

Specyficzne połączenie wybranych mikroskładników odżywczych przy cukrzycy

Dr. M. Chatterjee, Dr. A. Goc,
Dr. A. Niedzwiecki i Dr. M. Rath,
Instytut dr Ratha, San Jose, Kalifornia

STRESZCZENIE

Na cukrzycę choruje ponad pięćset milionów ludzi na całym świecie i przewiduje się, że liczba ta będzie wzrastać. Dotychczasowe leczenie cukrzycy ogranicza się zasadniczo do obniżania poziomu cukru (glukozy) we krwi za pomocą doustnych leków farmaceutycznych i insuliny. W ostatnich latach badano również wpływ niektórych ekstraktów roślinnych (mikroelementów) na metabolizm przy cukrzycy. Jednak badania te dotyczyły głównie pojedynczych związków, przez co nie uwzględniano do tej pory pozytywnych interakcji tych bioaktywnych cząsteczek w synergii z innymi związkami w zapobieganiu i leczeniu cukrzycy.

Nasze badania pokazują, że selektywne połączenie witamin, minerałów i innych aktywnych związków roślinnych wpływa jednocześnie na wszystkie ważne mechanizmy komórkowe metabolizmu cukrzycy. Pozytywne efekty obejmują znaczne zwiększenie wychwytu glukozy przez komórki mięśni szkieletowych, nawet o 450% w stosunku do wartości kontrolnej. W obecności insuliny badane mieszanki mikroskładników odżywczych wzmacniały ten efekt aż o 1445%. Wyniki badań wykazały, że badane mieszanki mikroskładników odżywczych miały porównywalną z insuliną skuteczność w wychwytywaniu glukozy przez komórki mięśni szkieletowych. Ponadto, ta sama mieszanka bioaktywnych cząsteczek stymulowała wydzielanie insuliny przez mikroelementy były w stanie chronić komórki nerwowe (glejowe) przed tzw. zaawansowanymi produktami końcowymi glikacji (AGEs) - szkodliwymi produktami ubocznymi długoletniej cukrzycy.

Badanie to potwierdza, że specyficzna formuła (mieszanka) mikroskładników odżywczych może jednocześnie pozytywnie wpływać na kilka mechanizmów komórkowych związanych z upośledzonym metabolizmem glukozy i cukrzycą. Co

Kontakt

Dr. Aleksandra Niedzwiecki,
Dr. Rath Research Institute,
5941 Optical Court,
San Jose, Ca 95138,
USA.

E-mail: author@jcmnh.org

najważniejsze, wychwytywanie glukozy przez ludzkie komórki może być znacznie zwiększone nawet przy braku insuliny, co jest ważne dla leczenia cukrzycy typu II i I. Wyniki te sugerują, że skuteczność mikroskładników odżywczych wykracza poza leczenie preparatami farmaceutycznymi, ponieważ mikroskładniki mogą uzupełniać – a w niektórych przypadkach nawet zastępować – działanie insuliny. Ponadto te bioaktywne substancje są w stanie chronić komórki organizmu przed uszkodzeniami spowodowanymi występującym przy cukrzycy zaburzonym metabolizmem glukozy. Odpowiednio opracowane formuły mikroskładników odżywczych mogą więc jednocześnie wpływać na ważne aspekty metabolizmu osób z cukrzycą, które wykraczają daleko poza obniżanie poziomu glukozy we krwi. To nowe podejście należy uznać za skuteczny i nie powodujący skutków ubocznych środek zapobiegania i leczenia cukrzycy.

WPROWADZENIE

Cukrzyca jest jedną z największych epidemii, jakie kiedykolwiek dotknęły ludzkość. Obecnie miliony ludzi umierają każdego roku z powodu sercowo-naczyniowych powikłań cukrzycy, a ponad pół miliarda osób na całym świecie jest dotkniętych tą chorobą.¹ Już teraz przewiduje się dalszy wzrost liczby zachorowań na cukrzycę w nadchodzących dziesięcioleciach, co sugeruje, że komórkowe przyczyny tej pandemii nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

Cukrzycę ogólnie dzieli się na dwa główne typy: Cukrzyca typu I (T1DM) i cukrzyca typu II (T2DM):

- Cukrzyca typu 1, która stanowi około 15% wszystkich przypadków, występuje głównie u dzieci. Komórki beta trzustki wytwarzające insulinę nie są w stanie produkować jej wystarczającej ilości z powodu defektów genetycznych lub uszkodzenia komórek beta trzustki, co prowadzi do całkowitego niedoboru tego hormonu. Aby zapobiec rozwojowi cukrzycy, pacjenci z cukrzycą typu 1 muszą regularnie stosować substytut insuliny.

- Cukrzyca typu 2 stanowi około 85% wszystkich zachorowań na cukrzycę i zwykle rozwija się w wieku dojrzałym. Dlatego często określa się ją mianem „cukrzycy wieku dorosłego”. Jednak w ostatnich dziesięcioleciach również coraz więcej dzieci choruje na tę postać cukrzycy – głównie z powodu nadwagi (otyłości) i braku ruchu. W cukrzycy typu 2 komórki trzustki są w stanie produkować insulinę, ale niezdrowa dieta i otyłość wyczerpują ten system hormonalny. W wyniku tego miliardy komórek nie reagują już w wystarczającym stopniu na insulinę. Stan ten, zwany „opornością insulinową”, powoduje, że poziom cukru i insuliny w krwiobiegu jest stale podwyższony. Z biegiem czasu komórki trzustki produkujące insulinę wyczerpują się intensywnym wysiłkiem fizycznym, a produkcja insuliny znacznie spada.^{2,3}

- Cukrzyca ciążowa jest zaburzeniem metabolizmu, które może wystąpić w ostatnich trzech miesiącach ciąży i jest ściśle związane z metabolizmem wapnia. Rosnący płód pozbawia organizm matki wapnia, co wywołuje niedobór mikroelementów, który – jeśli nie zostanie skorygowany – może prowadzić do trwałych zaburzeń metabolizmu węglowodanów i wystąpienia cukrzycy.

Powikłania cukrzycy mogą dotyczyć wszystkich narządów ludzkiego organizmu. Skutkiem tej choroby mogą być m.in.: zawały serca, udary, choroby naczyń, gangrena, niewydolność nerek, uszkodzenia nerwów, retinopatia cukrzycowa i obniżenie odporności. O ile te narządowe powikłania cukrzycy są dobrze znane, o tyle dysfunkcje na poziomie komórkowym są do tej pory mało poznane.

