

Anti-diabetisk te fra nigeriansk folkemedicin

Campbell-Tofte, Joan Iyabo A; Mølgaard, Per

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2007

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Campbell-Tofte, J. I. A., & Mølgaard, P. (2007). Anti-diabetisk te fra nigeriansk folkemedicin. *Lægemiddelforskning*, 4-5.

Anti-diabetisk te fra nigeriansk folkemedicin



Mangel på motion og alt for rigelig indtagelse af mad har fået antallet af mennesker med type II-diabetes til at eksplodere på verdensplan. Et lovende ekstrakt af en nigeriansk te, som bruges lokalt til at behandle sygdommen, skal nu testes i kliniske forsøg.

Af Joan Campbell-Tofte og Per Mølgaard

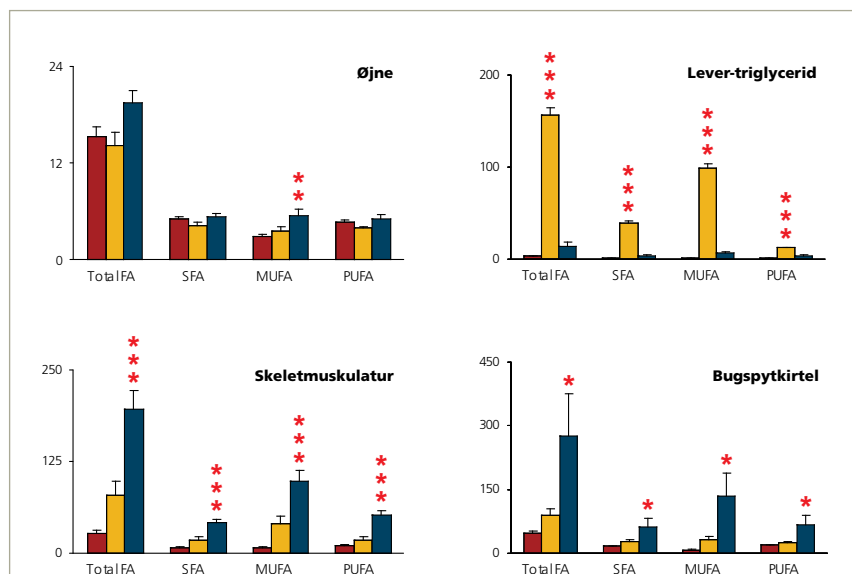
Type II-diabetes – også kendt som gammelmandssukkersyge – er den mest udbredte form for diabetes. Sukkersyge er karakteriseret ved et forhøjet sukkerindhold i blodet, fordi reguleringen via insulin svigter. I type I-diabetes danner patienterne for lidt insulin, mens type II-diabetes normalt skyldes, at kroppens følsomhed over for insulin er nedsat. I såvel Vesteuropa som i USA stiger forekomsten af type II-diabetes stærkt på grund af nedsat fysisk aktivitet og for høj energiindtagelse. Desuden ser man nu en lignende tendens i Asien og i den arabisk talende del af verden. På globalt plan ventes udbredelsen af diabetes at stige fra 118 millioner tilfælde i 1995 til 220 millioner i 2010. Selvom forskellige typer medicin bruges til regulering af blodglukose, er det svært at behandle sygdommen effektivt, og efter nogen tids sygdom opstår der ofte komplikationer i form af blodpropper i hjerte og hjerne, nedsat nyrefunktion, forringet sårheling og diabetisk øjensygdom. Derfor er der et stort behov for nye præparater, som kan optimere reguleringen af blodsukkeret og standse udviklingen af følgesygdommene.

Manipulation af fedtsyrestofskiftet

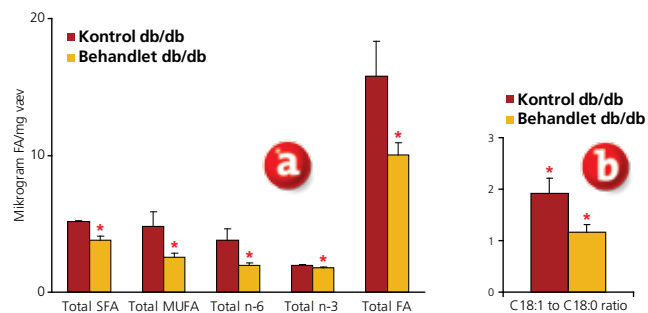
Udviklingen af type II-diabetes sker over lang tid, så allerede ved diagnosen forekommer der ofte flere komplikationer. Desuden kan den nuværende behandling med oral medicin forværre udviklingen af følgesygdommene ved at inducere vægtstigning og ødemer; dvs. væskeophobning i kroppen. Mange studier har vist, at tidlig diagnose kombineret med aggressiv blodglukosekontrol kan formindske komplikationerne. Men da man ikke kan screene alle mennesker, er der brug for udvikling af metoder til tidlig diagnose af personer i risiko samt for bedre behandlingsformer.

