikusabb és biztonságosabb szerek létrehozására. Ezek egyik iránya egyértelműen jellemzett, új és újszerű hatásmechanizmussal rendelkező hatóanyagok keresése a növényvilágból standardizálható készítmények számára.
2. A kórkép kialakulásában szerepet játszó komplex biokémiai folyamatok pontosabb megértésével párhuzamosan növekszik az egyre specifikusabb szerek létrehozásának lehetősége és ez folyamatosan újabb hatóanyagok felfedezését teszi lehetővé a természetből is. A kísérletes körülmények között aktívnak talált növényi hatóanyagok száma ma már sok százra tehető; a kémiai szerkezetet tekintve szinte minden fontosabb növényi hatóanyagcsoport képviselői megtalálhatók közöttük. Azonban az európai törzskönyvezett gyógyszerekben eddig egy sem jelent meg hatóanyagként.
3. A közlemény önkényes válogatás alapján mutat be néhány újabb növényi eredetű anyagot, elsősorban (de nem kizárólag) olyan Ázsiában honos gyógy-, fű-

szer- és zöldségnövényekből, amelyeket a lakosság megfigyeléses alapon a diabétesz kezelésére vagy megelőzésére is alkalmaz háziszerként. A tárgyalt növények: *Aspalathus linearis*, *Artemisia dracunculus*, *Cinnamomum cassia*, *Trigonella foenum-graecum*, *Morus alba*, *Momordica charantia*, *Juglans regia*, *Glycyrrhiza glabra*, *Stevia rebaudiana*. Az újabb hatásos anyagok felfedezése kiegészíti, egyes esetekben először teszi értelmezhetővé a fenti növények megfigyelt, leírt hatásával kapcsolatos eddigi ismereteket.

4. Az amorfrutinok újszerű hatásmechanizmusának köszönhetően élénk figyelem irányul jelenleg azok terápiás alkalmazási lehetőségeire a diabétesz és következményeinek kezelésében.

### Köszönetnyilvánítás

A *Morus alba* antidiabetikus hatóanyagainak kutatását az OTKA PD-75383 azonosítójú pályázat támogatta.

### IRODALOM

1. Szendrei K. és mtsai : Gyógyszerészet 49, 427-428 (diabétesz teák), 615-622 (vércukorszint csökkentő növények 1.), 683-688 (vércukorszint csökkentő növények 2.), 770-774 (metformin és akarbóz) (2005); 50, 29-32 (peptidek), 89-94 (csalán 1.), 169-173, 179-181 (csalán 2.), 243-248 (eperfalevél 1.), 298-306 (Plantago maghéj), 422-427 (eperfalevél 2.), 498-503 (áfonyák 1.), 559-566 (áfonyák 2.), 626-631 (lepkeszegmag, guár, szentjánoskenyérfa mag 1.), 683-689 (lepkeszegmag, guár, szentjánoskenyérfa mag 2.), (2006); 52, 606-615 (fahéj) (2008); 55, 405-410 (Momordica 1.), 463-471 (Momordica 2.), 472-473 (Momordica 3.) (2011). – 2. Hung, H.-Y et al.: Nat. Prod. Rep. 29, 580-606 (2012). – 3. World Health Organization: Technical Reports Series No. 916. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO, Geneva, 2003. – 4. Jung, M. et al.: Curr. Med. Chem. 13, 1203-1218 (2006). – 5. European Medicines Agency: EMA recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim, Anti-diabetes medication to be taken off the market, EMA/585784/2010, 2010.09.23. – 6. Csupor D. és Szendrei K.: Magyar Családorvosok Lapja 2008(6), 32-35. – 7. Van Wyk, B.-E., Wink, C and Wink, M.: Handbuch der Arzneipflanzen. Wiss. Verlagsges. Stuttgart, 2004. – 8. Kawano, A. et al.: Phytomedicine 16, 437-443 (2009). – 9. Logendra, S. et al.: Phytochemistry 67, 1539-1546 (2006). – 10. Govorko, D. et al.: J. Physiol. Endocrinol. Metab. 293, E1503-E1510 (2007). – 11. Subash Babu, P. et al.: Phytomedicine 14, 15-22 (2007). – 12. Goel, K. P.: Szabadalmi bejelentés WO2010140165A1, 2010. – 13. Sharma, S. B. et al.: J. Ethnopharmacol. 104, 367-373 (2006). – 14. Hunyadi, A., et al.: Planta Med. 76, 1217 (2010). – 15. Hunyadi, A., et al.: Phytother. Res. közlés alatt (2012). – 16. Hunyadi, A., et al.: Planta Med. 73, 941 (2007). – 17. Hunyadi, A., et al.: Planta Med. 74, 1117 (2008). – 18. Khan, S. K., et al.: Pharm. Biol. 41, 512-515 (2003). – 19. Zhang, M. et al.: Fitoterapia 80, 475-477 (2009). – 20. Zhu, Y. Bai, G and H. Qi.: Szabadalom CN 101671293A. 2010. – 21. Tan, M. J. et al.: Chem. Biol. 15, 263-273 (2008). – 22. Asgary S. et al.: J. Med. Food 11, 533-538 (2008). – 23. Lefebvre, Ph. and Stackls, B.: Proc. Nat.