Dysfunkcje komórkowe przy cukrzycy:

- „Przecukrzenie” (hiperglikacja) białek i innych struktur biologicznych, w tym komórek, przez zwiększone stężenie glukozy, fruktozy i innych cukrów we krwi, co wpływa na ich prawidłowe funkcje, takie jak transport tlenu przez erytrocyty i funkcje obronne leukocytów.

- Upośledzenie skuteczności insuliny w promowaniu komórkowego wchłaniania cząsteczek cukru. Skuteczność insuliny w przenoszeniu cząsteczek cukru z krwiobiegu do komórek zależy przede wszystkim od enzymu komórkowego (Akt), który musi zostać aktywowany (ufosforylowany), aby umożliwić transport glukozy do komórek. W cukrzycy ta aktywacja insuliny jest zaburzona.^{4,5}
- Tworzenie się końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGEs), złożonych struktur cukrowych, które mogą odkładać się w ścianach naczyń krwionośnych i innych narządów oraz znacznie ograniczać krążenie krwi i funkcjonowanie innych narządów.
- Oksydacyjne uszkodzenie lipidów, białek i DNA przez tzw. wolne rodniki to kolejna cecha dysfunkcji cukrzycy.
- Zapalenie jest również komórkową cechą cukrzycy.
- Osłabienie podstawowej stabilności tkanek organizmu poprzez zaburzoną produkcję i funkcjonowanie kolagenu oraz innych cząsteczek macierzy pozakomórkowej. Efekt ten wynika z podobieństwa molekularnego między glukozą a cząsteczkami witaminy C (kwasu askorbinoowego), które charakteryzują się sześcioma atomami węgla i korzystają z tego samego systemu transportu komórkowego. Przy zwiększonym stężeniu cząsteczek glukozy we krwi, regularne wchłanianie witaminy C do wnętrza komórek organizmu zostaje zahamowane. Ponieważ optymalna wewnątrzkomórkowa ilość witaminy C jest niezbędna do odpowiedniej produkcji i funkcjonowania kolagenu, stabilność tkanek organizmu jest w cukrzycy zaburzona.⁶

Korzyści wynikające z przyjmowania niektórych witamin i innych mikroelementów przy cukrzycy zostały opisane przez różnych badaczy. Na przykład wykazano, że arginina i niektóre inne aminokwasy synergistycznie wpływają na produkcję i odpowiedź hormonu insuliny.⁷ Wykazano, że witaminy z grupy B, takie jak tiamina, znacząco zmniejszają liczbę powikłań związanych z cukrzycą.^{8,9} Związki

roślinne, takie jak polifenole, optymalizują metabolizm glukozy niezależnie od insuliny i pomagają zapobiegać uszkodzeniom hemoglobiny i innych białek organizmu w wyniku glikacji białek.^{10,11} Wiadomo, że wyciąg z cynamonu i jego składniki, takie jak katechina, epikatechina, procyanidyna i polimery fenolowe, blokują produkty AGE, minimalizując szkodliwy wpływ tych produktów pośrednich na układ naczyniowy.¹² Wiele innych mikroskładników odżywczych zostało z powodzeniem zastosowanych w celu zmniejszenia hiperglikemii i insulinooporności^{13,14} oraz zapobiegania czynnikom ryzyka sercowo-naczyniowego przy cukrzycy.^{15,16}

Jednak większość z tych badań przeprowadzono z użyciem pojedynczych składników, więc synergistyczne działanie różnych mieszanek mikroskładników odżywczych pozostało do tej pory w dużej mierze niezbadane. Dlatego też zbadaliśmy specyficzne połączenia wybranych mikroskładników odżywczych pod kątem ich wpływu na komórkowe procesy metaboliczne przy cukrzycy: obniżenie poziomu glukozy we krwi i ochronę przed uszkodzeniem komórek.

MATERIAŁY I METODY

Linie komórkowe

Linia komórkowa IMG (komórki mikrogleju z mózgu dorosłych myszy) została zakupiona od firmy Kerfast. Linia komórkowa L6 (mioblasty/komórki mięśni szkieletowych szczura) i linia komórkowa Beta-TC-6 (linia komórkowa produkująca insulinę pochodząca z guza trzustki, insulinoma) zostały pozyskane z ATCC.

Zestawy testów i odczynniki

W badaniu zastosowano następujące testy: Glucose Uptake-Glo™ Assay Kit firmy Promega; Mouse Insulin ELISA Kit firmy Biovision; Alamar Blue Cell Viability Reagent firmy ThermoFisher; AGE: Glycated Bovine Serum Albumin (BSA) firmy Abcam. Wszystkie pozostałe substancje chemiczne pochodziły z firm Sigma i ATCC. Testowane preparaty: formuła podstawowa na metabolizm cukrów, formuła mineralna i formuła D3/K2 pochodzą od firmy Dr Rath Health Programs, Heerlen, Holandia.

METODY

Przygotowanie próby

Wszystkie komórki hodowano na podłożu Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) uzupełnionym 10% bydlęcą surowicą płodową (FBS) i 1% penicyliną-streptomycyną.

Badane formuły mikroelementów rozpuszczano w następujący sposób: Formułę podstawową i formułę mineralną rozpuszczano w 0,1N kwasu solnego zgodnie z protokołami farmakopei. W tym celu tabletki zostały pokruszone i wytrąsane przez noc w temperaturze 37°C w 0,1N HCl. Roztwór przefiltrowano i zamrożono w podwielokrotnościach. Formułę D3-K2 rozpuszczono w 100% DMSO i zamrożono w odpowiednich porcjach.

Przed podaniem do komórek roztwory rozcieńczono i przefiltrowano.

Ochrona komórek przed przecukrzaniem (hiperglikacją)

Komórki IMG posiano na przezroczystych płytkach 96-dołkowych i wyhodowano do konfluencji. Następnie inkubowano je z kombinacjami mikrośladników odżywczych wraz z 1mg/ml AGE w DMEM z 1% FBS. Po 24 godzinach komórki przemywano buforowanym roztworem soli fizjologicznej (PBS), a żywotność komórek badano za pomocą testu z błękitem Alamara. Każde leczenie powtórzono 6 razy.