På verdensplan – såvel som i vores forskning på FARMA – har man konstateret, at udvikling af type II-diabetes samt forekomsten af følgesygdommene er tæt knyttet til kroppens fedtmængde og fedttyper. Vore indledende studier af type II-diabetes har vist en markant akkumulation af fedtsyrer i muskler og øjne hos genetisk diabetiske (BKS-db) mus sammenlignet med tilsvarende væv hos genetisk fede og hos normale mus. Undersøgelserne peger på, at risikoen for udvikling af komplikationer associeret med lang tids sygdom såsom åreforkalkning, forhøjet blodtryk og nedsat sårheling i modelmusene kan korreleres med mængden og typen af fedt, der er akkumuleret i vævene.

I et andet arbejde med genetisk diabetiske mus (BKS-db) har vi vist, at behandling med en te fremstillet af *Rauvolfia vomitoria*-blade og *Citrus aurantium*-frugter kombineret med mager kost medførte en reduktion af fedtindholdet i musenes øjne. Denne te bruges som traditionel behandling i Nigeria til at "kurere" type II-diabetes, og erfaringerne fra folkemedicinen er vort inspirationsgrundlag for arbejdet med diabetes og fedtsyrerelationer. Der er ikke rapporteret om bivirkninger i forbindelse med den traditionelle brug af teen, og en toksicitetsbestemmelse på mus viste ingen bivirkninger, hverken på overlevelse eller i form af organforandringer.



Sammenligning af fedtindhold (mikrogram FA/mg væv) i fire forskellige væv hos normale, genetisk fede (ob/ob) og genetisk diabetiske (BKS/db) mus, vist med henholdsvis røde, gule og blå søjler. FA: Den totale mængde fedtsyrer. SFA: Mættede fedtsyrer. MUFA: Monoumættede fedtsyrer. PUFA: Polyumættede fedtsyrer. Det er interessant – og nyt – at diabetiske mus bruger perifer – ikke-fedtakkumulerende – væv til ophobning af fedt, mens de fede mus bruger leveren som fedtdepot.



Efter seks ugers behandling med *Rauvolfia*-Citrus-ekstraktet og en kaloriefattig diæt var der signifikant reduktion af fedtindholdet i BKS-db-musenes øjne. **a** viser fedtsyrekonzentrationen for henholdsvis den totale mængde fedtsyrer (FA), mættede fedtsyrer (SFA), monoumættede fedtsyrer (MUFA) og polyumættede fedtsyrer (PUFA). **b** viser den beregnede aktivitet af enzymet desaturase ved omdannelse fra mættede til monoumættede fedtsyrer.



RAUVOLFIA-CITRUS-EKSTRAKTET

Citrus aurantium L. (Rutaceae) og *Rauvolfia vomitoria* Afzel (Apocynaceae) er begge kendt som kilder for traditionelle lægemidler, men det er første gang, de forekommer i samme præparat. *Citrus aurantium*-ekstrakter har en vægtreducerende effekt, når de bruges i kombination med en mager og sparsom diæt. Effekten skyldes frigørelse af β -agonister, som kan stimulere frisætning af fedt fra kroppens triglyceriddepoter og styrke hvilemetabolismen.

Forsøg med rotter med oral administrering af 2,5 – 20 mg/kg *C. aurantium*-frugt-ekstrakt standardiseret for indhold af det aktive stof synephrin (4 og 6%), viste en signifikant reduktion af dyrenes fødeindtagelse og kropsvægt. Desværre var der højere mortalitet i forsøgsgruppen end i kontrolgruppen, hvilket kunne tyde på en toksisk effekt ved høje doser af synephrin. Vi har derfor undersøgt synephrinindholdet i vort ekstrakt og set, at det er lavere end i appelsinjuice. Konklusionen er således, at der er mindre sandsynlighed for en skadelig effekt af RC-teen end af appelsinjuice.

Ekstrakter lavet af *Rauvolfia vomitoria* kan indeholde alkaloidet reserpin, som er blevet brugt i Vesten til behandling af forhøjet blodtryk. Brugen af reserpin er i dag begrænset, fordi stoffet kan medføre depression hos patienterne. Reserpin er uopløseligt i vand, og vore analyser har vist, at det vandige *Rauvolfia-Citrus*-ekstrakt er reserpinfrit. Et reserpinfrit ekstrakt givet til rotter viste ingen gastrointestinale bivirkninger eller kronisk toksicitet efter administration i tre måneder. Derfor mener vi, at RC-teen er sikker at bruge, og vore fortsatte undersøgelser af virkningen er godkendt af Det Videnskabetiske Komitéssystem.



