

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Účinnost fytotherapie v podpůrné léčbě diabetes mellitus typu 2 Borůvka černá (*Vaccinium myrtillus*)

### Effectiveness of phytotherapy in supportive treatment of type 2 diabetes mellitus Billberry (*Vaccinium myrtillus*)

David Koupý • Hana Kotolová • Jana Kučerová

Došlo 28. ledna 2015 / Přijato 15. února 2015

#### Souhrn

Borůvka černá (dříve označována jako brusnice borůvka) je známá především díky chutným plodům, které mají schopnost barvit do modra, za což jsou zodpovědné látky zvané antokyaniny. V lidovém léčitelství se užívá list, nať a plod k léčbě diabetu, kardiovaskulárních chorob, demence a rakoviny. Antidiabeticky působí především antokyaniny a polyfenoly. Tyto obsahové látky v klinických studiích vykazují přímé antidiabetické účinky mechanismem zvýšení sekrece insulinu (antokyanin pelargonidin), snížení insulinové rezistence (antokyanin cyanidin-3-glukosid), snížení resorpce glukosy GIT (polyfenoly) a zvýšení regenerace B-buněk. Antokyaniny dále působí ke zlepšení lipidového spektra, antioxidačně, protizánětlivě a kardioprotektivně. Antidiabetické účinky antokyaninu cyanidin-3-galaktosidu bylo srovnáváno s akarbosou (působí synergicky), hypocholesterolemické účinky cyanidin-3-O-glukosidu byly srovnávány s atorvastatinem (působí synergicky) a hypolipidemické účinky extraktu z listů z borůvek byly srovnávány s ciprofibrátem (extrakt z listů je méně účinný). Nicméně, v preklinických a klinických studiích byly zahrnuty

i jiné druhy rodu *Vaccinium* a další rostliny obsahující obdobné látky s obdobnými účinky jako *Vaccinium myrtillus*. Pro přesvědčivé stanovení účinnosti a bezpečnosti léčby fytopreparáty z borůvky však bude nutné provést další studie k objasnění, které typy antokyaninů jsou nejvhodnější pro léčbu, stanovit jejich optimální dávky a porovnat účinnost extraktů čistých antokyaninů ve vztahu ke konzumaci na antokyaniny bohatých potravin. **Klíčová slova:** borůvka černá • *Vaccinium myrtillus* • diabetes mellitus • fytotherapie • antokyaniny

#### Summary

The bilberry is well-known for its tasty blue-dyeing fruits. Historically the leaves and fruits were used to treat diabetes, cardiovascular diseases, dementia and cancer. Antidiabetic properties of the plant are attributed mostly to the content of anthocyanins and polyphenols. These compounds have proven their antidiabetic potential in various studies. Their mechanism of action is an increase in insulin secretion (anthocyanin pelargonidin), reduction of insulin resistance (anthocyanin cyanidin-3-glucoside), glucose resorption from the GIT (polyphenols) and enhancement of beta-cells regeneration. Besides these effects, anthocyanins contribute to the improvement of the lipid spectrum and have antioxidant, anti-inflammatory and cardioprotective activities. Antidiabetic effects of anthocyanin cyanidin-3-galactoside were compared to acarbose (synergistic effect), hypocholesterolemic activity of cyanidin-3-O-glucoside to atorvastatin (synergistic effect) and hypolipidemic properties of blueberry leaf extract to ciprofibrate (extract has a lower effect). However, in many preclinical and clinical studies different species of the *Vaccinium* genus and other plants with a similar effect as the bilberry were also assessed. Therefore, in order to convincingly assess the efficacy and safety of blueberry herbal medicines more studies are necessary. Such studies should shed light into the

D. Koupý  
Vojenská nemocnice Brno, Interní oddělení, Brno

H. Kotolová  
Veterinární a Farmaceutická Univerzita Brno, Farmaceutická fakulta,  
Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Brno

PharmDr. Jana Kučerová, PhD. (✉)  
Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, Farmakologický ústav,  
Brno  
Masarykova Univerzita, CEITEC – Středoevropský technologický  
institút, Brno  
Kamenice 5, 625 00 Brno  
e-mail: jkucer@med.muni.cz

varieties of anthocyanins, their particular effects and optimal doses and compare their effects with intake of foods generally rich in anthocyanins.