Tabela 1: Skład formuły mikrośladników odżywczych testowanych w badaniu

Formuła podstawowa	Formuła mineralna	Formuła D3-K2
Witamina C	Witamina A	Witamina D3
Witamina E	Witamina C	Witamina K2
Witamina B1, B2, B3, B6, B12	Witamina D3	
Folat	Witamina E	
Biotyna	Witamina K2	
Kwas pantotenowy	Kwas foliowy	
Cholina	Wapń	
Cynk	Magnez	
Magnez	Potas	
Chrom	Cynk	
Ekstrakt z cynamonu	Mangan	
Ekstrakt z zielonej herbaty	Bor	
Arginina	Jod (z alg morskich)	
Kwas alfa liponowy	Krzemionka (ze skrzypu polnego)	
Ekstrakt z pestek winogron	Naturalne mieszane karotenoidy	
Inozytol		
L-lizyna		
Wanad		

Badanie wychwytu glukozy

Komórki L6 wysiewano na przezroczystych płytkach 96-dołkowych i hodowano do momentu ich konfluencji (miara liczby komórek w kulturach komórkowych). Po 24-godzinnym podawaniu różnych mikroskładników odżywczych w obecności 0,1 nM insuliny lub bez insuliny komórki inkubowano przez godzinę w DMEM bez glukozy i surowicy. Następnie przeprowadzono test wychwytu glukozy zgodnie z instrukcjami producenta. Luminescencję mierzono za pomocą luminometru firmy Tecan. W przypadku każdego testu wykonano cztery powtórzenia, jeśli badano pojedyncze preparaty, oraz trzy powtórzenia, jeśli badano mieszaninę mikroskładników odżywczych.

Insulina ELISA

Komórki trzustki beta TC-6 umieszczano na płytkach 96-dołkowych i hodowano do osiągnięcia stanu konfluencji (miara liczby komórek w kulturach komórkowych). Przez 48 godzin podawano im formuły zawierające mikroskładniki odżywcze. Supernatant komórkowy odwirowano w celu usunięcia osadu, a otrzymany supernatant poddano analizie przy użyciu zestawu do testu ELISA z insuliną, zgodnie z instrukcjami producenta. Dla każdej metody wykonano trzy powtórzenia.

WYNIKI

Wyniki przebadanych formuł mikroelementów

W badaniu oceniano następujące trzy formuły mikroskładników odżywczych: Formuła podstawowa zawiera witaminy i inne synergiczne substancje naturalne wspomagające zdrowy metabolizm cukrów; formuła mineralna zawiera różne minerały, pierwiastki śladowe i witaminy; trzecia formuła witaminy D3 i K2.

Wpływ kompleksów mikroskładników odżywczych i ich specyficznych połączeń na wychwyty glukozy przez komórki mięśni szkieletowych

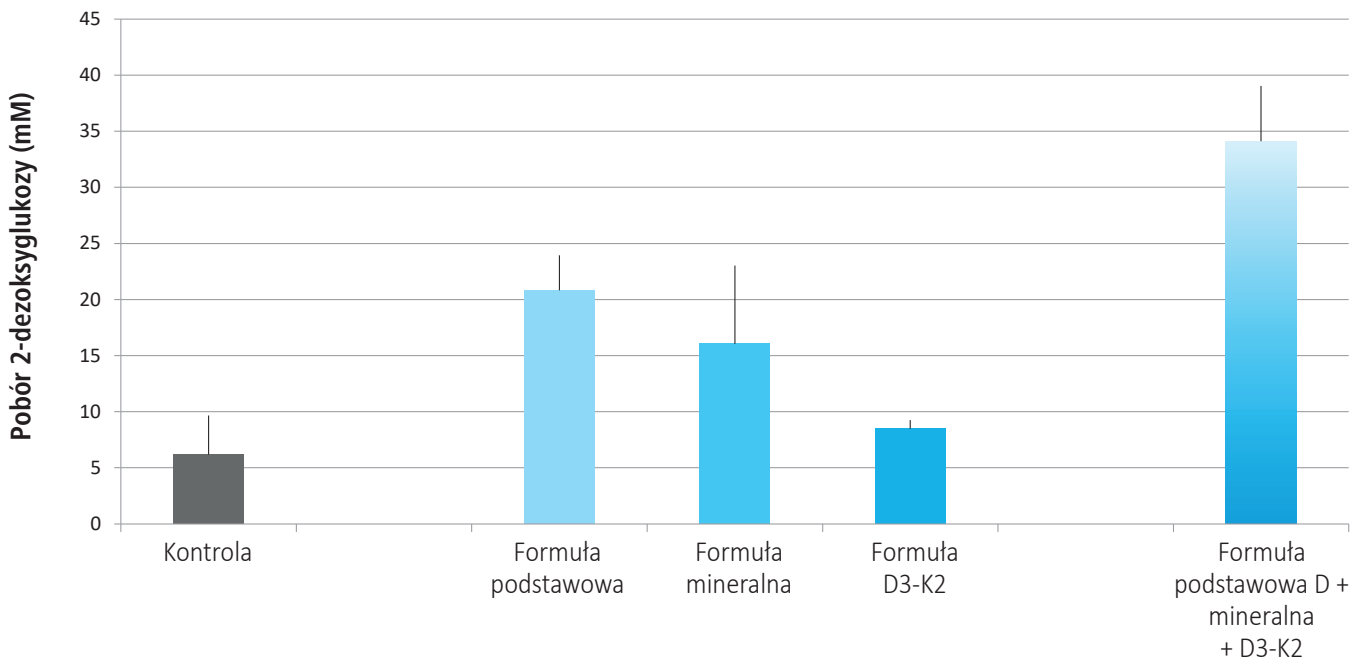
Wpływ formuły podstawowej, formuły mineralnej i formuły D3-K2 na wychwyty glukozy przez komórki mięśni szkieletowych oceniano pod nieobecność i w obecności

insuliny (patrz grafika 1 A i B). Przy braku insuliny (grafika 1A), każdy z badanych preparatów był w stanie skutecznie zwiększyć wychwyty glukozy przez komórki mięśni szkieletowych, ale w różnym stopniu. Formuła podstawowa spowodowała wzrost wychwytu glukozy o 235%, następnie formuła mineralna - wzrost o 159%, a formuła D3-K2 - wzrost wychwytu glukozy o 37% w porównaniu z preparatem kontrolnym. Połączenie tych trzech preparatów znacznie przewyższało skuteczność poszczególnych formuł mikroskładników odżywczych, a wchłanianie glukozy zwiększyło się o 450%.

