

Zastosowania gurmara (*Gymnema sylvestre*) w zapobieganiu i terapii cukrzycy

Applications of *Gymnema sylvestre*, in the prevention and treatment of diabetes

dr n. farm. Agnieszka Zielińska

Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Nr art. Lek.202204.01

■ **Słowa kluczowe:** gumar, *Gymnema sylvestre*, kwasy gymnemowe, cukrzyca, otyłość.

■ **Keywords:** *Gymnema sylvestre*, gymnemic acid, diabetes, obesity.

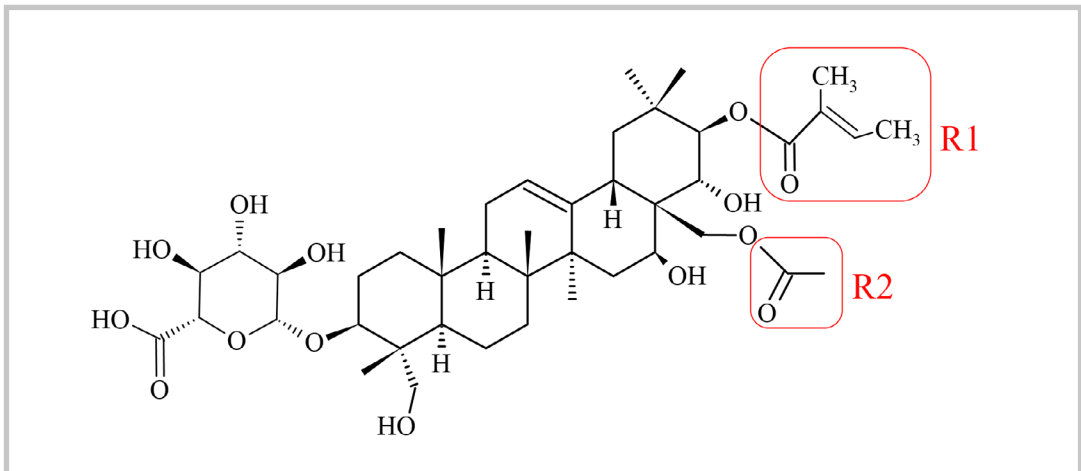
■ **Abstract:** Diabetes mellitus is a major endocrine disorder affecting nearly 10% of the population worldwide and a key issue of concern. There is a lot of interest in plant preparations that will allow to control diabetes with less side effects compared to a conventional antidiabetic drug. Such plants include *Gymnema sylvestre*, traditionally used in the Ayurvedic medicine system. *G. sylvestre* supplementation is effective in improving glycemic control and reducing lipid levels in patients with type 2 diabetes. It exhibits a wide range of other therapeutic effects (including anti-arthritis, immunostimulatory, antimicrobial and hepatoprotective effects). The gymnemic acids present in *G. sylvestre* block the absorption of carbohydrates in the intestine, thus preventing the consumption of "empty calories" that may contribute to obesity. Supplementation with *Gymnema sylvestre* can be an important part of the diet of people with diabetes as well as those in the high-risk group.

■ Wprowadzenie

Cukrzyca jest chorobą cywilizacyjną, która dotyka coraz większy odsetek populacji na świecie. Według X edycji Atlasu Cukrzycowego Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) [1], ok. 537 mln dorosłych (20–79 lat) żyje z cukrzycą, a 541 mln dorosłych ma zwiększone ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że całkowita liczba osób chorych wzrośnie do 643 mln do 2030 r. i 783 mln do 2045 r. Leczenie jest bardzo kosztowne; pochłania ok. 9% wszystkich wydatków na ochronę zdrowia [1]. Szacuje się, że w Europie w 2021 r. cukrzy-

ca była przyczyną śmierci ponad miliona osób. Dlatego bardzo ważnym problemem jest poszukiwanie nowych leków i produktów pochodzenia roślinnego. Dostępne są preparaty insuliny i syntetyczne doustne leki przeciwcukrzycowe, jednak problemem pozostaje oporność i skutki uboczne tych leków przy długotrwałym stosowaniu.