Acad. Sci. 109, 7136-7137 (2012). – 24. Weidner, C. et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. 109, 7257-7262 (2012). – 25. Laclef, S et al.: Tetrahedron Lett. 53, 225-227 (2012). – 26. Dat, N. T. et al.: J. Nat. Prod. 71, 1696-1700 (2008). – 27. Mitscher, L. A. et al.: Phytochem. 20, 781 (1981). – 28. Viegerer, U.: PZ. Online: www. Pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=41709. – 29. 29. M. Bridel, R. Lavielle : Comptes Rendus Part 192, 1123-5, (1931). – 30. Janicke, C., Grünwald, J., Brendler, T. : Handbuch der Phytotherapie. Wiss. Verlagsges. Stuttgart, 2003.

Szendrei, K., Kiss, T. and Hunyadi, A.: **The position of herbal medicinal products in today's therapy. New plant products with potential antidiabetic activity.**

*Driven by the dramatic increase in the prevalence of type 2 diabetes and by the modest success of available medications, the quest after new drugs of synthetic and natural origin continues. Many plant species used in traditional medicine or in nutrition in the various parts of the world are undergoing scrutiny for active principles with good activity and safety profiles. Hundreds of „promising compounds with good potential” have been described during the last decade, including some entirely new structural types. The paper presents recent progress in the discovery of such new active principles of the following plant species: Aspalathus linearis, Artemisia dracunculus, Cinnamomum cassia, Trigonella foenum-graecum, Morus alba, Momordica charantia, Juglans regia, Glycyrrhiza glabra, Stevia rebaudiana.*

Szegedi Tudományegyetem Farmakognózi Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

## PÁLYÁZAT

A Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerész-tudományi Karai Öregdiák Szövetsége pályázatot hirdet egyetemi diplomát szerzett kollégák és egyetemi hallgatók számára.

### A pályázat témakörei:

- Az orvosi hivatás a XXI. században, megváltoztatható-e a hivatás tudat?
- A gyógyszerészeti hivatás és a gyógyszerészeti gyakorlat aktuális kérdései a XXI. században

### Formai követelmények:

A pályázatokat 2 példányban kell beküldeni és mellékelni kell CD lemezen vagy más adathordozón az elektronikus formátumot is. Terjedelme maximum 60 oldal (ábrákkal, táblázatokkal, képekkel, irodalmi hivatkozásokkal együtt). További formai követelmények: A/4-es lap, egyik vagy mindkét oldalán maximum 50 sor, és legalább 2 cm margó a jobb és bal széleknél.

### A pályázatok benyújtási címe:

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége (Szemészeti Klinika címén), 6720 Szeged, Korányi fasor 10-11.

A pályázatokhoz mellékelni kell egy saját névre megcímezett válaszborítékot, és ezen kívül a pályázó könnyebb elérhetőségének megadását is kérjük (telefonszám, e-mail cím).

**A benyújtás határideje:** 2012. október 15.

Pályázati díjak (a Makói Sanitas Bt. Támogatásával):

- I. díj: 100 000 Ft
- II. díj: 50 000 Ft
- III. díj: 20 000 Ft.

A pályázatok elbírálásáról és eredményéről a pályázók 2012. október 31.-ig értesítést kapnak. A díjak átadására előreláthatólag 2012. novemberében kerül sor, amelynek pontos időpontjáról az érintetteket külön értesíteni fogjuk. További információk az Öregdiák Szövetség postai címén, a 20-954-8199 telefonszámon vagy a következő e-mail címen érhető el: vegh@opht.szote.u-szeged.hu

Dr. Végh Mihály  
elnök

Dr. Sahin-Tóth István  
alelnök

Dr. Ember József  
alelnök