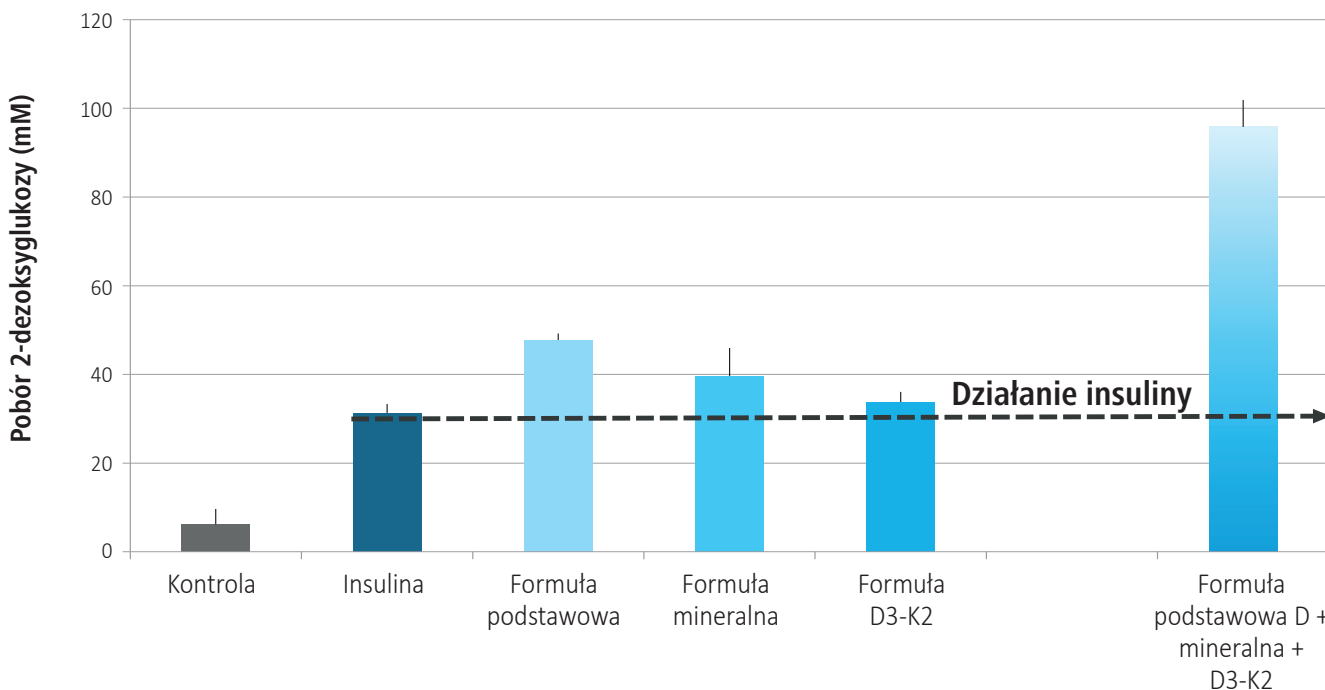
Aby sprawdzić, czy formuły mikroskładników odżywczych zachowują swoją skuteczność w obecności insuliny, zbadano komórkowy wychwyty glukozy przy stężeniu insuliny odpowiadającym średniemu poziomowi insuliny we krwi człowieka (0,1 nM). Wyniki przedstawione na grafice 1B pokazują, że wszystkie badane formuły były w stanie jeszcze bardziej poprawić wychwyty glukozy w porównaniu z działaniem samej insuliny. Maksymalną skuteczność uzyskano jednak dopiero po połączeniu wszystkich trzech formuł.

Sama insulina zwiększała wychwyty glukozy przez ludzkie komórki mięśni szkieletowych o 404% w porównaniu z grupą kontrolną. Kolejny znaczący wzrost zaobserwowano, gdy insulinę badano razem z formułami mikroskładników odżywczych: Połączenie insuliny z formułą podstawową zwiększyło komórkowy wychwyty glukozy o 670%, co stanowi wzrost o około 266% w porównaniu z insuliną badaną oddzielnie. Formuła mineralna i formuła D3-K2 podawane razem z insuliną zwiększały wychwyty glukozy odpowiednio o 539% i 445% w porównaniu z grupą kontrolną. Połączenie wszystkich trzech formuł miało największy efekt stymulujący, zwiększając wychwyty glukozy o 1445%. Wynik ten odpowiada ponad pięciokrotnemu wzrostowi w porównaniu z efektem działania samej insuliny.

Grafika 1A.



Grafika 1 B.



Grafika 1 A,B. Wpływ formuł: podstawowej, mineralnej i D3-K2, stosowanych pojedynczo i razem, na wychwyt glukozy przez komórki mięśni szkieletowych. Komórki poddawano działaniu badanych formuł przez 24 godziny, przy czym formułę podstawową podawano w stężeniu 16,9 mcg/ml, formułę mineralną w stężeniu 22,5 mcg/ml, a formułę D3-K2 w stężeniu 0,83 ng/ml. Wyniki podano jako wartości średnie +/-SD, przy czym poszczególne formuły badano w 4 powtórzeniach, a ich mieszaninę w 3 powtórzeniach. Grafika 1 A - badania bez insuliny; Grafika 1 B - badanie w obecności 0,1 nM insuliny.

Porównanie skuteczności działania mikrośladników odżywczych i insuliny na wychwyt glukozy przez komórki mięśni szkieletowych