Dlatego duże zainteresowanie badaczy wzbudzają preparaty roślinne, które pozwolą kontrolować cukrzycę przy najmniejszych niepożądanych skutkach konwencjonalnego leku przeciwcukrzycowego. Do takich roślin należy gumar, *Gymnema sylvestre*, której prepara-



Rycina 1. Struktura chemiczna kwasu gymnemowego

ty mają długą tradycję stosowania, głównie w systemie medycyny ajurwedyjskiej, przy wielu dolegliwościach zdrowotnych. Surowiec ten wymieniany jest w Farmakopei Indyjskiej jako roślina przeciwcukrzycowa [2].

Gurmar stosowany jest głównie w celu obniżenia podwyższonego poziomu glukozy we krwi i złagodzenia współwystępujących zaburzeń metabolicznych, takich jak dyslipidemia. Stwierdzono również, że wykazuje szeroki zakres innych efektów terapeutycznych (m.in. działanie przeciwartretyczne, immunostymulujące, przeciwdrobnoustrojowe, czy hepatoprotekcyjne) [3]. Celem tego artykułu jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy i możliwości zastosowania ekstraktów z *Gymnema sylvestre* jako uzupełnienie diety u pacjentów poddanych terapii cukrzycy typu 2.

■ Charakterystyka fitochemiczna

Gurmar, *Gymnema sylvestre* R. Br. (rodzina *Asclepiadaceae*), to wiecznie zielone, drzewiaste pnącze, występujące w regionach tropikalnych i subtropikalnych – w środkowych i południowych Indiach oraz w południowej części Chin, Sri Lanki i Malesji [4].

Głównym surowcem są liście zawierające najważniejsze składniki bioaktywne – kwasy

gymnemowe i gymnemo-saponiny (zaliczane do pochodnych kwasu oleananowego) oraz gymnemozydy (tetracykliczne triterpeny z grupy damaranu). Kwasy gymnemowe należą do grupy glikozydów triterpenoidowych. Podstawową strukturę stanowi aglikon gymnemagenina, do której w pozycjach R1 i R2 (ryc. 1) dołączone są różne podstawniki estrowe, dając grupę 17 homologów kwasu gymnemowego, oznaczanych od I do XVII [5].

Innym ważnym składnikiem gurmaru jest gurmarin, 35-aminokwasowy peptyd o masie cząsteczkowej 4209, wykazujący zdolność supresji smaku cukru.

Pozostałe fitoskładniki obejmują: antrachiny, flawony, hentriakontan, fitynę, żywice, kwas winowy, mrówkowy i masłowy, lupeol, stigmasterol i szczawian wapnia. W ekstraktach roślinnych wykryto obecność alkaloidów [5,6].

■ Przeciwcukrzycowy mechanizm działania kwasów gymnemowych

Kwasy gymnemowe to grupa prawie 20 związków wykazujących działanie przeciwcukrzycowe, przeciwsłodzące, przeciwhiperlipidemiczne i przeciwzapalne. Uważa się, że *Gymnema sylvestre* działa poprzez kilka mechanizmów,

w tym regenerację komórek wysp trzustkowych, wzrost wydzielania insuliny, poprawę procesów utylizacji glukozy, redukcji wchłaniania glukozy ze ściany jelita, a także zmniejszenie odczuwania słodkiego smaku (ryc. 2) [7].