**Key words:** *billberry* • *Vaccinium myrtillus* • diabetes mellitus • phytotherapy • antocyanines

### Úvod, botanické zařazení, charakteristika rostliny

Borůvka černá z taxonomického hlediska patří mezi rostliny do podříše: vyšší rostliny (*Cormobionta*), oddělení: krytosemenné (*Magnoliophyta*), třída: vyšší dvouděložné rostliny (*Rosopsida*), řád: vřesovcovité (*Ericales*), čeleď: vřesovcovité (*Ericaceae*), rod: borůvka (*Vaccinium*). Jedná se o nízkou rostoucí keř do výšky 50 cm s opadavými, vejcovitými, zašpičatělými, nelesklými, drobně pilovitými listy, které jsou na lodyze střídavě uspořádány a přisedají pomocí krátkých řapíků. Rostlina kvete od dubna do května stopkatými květy s kulovitě pohárkovitou zelenonarůžovělou korunou umístěnou v paždí listů. Od června do září dozrávají plody, jimiž jsou modročerné kulovité bobule. Borůvka černá tvoří kompaktní porosty na vřesovištích, rašeliništích a v lesích s kyselou půdou. Ve střední Evropě jsou to především horské smrčiny a acidofilní bory, bučiny a doubravy. Obecně preferuje málo výživné, chudé, kyselé, nepřiliš suché půdy a nesnáší hlinité půdy. Roste převážně ve střední a severní Evropě, severní Asii a na západě Kanady a v USA.

Borůvka je známá především díky nutričně hodnotným plodům, které mají schopnost barvit do modra, za což zodpovídá obsah antokyaninů. V lidovém léčitelství se tradičně užívá list (*Folium myrtilli*), nať (*Herba myrtilli*) i plod (*Fructus myrtilli*) k léčbě diabetu, kardiovaskulárních chorob, demence a rakoviny. Kromě antidiabetického účinku se listy používají jako adstringens, antiseptikum (díky obsahu tříslovin) a diuretikum. Plody se používají jako antidiarotikum, antihemoragikum (rovněž díky tříslovinám), vitamiferum, dezinficiens a také pro léčbu šerosleposti a makulární degenerace<sup>1, 2</sup>.

### Obsahové látky, charakteristika, chemie

List obsahuje až 10 % tříslovin (především taniny), sacharidy, organické kyseliny (převážně kyselinu askorbovou), triterpeny (např. kyselina ursolová a oleanová), menší množství hydrochinonu, glukokininy a hojně polyfenoly, především flavonoidy (např. kvercetin) a antokyaniny. Plod obsahuje 20–30 % sacharidů, 5–10 % tříslovin, 8 % pektinu, 7 % organických kyselin, směs antokyaninů, karotenoidy a vitaminy skupiny B<sup>1, 2</sup>.

Za obsahové látky s nejvyšší antidiabetickou účinností se považují antokyaniny (z řeckého *anthos* – květina a *kyanos* – modrý; anglicky *anthocyanins*). Antokyaniny neboli antokyanany patří mezi široce rozšířenou skupinu ve vodě rozpustných fenolových sloučenin zvaných flavonoidy<sup>2</sup>. Jsou to rostlinné sekundární metabolity, které slouží jako rostlinné pigmenty různých barev a vyskytují se kromě mnoha druhů borůvek<sup>3</sup> také např. v citrusových plodech, čaji, červeném víně, cibuli atd. Pigmenty jsou zodpovědné za růžovou, červenou, mod-

rou a fialovou barvu listů, plodů a květů rostlin. Výsledná barva závisí na pH (červená při kyselém pH až bezbarvá u zásaditého pH), proto se antokyaniny užívají také jako pH indikátor. Vyskytují se ve vakuolách epidermálních buněk rostlin. Rostlinám pigmenty slouží k přilákání hmyzu za účelem opylení a ptáků za účelem rozsevu semen. Borůvka černá obsahuje vysoké množství antokyaninů, a proto rostlina slouží k jejich extrakci. Koncentrace antokyaninů závisí na kultivaru, podmínkách růstu a zralosti rostliny. Antokyaniny jsou složeny z molekuly antokyanidinu s připojenou molekulou cukru, jinými slovy antokyaniny jsou glykosidy antokyanidinů. Kombinací 17 v přírodě se vyskytujících antokyanidinů s různými molekulami cukrů a různou lokalizací cukrů a hydroxyskupin vznikají stovky různých antokyaninů. U vyšších rostlin (včetně druhů rodu borůvka) se z mnoha existujících antokyanidinů vyskytují pouze: delphinidin, cyanidin, petunidin, malvidin, peonidin a pelargonidin. Antokyanin s antidiabetickými účinky je 3-glukosid delphidinu známý jako myrtillin<sup>3–5</sup>.