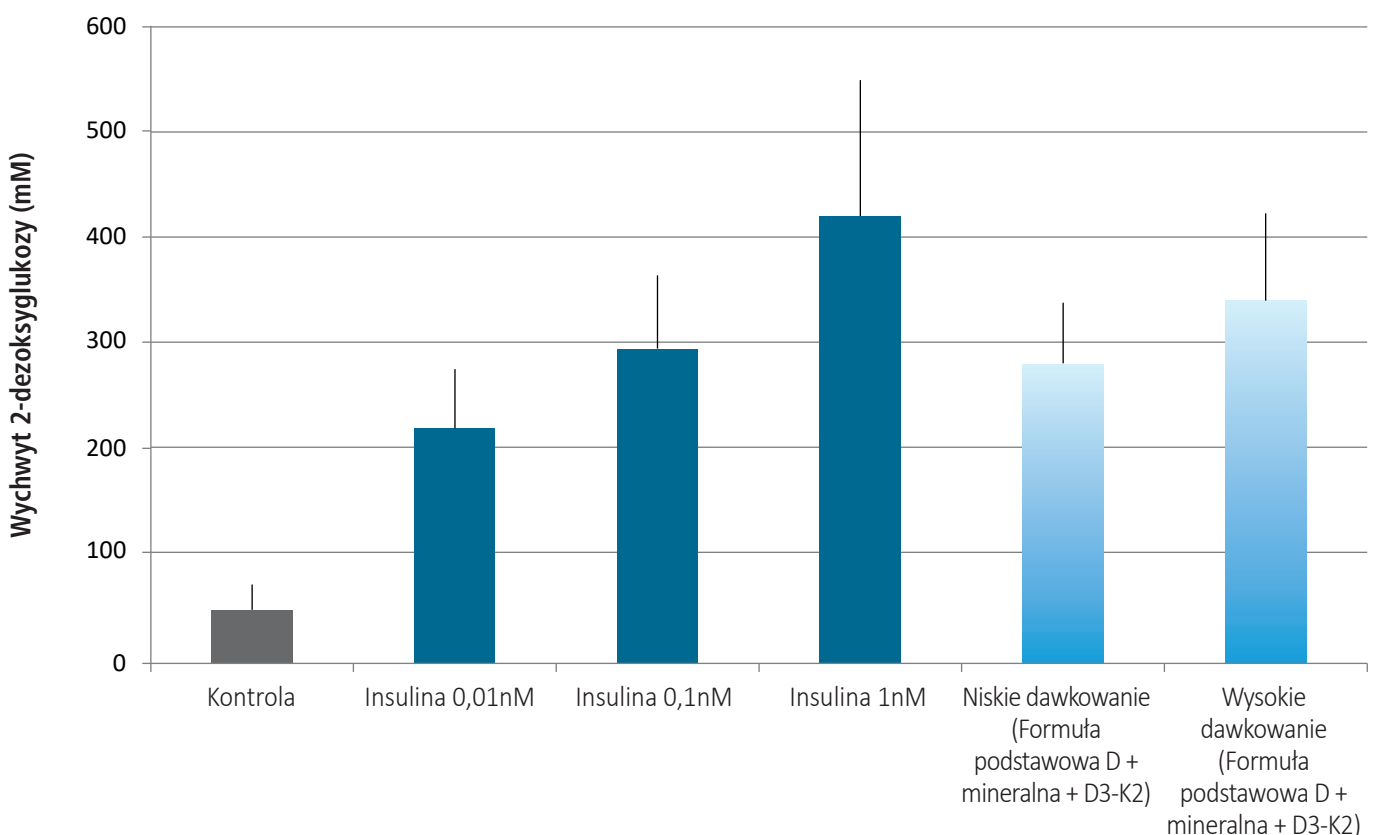
Zbadano wpływ mikrośladników odżywczych na wychwyt glukozy przez ludzkie komórki mięśni szkieletowych w porównaniu z działaniem insuliny. Insulinę stosowano w następujących stężeniach: 1 nM, co odpowiada poziomowi 2 godziny po posiłku; 0,1 nM, co odpowiada poziomowi insuliny przy średnim stężeniu glukozy we krwi; oraz 0,01 nM, co oznacza niski poziom.

Jak pokazano na grafice 2, połączenie trzech formuł w niższym stężeniu (9,86 mcg/ml) wywierało efekt stymulujący wychwyt glukozy porównywalny z tym w obecności średniego stężenia insuliny. Przy stężeniu insuliny

poniżej normy (0,01 nM) wychwyt glukozy przez komórki wynosił 219 mM. Połączenie trzech formuł, podawanych zarówno w małej, jak i dużej dawce, przewyższało wychwyt glukozy w obecności 0,01 nM insuliny i wynosiło odpowiednio 281 mM i 340 mM.

Insulina podawana w dużym stężeniu skuteczniej poprawiała komórkowy wychwyt glukozy niż duża dawka mikrośladników odżywczych (419 mM w porównaniu z 340 mM). W dalszych badaniach należałoby sprawdzić, czy absorpcję glukozy można jeszcze bardziej poprawić poprzez zwiększenie stężenia mikrośladników odżywczych.

Fig 2.

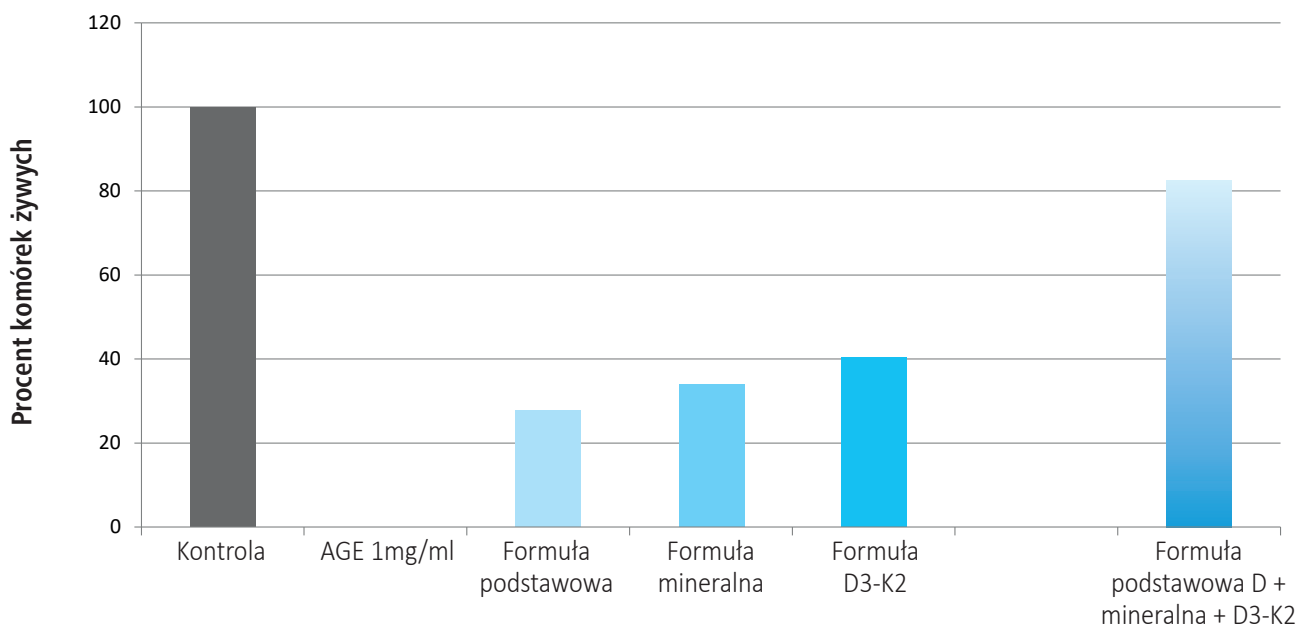


Grafika 2. Wpływ badanych formuł podawanych w różnych stężeniach na wychwyt glukozy przez komórki mięśni szkieletowych w porównaniu z działaniem insuliny. Komórki poddawano działaniu niskich (9,86 mcg/ml) i wysokich (49,4 mcg/ml) stężeń formuł łączonych z insuliną w dawkach 0,01 nM, 0,1 nM i 1,0 nM przez 24 godziny.