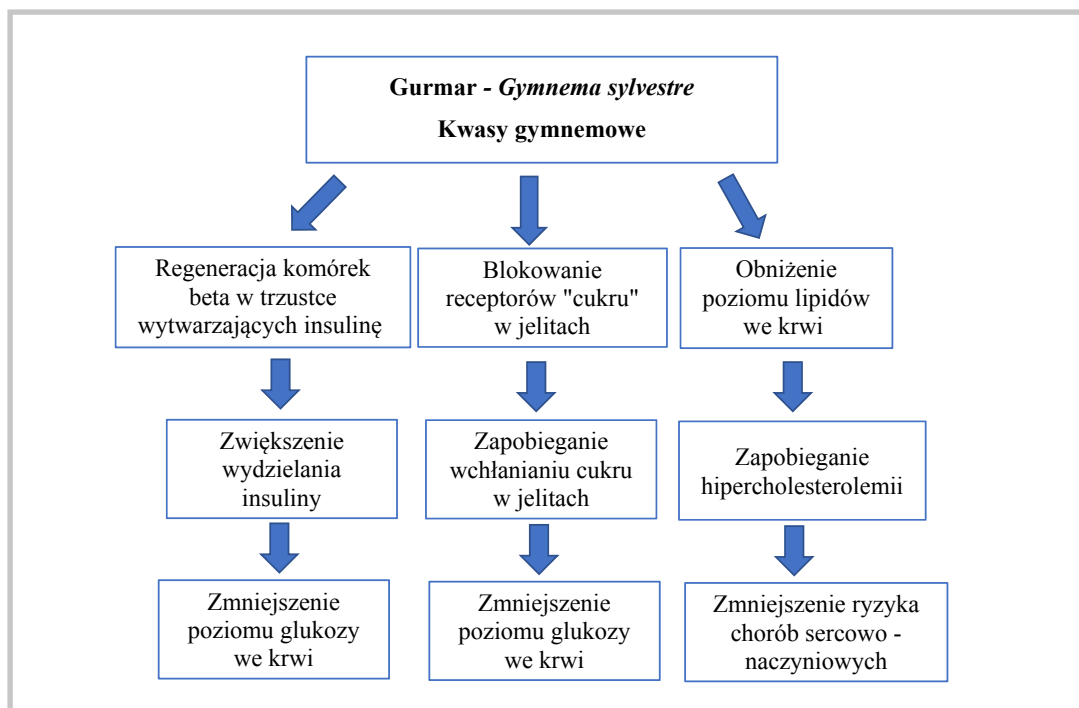
Działanie przeciwśłodzące i obniżające łaknienie

Za odczucie smaku słodkiego odpowiadają receptory T1R3 na komórkach języka wraz ze współpracującym z nimi białkiem gastducyną. Receptory są aktywowane przez sacharozę, ale także inne mono- i disacharydy, alkohole cukrowe i słodziki drobnocząsteczkowe.

W jamie ustnej kwasy gymnemowe zapobiegają aktywacji receptorów smaku (kubków smakowych) przez spożywany cukier – ze względu na podobieństwo ich struktury przestrzennej do cząsteczki cukru wypełniają one receptory w kubkach smakowych, blokując w ten sposób dostęp, nie wpływając przy tym na odczuwanie innych smaków [8].

Spośród całej grupy kwas gymnemowy I wykazuje najsilniejsze właściwości „antysłodzika” [9], choć inne prace wskazują na kwas gymnemowy IV (R2-H) [12]. Ekstrakt z gurmału przyjmowany przed jedzeniem maskuje wykrywanie słodczy i zmniejsza chęć na słodczy przez 90 minut po podaniu. W badaniu z 2022 r. [10] wykazano, że spożywanie ekstraktu z *Gymnema sylvestre*, a w szczególności kwasów gymnemowych, zmniejsza chęć spożywania słodkich pokarmów o wysokiej zawartości cukru. Oprócz kwasów także peptyd gurmału wykazuje działanie hamujące odczuwanie słodkości [9].

Podobny mechanizm występuje w przypadku zmniejszania przez kwasy gymnemowe wchłaniania cukrów w jelitach. Tu również są obecne receptory T1R3 i białko gastducyna, które reagują na poziom glukozy w jelitach i pobudzają wydzielnicze komórki jelita do produkcji białka SGLT1, odpowiadające za absorpcję tego cukru [11]. Kwasy gymnemowe



Rycina 2. Właściwości lecznicze kwasów gymnemowych [7]

przyłączając się do receptorów obecnych w zewnętrznych warstwach ściany jelita, zapobiegają w ten sposób wchłanianiu cząsteczek cukru przez jelito, a w konsekwencji podnoszeniu poziomu cukru we krwi [6].