Ph.d. Joan Campbell-Tofte er post doc ved Institut for Medicinskemi.



Ph.d. Per Mølgaard er lektor ved Institut for Medicinskemi.

Derimod resulterede en kombination af kalorierestriktion og seks ugers daglig behandling af de genetisk, diabetiske mus i vægttab og i beskyttelse af dyrenes skrøbelige bugspytkirtel, samt en reduktion i mængden af monumættet og C-18 polyumættet fedt i øjnene hos de diabetiske mus. Det er nyt at sætte behandling af type II-diabetes i relation til fedtsyrestofskiftet.

I et dansk humant casestudie observerede vi, at behandling med *Rauvolfia-Citrus*-ekstraktet medførte vægttab hos patienten, før en reduktion i blodsukkerindholdet kunne måles. Fire måneders daglig indtag af teen førte til normalisering af blodtrykket i løbet af den første måned, mens mængden af blodglukose faldt efter tre måneder. Patienten tabte 11 kilo og endte med ikke at have dagligt behov for anti-diabetisk medicin eller anti-hypertensiv medicin i et år. Der er nu gået seks år efter denne *Rauvolfia-Citrus*-behandling. Patienten har stadig normalt blodtryk, men har haft tilbagefald af type II-diabetes.

FOKUS PÅ DEN MOLEKYLÆRE MEKANISME

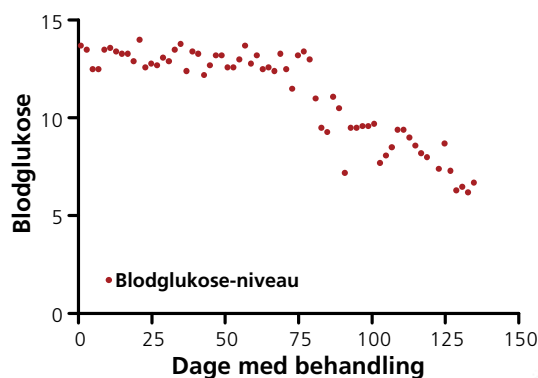
I et fremtidigt projekt vil vi studere den molekulære mekanisme bag fedtsyreakkumuleringen hos BKS-db mus for at identificere mulige markører, som ændres tidligt i sygdommens forløb, og som derfor kan bruges til en tidlig diagnose. Ved fødslen ligner genetisk fede, diabetiske og normale mus hinanden, en forskel ses først efter 4-6 uger. Derfor ønsker vi at undersøge den molekulære basis for ophobning af fedt i væv ved alvorlig type II-diabetes, som det ses hos BKS-db mus. Studierne foretages ved at følge ekspresionen og aktiviteten af de væsentligste lipogene enzymer og co-faktorer i fedtophobningen i forskellige væv taget fra normale, genetisk fede og diabetiske mus. Målet er at identificere markører, som forandres tidligt i processen, og som i efterfølgende forsøg kan undersøges i mennesker for deres potentiale for tidlig diagnosticering af alvorlig type II-diabetes.

Endvidere vil vi undersøge om *Rauvolfia-Citrus* ekstraktet har en fedtreducerende effekt, da en reduktion i vævets fedtindhold kan nedsætte risikoen for udvikling af komplikationer.

Kliniske forsøg

På den baggrund har vi designet et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret pilotforsøg for at teste den antidiabetiske virkning af RC-teen på 24 diabetiske patienter. Endvidere vil vi undersøge, om teen har en fedtreducerende effekt på mennesker, da reduktion i vævets fedtindhold kunne nedsætte risikoen for udvikling af type II-diabeteskomplikationer. Deltagerne skal have været diagnosticeret for diabetes i mindst tre år og være i behandling for både type II-diabetes og forhøjet blodtryk. De primære effektparametre i undersøgelsen er forandringer i synsevne, bevægelse, træthed og almindeligt velbefindende, såvel som forandringer i vægt, blodtryk og blodglukoseniveau. Sekundære effektvariable er forandringer i markører for type II-diabetes såsom HgA1C, C-reaktivt protein (CRP), tumor-nekrose-faktor (TNF), serumkolesterol, triglycerider, glukagon, C-peptid og insulin-koncentration samt fedtindhold i muskelvæv.

Deltagerne deles i to grupper ved lodtrækning. Den ene udsættes for aktiv behandling, og den anden får placebo. Håbet er, at studiet i forening med vore øvrige undersøgelser kan bane vej for bedre behandling og tidligere diagnostik af type II-diabetes.



Et dansk casestudie med en enkelt patient har vist, at behandling med *Rauvolfia-Citrus*-ekstrakt over 3½ måned medførte såvel vægttab som normalisering af blodtryk og blodglukose. Figuren viser forløbet for niveauet af blodglukose.