Wpływ poszczególnych formuł mikroelementów i ich połączeń na ochronę komórek przed uszkodzeniami wywołanymi przez AGE

Zaawansowane produkty końcowe glikacji (AGEs) są szkodliwymi produktami ubocznymi metabolizmu cukrzycy, powstającymi na białkach i innych strukturach biologicznych. Ponieważ tkanka nerwowa może ulec znacznemu uszkodzeniu w wyniku długotrwałej ekspozycji na wysokie stężenie glukozy we krwi, sprawdzono, czy poszczególne formuły mikroelementów odżywczych i ich połączenie mogą chronić glejowe komórki nerwowe przed uszkodzeniami wywołanymi przez białka AGE.

Grafika 3



Grafika 3. Wpływ badanych formuł mikroelementów odżywczych stosowanych pojedynczo i łącznie na ochronę komórek glejowych przed uszkodzeniem przez produkty o wysokiej zawartości glikacji (AGE). Komórki glejowe inkubowano przez 24 godziny w obecności AGE o stężeniu 1mg/ml bez lub z formułą podstawową o stężeniu 4,23 mcg/ml, formułą mineralną o stężeniu 5,63 mcg/ml i formułą D3-K2 o stężeniu 0,21 ng/ml. Żywotność komórek określano za pomocą testu z błękitem Alamar (patrz Materiały i metody). Wyniki są wyrażone jako wartości średnie +/-SD określone dla 6 powtórzeń każdego traktowania.

Wyniki przedstawione na grafice 3 pokazują, że w obecności białek glikowanych przez AGE komórki glejowe obumierały. Z kolei obecność badanych formuł mikroelementów odżywczych znacząco zwiększała przeżywalność neuronów narażonych na działanie szkodliwych AGEs. Największe działanie ochronne spośród poszczególnych formuł wykazała formuła D3-K2, w której przeżyło 40% komórek.

Gdy wszystkie formuły testowe zastosowano jednocześnie, 80% komórek przetrwało uszkodzenia spowodowane AGE.

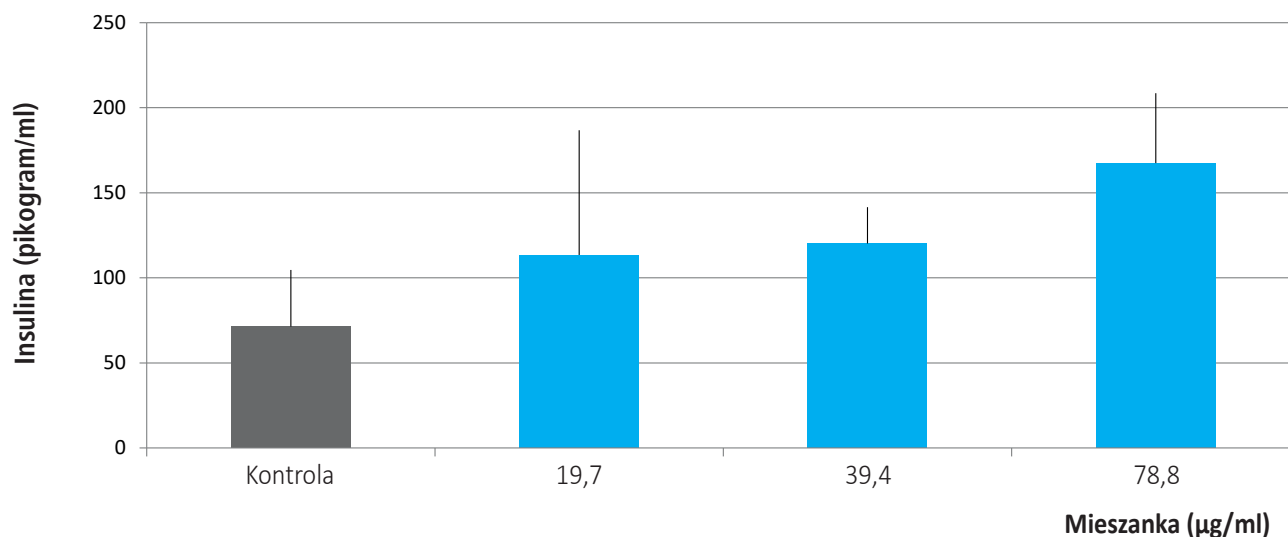
Wpływ specyficznej formuły mikroelementów odżywczych na wydzielanie insuliny przez komórki trzustki

Wyniki przedstawione na grafice 4 pokazują, że komórki trzustki inkubowane w obecności wzrastających dawek trzech formuł mikroelementów odżywczych były w stanie znacząco zwiększyć wydzielanie insuliny. Przy wyższej stosowanej dawce mikroelementu (78,8 mcg/ml) wydzielanie insuliny było zwiększone o 232% w porównaniu z kontrolą.

DYSKUSJA

Mikroelementy normalizujące metabolizm glukozy: Optymalne wykorzystanie glukozy jest warunkiem koniecznym zdrowego metabolizmu komórkowego. Przedstawione tu wyniki badań potwierdzają skuteczność trzech różnych formuł mikroelementów odżywczych w ważnych procesach komórkowych, które są niezbędne

Grafika 4



Grafika 4. Wpływ połączenia poszczególnych formuł na wydzielanie insuliny przez ludzkie komórki trzustki po 24 godzinach inkubacji. Insulinę wykrywano metodą ELISA, jak opisano w Materiałach i metodach. Wyniki wyrażono jako wartości średnie \pm SD uzyskane dla trzech powtórzeń każdego traktowania.

do normalizacji poziomu glukozy we krwi, promowania wydzielania insuliny i ochrony komórek przed szkodliwymi skutkami metabolizmu cukrzycy.

Synergiczne działanie badanych mikroelementów było szczególnie wyraźne, gdy były one stosowane łącznie. Ten synergistyczny efekt wykazano w odniesieniu do komórkowego wychwyty glukozy – zarówno w nieobecności, jak i w obecności insuliny – promowania wydzielania insuliny przez komórki trzustki oraz ochrony przed szkodliwymi AGEs. Spośród poszczególnych formuł, badana formuła podstawowa wykazała najwyższą skuteczność w zwiększaniu komórkowego wychwyty glukozy. Formuła ta zawiera ekstrakt z cynamonu, witaminy B i C oraz inne mikroelementy, których skuteczność w normalizowaniu poziomu glukozy we krwi wykazano w badaniach klinicznych. Szczególną rolę odgrywa tutaj witamina C, ponieważ hiperglikemia prawie zawsze prowadzi do przewlekłego niedoboru witaminy C w komórkach organizmu. Taki niedobór zmniejsza produkcję kolagenu, osłabia tkankę łączną i prowadzi do chorób układu sercowo-naczyniowego oraz innych powikłań cukrzycy⁶.