Obniżanie poziomu cukru we krwi

Najbardziej znanym działaniem *Gymnema sylvestre* jest aktywność przeciwcukrzycowa. Wykazano, że ekstrakt etanolowy obniża poziom glukozy o 46%, podczas gdy ekstrakt wodny obniża poziom glukozy o 26%, a ekstrakt metanolowy o 12% [2]. Podstawowe składniki chemiczne *Gymnema* to kwas gymnemowy, kwas winowy, gurmarna, szczawian wapnia, glukoza, stigmasterol, betaina i cholina. Chociaż rozpuszczalne w wodzie frakcje kwasowe podobno zapewniają działanie hipoglikemizujące, nie jest jeszcze jasne, który konkretny składnik liści jest za to odpowiedzialny. Najczęściej wymieniana się grupę kwasów gymnemowych jako potencjalnego kandydata, jednak wymaga to dalszych badań [6].

W badaniach na modelu zwierzęcym z cukrzycą, suplementacja ekstraktami tej rośliny spowodowała obniżenie poziomu insuliny, białka, trójglicerydów, cholesterolu i glukozy we krwi, a także zmniejszenie masy ciała i poprawę histopatologii wątroby [2]. Ponadto w 20-miesięcznym badaniu na 22 osobach z rozpoznaną cukrzycą typu 2 wykazano, że w suplementacja 400 mg/dzień ekstraktu z liści *G. sylvestre* spowodowała większą redukcję glukozy we krwi, hemoglobiny i albuminy glikolowanej w porównaniu do konwencjonalnej terapii lekami przeciwcukrzycowymi, takimi jak tolbutamid lub glibenklamid.

Dodatkowo, z grupy 22 pacjentów, pięciu mogło utrzymać homeostazę glukozy we krwi dawką 400 mg/dobę *G. sylvestre* nawet po zaprzestaniu konwencjonalnej terapii lekowej [7].

Istnieje kilka możliwych mechanizmów działania hipoglikemizującego liści *G. sylvestre*, a szczególnie kwasów gymnemowych [6]:

1. zwiększanie wydzielania insuliny poprzez modulację aktywności inkretyn (hormonów pobudzających produkcję insuliny w trzustce);
2. wspomaganie regeneracji komórek wysp trzustkowych, szczególnie komórek beta produkujących insulinę. Zniszczenie komórek beta w trzustce przyczynia się do rozwoju cukrzycy typu 2;
3. poprawa procesów utylizacji glukozy – wykazano, że zwiększają się aktywności enzymów odpowiedzialnych za utylizację glukozy, fosforylasy, zmniejszenie aktywności enzymów glukoneogennych i dehydrogenazy sorbitolowej;
4. zahamowanie wchłaniania glukozy z jelit poprzez blokowanie receptorów słodkiego smaku T1R3 (mechanizm opisany wyżej).

Obniżanie poziomu lipidów we krwi

Liście gurmara słyną również z właściwości przeciwhiperlipidemicznych.

Metaanaliza wyników badań wielu ośrodków wykazała, że gurmara znacząco obniża poziom trójglicerydów, lipoprotein o małej gęstości LDL oraz całkowitego cholesterolu w porównaniu ze stanem wyjściowym [4,12]. Suplementacja *G. sylvestre* skutecznie wspomagała kontrolę glikemii i pozwalała utrzymać korzystniejszy poziom lipidów u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Inne prozdrowotne właściwości

G. sylvestre

Związki występujące w ekstraktach *Gymnema sylvestre* wykazują działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, gastro- i hepatoprotekcyjne [5]. Ekstrakty metanolowe z liści znacząco zmniejszały stan zapalny u szczurów wywołany karcageniną [2]. Ekstrakty eterowe okazały się skuteczne w zwalczaniu zapalenia stawów. Uważa się, że za działanie przeciwreumatyczne liści

odpowiadają głównie triterpenoidy, steroidy i glikozydy saponinowe [5].

Ekstrakty z liści gurmaaru, jak i wyizolowane związki posiadają szerokie spektrum właściwości przeciwdrobnoustrojowych, m.in. przeciw *E. coli*, *B. cereus*, *C. albicans*, *S. aureus*. Zarówno wodny, jak i etanolowy ekstrakt charakteryzuje się aktywnością przeciw chorobotwórczym gatunkom *Salmonella* [5].

Wnioski

Suplementacja produktami zawierającymi ekstrakt z *Gymnema sylvestre* skutecznie wpływa na utrzymanie prawidłowej glikemii i poziomu lipidów u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Może być stosowana jako uzupełnienie diety w trakcie leczenia zarówno samej choroby, jak i związanych z nią powikłań. Gurmar, a szczególnie kwasy gymnemowe, pozwala utrzymać zarówno korzystny poziom glukozy, jak i masę ciała, zatem może być stosowany w obu wskazanych przypadkach. Otyłość jest główną konsekwencją akumulacji węglowodanów i tłuszczów. Kwasy gymnemowe ograniczają wiązanie węglowodanów z receptorami w jelicie, a tym zapobiegają spożywaniu „pustych kalorii”, które mogą przyczyniać się do otyłości.

Suplementacja *Gymnema sylvestre* może zatem stanowić ważny element diety w prewencji chorób cywilizacyjnych. © P

dr n. farm. Agnieszka Zielińska
agnieszka.zielinska@wum.edu.pl
Nadesłano: 10-05-2022

Piśmiennictwo:

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022;183:109-119.
2. Khan F, Sarker MMR, Ming LC, et al. Comprehensive Review on Phytochemicals, Pharmacological and Clinical Potentials of *Gymnema sylvestre*. *Front. Pharmacol.* 2019;10:1223-1223.
3. G, Marakis G, Ziegenhagen R, et al. Risk assessment of substances used in food supplements: the example of the botanical *Gymnema sylvestre*. *EFSA J.* 2018;16(S1):e16083.
4. Singh VK, Umar S, Ansari SA, et al. *Gymnema sylvestre* for Diabetics. *J. Herbs Spices Med. Plants* 14(1-2) (2008) 88-106.
5. Tiwari P, Mishra BN, Sangwan NS. Phytochemical and pharmacological properties of *Gymnema sylvestre*: an important medicinal plant. *Biomed Res. Int.* 2014;830285-830285.
6. Kanetkar P, Singhal R, Kamat M. *Gymnema sylvestre*: A Memoir. *J Clin. Biochem. Nutr.* 2007;41(2):77-81.
7. Alam S, Sarker MMR, Sultana TN, et al. Antidiabetic Phytochemi-

8. Sanematsu K, Shigemura N, Ninomiya Y. Binding properties between human sweet receptor and sweet-inhibitor, gymnemic acids. *J. Oral Biosci.* 2017;59(3):127-130.
9. Douglas Kinghorn A, Chin Y-W, Pan L, et al. 3.10 - Natural Products as Sweeteners and Sweetness Modifiers. In: Liu H-W, Mander L, eds. *Comprehensive Natural Products II*. Oxford: Elsevier. 2010:269-315.
10. Turner S, Diako C, Kruger R, et al. Consuming *Gymnema sylvestre* Reduces the Desire for High-Sugar Sweet Foods. *Nutrients.* 2020;12(4):1046.
11. Margolske RF, Dyer J, Kokrashvili Z, et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007;104(38):15075-15080.
12. Devangan S, Varghese B, Johny E, et al. The effect of *Gymnema sylvestre* supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res.* 2021;35(12):6802-6812.