Formuła mineralna zawierająca witaminy C, A, D3 i K2 oraz minerały takie jak magnez, wapń, mangan, cynk i jod również skutecznie zwiększała wychwyt glukozy przez komórki mięśni szkieletowych, zarówno w obecności, jak i bez insuliny. Można to wytłumaczyć faktem, że niedobory pewnych minerałów i pierwiastków śladowych odgrywają ważną rolę w rozwoju i postępie cukrzycy.¹⁷ Na przykład magnez zmniejsza oporność na insulinę u osób zagrożonych cukrzycą typu 2.^{18,19} W kilku badaniach klinicznych wykazano korzyści z suplementacji magnezu u chorych na cukrzycę.²⁰ Ponadto wykazano, że cynk, chrom i selen wzmacniają działanie insuliny.²¹ Cynk działa również jako mimetyk insuliny, aktywując sygnały komórkowe, które pomagają zoptymalizować metabolizm glukozy w komórkach mięśni szkieletowych u myszy i ludzi²².

Przedstawione tu wyniki potwierdzają wyniki wcześniejszych badań przeprowadzonych w naszym Instytucie, w których wykazano wpływ mikroskładników odżywczych na cytokiny i inne wewnątrzkomórkowe szlaki komunikacyjne w udaremnianiu szkodliwych skutków metabolizmu cukrzycy⁵. W badaniach tych wykazano, że pewne specy-

ficzne połączenia mikroskładników odżywczych są w stanie ponad dwukrotnie zwiększyć fosforylację wewnątrzkomórkowego białka AKT, co jest kluczowym etapem w poprawie komórkowego wychwytu glukozy i obniżaniu poziomu glukozy we krwi.

Ważnym wynikiem tego badania był efekt synergiczny trzech badanych formuł. Ta synergia mikroskładników odżywczych wykazała działanie porównywalne z działaniem insuliny w regulacji wychwytu glukozy przez komórki organizmu ludzkiego. Zdolność mikroskładników odżywczych do zwiększania wchłaniania glukozy do komórek jest uzupełniana przez jednoczesną znaczną stymulację wydzielania insuliny wytwarzanej w komórkach trzustki.

Mikroskładniki odżywcze w zapobieganiu patologii komórkowej związanej z cukrem: Wysokie stężenie glukozy we krwi prowadzi do licznych zmian patologicznych w tkankach i narządach organizmu, spowodowanych uszkodzeniem cząsteczek biologicznych w wyniku procesu glikacji. Zmieniona struktura i funkcja białek oraz innych ważnych cząsteczek jest komórkową przyczyną miażdżycy, uszkodzenia nerek, retinopatii i innych powikłań cukrzycy. Jednym ze szczególnie częstych powikłań cukrzycy jest odkładanie się zaawansowanych produktów końcowych glikacji (AGEs) wokół komórek nerwowych. Złogi te prowadzą do upośledzenia funkcji motorycznych, sensorycznych i innych neuronów, co powszechnie określa się mianem polineuropatii cukrzycowej.

Badania w tej dziedzinie koncentrowały się bezpośrednio na komórkach nerwowych, natomiast znacznie mniej wiadomo na temat upośledzenia funkcji komórek glejowych otaczających komórki nerwowe. Komórki glejowe są niezbędne do funkcjonowania komórek nerwowych, zapewniając im wsparcie i ochronę, usuwając zanieczyszczenia i tworząc mielinę.

Ze względu na ochronną rolę komórek glejowych dla neuronów sprawdziliśmy, czy te same formuły mikroskładników odżywczych, które poprawiają metabolizm glukozy, mają również działanie ochronne przed uszkodzeniami komórek wywołanymi przez AGE.

Zaobserwowaliśmy, że komórki glejowe poddane działaniu wzrastających stężeń AGEs przy braku mikroelementów zmieniały swoją morfologię i obumierały. Obecność określonych formuł mikroskładników odżywczych wykazała znaczącą ochronę komórek przed AGEs. W obecności potrójnej mieszanki formuł mikroskładników odżywczych przeżywalność komórek wzrosła z 0 do 80%.

Co ciekawe, wśród poszczególnych formuł, największy efekt ochronny przed uszkodzeniami komórek związanymi z AGE zaobserwowano w obecności formuły zawierającej witaminy D3 i K2. Wiadomo, że niedobór witaminy D jest powszechny u pacjentów z cukrzycą typu 2, zwłaszcza u tych, u których występują objawy neuropatii. Niski poziom witaminy D w surowicy jest również niezależnym czynnikiem predykcyjnym rozwoju polineuropatii cukrzycowej.^{23, 24}

Witamina K2 jest ważna dla syntezy sfingolipidów, które występują w dużych stężeniach w błonach komórkowych mózgu. Bierze ona również udział w rozwoju i utrzymaniu komórek mózgowych.²⁵ Korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania witaminy K2 w zmniejszaniu bólu i innych objawów neuropatii wykazano u pacjentów z cukrzycą typu 2.²⁶

Nasze badanie pokazuje, że połączenie obu witamin może jeszcze bardziej zwiększyć ich działanie przeciw cukrzycowe, ponieważ działają one synergistycznie na różne mechanizmy komórkowe w tym samym czasie.

WNIOSKI

Nasze wyniki wskazują, że po stu latach doświadczeń w stosowaniu insuliny i innych leków obniżających poziom cukru we krwi w walce z chorobą cywilizacyjną, jaką jest cukrzyca, nauka znalazła nowe, skuteczne i bezpieczne metody uzupełniającego i/lub alternatywnego leczenia cukrzycy. Potencjalna zaleta tego nowego podejścia polega na tym, że badane formuły mikroskładników odżywczych w oczywisty sposób przyczyniają się nie tylko do obniżenia poziomu cukru we krwi. Te bioaktywne substancje naturalne są w stanie jednocześnie regulować wszystkie ważne procesy metaboliczne cukrzycy, w tym transport glukozy do komórek organizmu, wydzielanie insuliny i ochronę przed szkodliwymi ACE.

Biorąc pod uwagę, że badane tu formuły mikroskładników odżywczych mają pozytywny wpływ na wszystkie główne patologie związane z cukrzycą, ta naturalna i bezpieczna nowa metoda powinna być natychmiast zatwierdzona klinicznie we wszystkich postaciach tej choroby, cukrzycy typu I i typu II oraz cukrzycy ciążowej.

Ponieważ wszechstronne działanie biologiczne opisanych tu formuł mikroskładników odżywczych opiera się na ich regulującej roli w metabolizmie komórkowym, pozytywne wyniki badań klinicznych z zastosowaniem tych mikroskładników u chorych na cukrzycę nieuchronnie utorowałyby drogę do skutecznego i bezpiecznego zapobiegania cukrzycy, a tym samym przyspieszyłyby koniec tej powszechnej choroby.

ODNIESIENIA

1. <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
2. Cryer PE, Wilson JD, Foster DW. Glucose homeostasis and hypoglycaemia. In *William's Textbook of Endocrinology*, Eds. Philadelphia, Pa., W.B. Saunders Company, 1992, p.1223–1253
3. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science*. 1973;182(4108):171-173. doi:10.1126/science.182.4108.171
4. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation. *Diabetes*. 2005; 54(8):2360-2364. doi:10.2337/diabetes.54.8.2360
5. Chatterjee M, Ivanov V, Niedzwiecki A, Rath M: Micronutrient complexes support glucose metabolism in skeletal muscle cells. *J Cellular Medicine and Natural Health* 2019. May. (Available at: <https://jcmnh.org/index.php/2019/05/13/micronutrient-complexes-support-glucose-metabolism-in-skeletal-muscle-cells>)
6. Rath M. Why Animals Don't Get Heart Attacks ... But People Do! *Dr. Rath Health Foundation* July 2018
7. Miczka A, Suliburska J, Pupek-Musialik D, et al. Effect of L-arginine supplementation on insulin resistance and serum adiponectin concentration in rats with fat diet. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):10358-10366. 2015 Jul 15.
8. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Robles-Cervantes JA, Ramírez-Ramírez V and Ramos-Zavala MG: Effect of thiamine administration on metabolic profile, cytokines and inflammatory markers in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Eur J Nutr*. 2011; 50(2): 145-149. doi:10.1007/s00394-010-0123-x
9. Arora S, Lidor A, Abullarrage CJ, et al. Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia. *Ann Vasc Surg*. 2006; 20(5): 653-658.
10. Zygmunt K, Flaubert B, MacNeil J and Tsiani E. Naringenin, a citrus bioflavonoid, increases muscle cell glucose uptake via AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 398: 178-183. doi:10.1016/j.bbrc.2010.06.048
11. Urios P, Grigorova-Borsos AM and Sternberg M. Flavonoids inhibit the formation of the cross-linking AGE pentosidine in collagen incubated with glucose, according to their structure. *Eur J Nutr*. 2007; 46: 139-146.
12. Peng X, Cheng KW, Ma J, Chen B, Ho CT, Lo C, Chen F and Wang M: Cinnamon bark proanthocyanidins as reactive carbonyl scavengers to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *J Agric Food Chem*. 2008;56(6): 1907-1911. doi:10.1021/jf073065v
13. Suwannaphet W, Meeprom A, Yibchok-Anun S and Adisakwattana S. Preventive effect of grape seed extract against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol*. 2010; 48(7): 1853-1857. doi:10.1016/j.fct.2010.04.021
14. Liu J, Sun H, Duan W, Mu D and Zhang L. Maslinic acid reduces blood glucose in KK-Ay mice. *Biol Pharm Bull*. 2007; 30(11): 2075-2078. doi:10.1248/bpb.30.2075
15. Yi X and Maeda N: Alpha-lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet. *Diabetes*. 2006; 55(8): 2238-2244. doi:10.2337/db06-0251
16. Cha J, Ivanov V, Roomi MW, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M. Nutritional improvement of metabolic syndrome parameters in immature fructose-fed wild type mice. *Mol Med Rep* 2011;4(6):1053-1059. doi:10.3892/mmr.2011.562
17. Sujatha P. Trace Elements in Diabetes Mellitus. *J. Clin. Diagn. Res*. 2013;7:1863–1865. doi:10.7860/JCDR/2013/5464.3335
18. Fung, T. T., Manson, J. E., Solomon, C. G., Liu, S., Willett, W. C., & Hu, F. B. The association between magnesium intake and fasting insulin concentration in healthy middle-aged women. *J Am Coll of Nutr*. 2003; 22(6), 533–538. doi:10.1080/07315724.2003.10719332
19. Barbagallo M., Dominguez L.-J. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch. Biochem. Biophys*. 2007;458(1):40–47. doi: 10.1016/j.abb.2006.05.007
20. Yao X, Liu R, Li X, Li Y, Zhang Z, Huang S, Ge Y, Chen X, Yang X. Zinc, selenium and chromium co-supplementation improves insulin resistance by preventing hepatic endoplasmic reticulum stress in diet-induced gestational diabetes rats. *J.Nutr. Biochem*. 2021; 96: 108810. doi:10.1016/j.jnutbio.2021.108810
21. Norouzi S, Adulcikas J, Sohal SS, Myers S, Zinc stimulates glucose oxidation and glycemic control by modulating the insulin signaling pathway in human and mouse skeletal muscle cell lines. *PLoS ONE*. 2018; 13(1): e0191727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191727>
22. Yammine K, Wehbe R, Assi C. A systematic review on the efficacy of vitamin D supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Clin Nutr*. 2020; 39(10): 2970-2974. doi:10.1016/j.clnu.2020.01.022

23. Ahmadieh H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis d in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications. *ISRN Endocrinol.* 2013;641098. doi:10.1155/2013/641098
24. Fournet M, Bonté F, Desmoulière A: Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging. *Aging Dis.* 2018;9(5):880-900. Published 2018 Oct 1. doi: 10.14336/AD.2017.1121
25. Shu-Hsiang Huang, Sheng-Ting Fang and Yi-Cheng Chen. Molecular Mechanism of Vitamin K2 Protection against Amyloid- β -Induced Cytotoxicity. *Biomolecules.* 2021; 11(3), 423. Published 2021 Mar 13. <https://doi.org/10.3390/biom11030423>
26. Mehta DS, Dound YA, Jadhav SS, Bhavé AA, Devale M, Vaidya AD. A novel potential role of Vitamin K2-7 in relieving peripheral neuropathy. *J Pharmacol Pharmacother.* 2018;9:180-5