### Prokázané účinky obsahových látek

Existuje poměrně velký počet preklinických studií, které *in vitro* i *in vivo* prokazují jisté zajímavé a potenciálně terapeuticky využitelné antidiabetické účinky borůvkových extraktů, a to jak různých druhů borůvek, tak i různých částí jejich těla. Nejčastěji byly hodnoceny extrakty z plodů, ale výjimkou nejsou ani výtažky z listů či kořenů, přičemž jako nositelé antidiabetické účinnosti jsou nejčastěji označovány **antokyaniny**, ale v některých případech také širší skupina polyfenolů. Klinické údaje jsou dostupné ve velmi omezené míře.

V *in vitro* studii na B-buňkách potkaních pankreatu bylo pozorováno, že některé antokyaniny, převážně pelargonidin-3-galaktosidu, mohou působit jako sekretagoga insulinu<sup>6</sup>. Insulinová rezistence je asociována s obezitou, při které adipocyty podléhají důležitým změnám jejich metabolické aktivity a secernují adipocytokiny a některé mediátory zánětu (TNF- $\alpha$ , IL-6 a další)<sup>7, 8</sup>. V preklinické studii u myši krmených dietou obsahující antokyanin cyanidin-3-glukosid oproti myším krmených vysokotučnou dietou byly normalizovány zvýšené hladiny mediátorů zánětu, TAG a glykémie<sup>9</sup>. Další preklinické studie ukazují, že antokyaniny působí i proti vzniku obezity a zlepšují *in vitro* a *in vivo* funkce adipocytů jako prevenci metabolického syndromu<sup>10</sup> a u myších živých vysokotučnou dietou současná konzumace lyofilizovaného prášku z celých plodů borůvek (směs *V. ashei* a *V. corymbosum*) zabráňovala adipocytárnímu zánětu a insulinové rezistenci<sup>11</sup>.

Klíčovou roli v transportu glukosy do buněk svalu a adipocytů hraje glukosový transportér 4 (GLUT4). Současně se snížením GLUT4 na povrchu buněk u diabetu 2. typu se zvyšuje exprese retinol binding proteinu 4 (RBP4). Ve studii na KK-Ay myších (transgenní kmen s diabetickým a obézním fenotypem) krmených dietou obsahující cyanidin-3-glukosid se významně snižovala exprese RBP4 a současně zvyšovalo množství GLUT4 v buňkách tukové tkáně<sup>12</sup>. Podobně v jiném preklinickém modelu na streptozotocinem (STZ, alkylu-

jící látka, která selektivně ničí B-buňky) indukovaných diabetických potkanech vedlo podávání antokyaninů ke zvýšení GLUT4, snížení insulinové rezistence a pankreatické apoptozy<sup>13)</sup> a v další preklinické studii na KK-Ay myších krmených extraktem z borůvky *V. myrtillus* došlo oproti kontrolní skupině ke snížení insulinové rezistence pomocí translokace GLUT4 na povrch plazmatické membrány mechanismem aktivace AMP-aktivované proteinové kinasy (AMPK) v tukových a svalových buňkách, čímž se v játrech snižuje glukoneogeneze<sup>14)</sup>.

Bylo zaznamenáno, že polyfenoly obsažené v borůvce černé (které však nebyly ve studii dále rozlišeny na podskupiny) interferují s některými enzymy, konkrétně s  $\alpha$ -glukosidasou, proteázou a lipázou, a tím snižují postprandiální glykémii<sup>15)</sup>. Tento mechanismus se využívá v klinické praxi u léčiv ze skupiny inhibitorů  $\alpha$ -glukosidasy (akarbose, miglitol apod.). Ve studii na buněčných liniích prokázaly alkoholové extrakty z plodů, listů i kořene borůvky úzkolisté (*V. angustifolium*) dokonce i zvýšení proliferace B-buněk pankreatu<sup>16)</sup>.

Diabetes mellitus je asociován se zvýšeným oxidativním stresem, který je výsledkem nevyrovnanosti tvorby volných kyslíkových radikálů a antioxidačního systému těla. Ke zvýšení volných radikálů dochází zvláště při hyperglykemickém a hyperlipidemickém stavu, který často doprovázejí diabetes typu 2. Proto redukce tvorby volných radikálů snižuje nástup komplikací spojených s diabetem. V B-buňkách Langerhansových ostrůvků diabetiků 2. typu je pozorována malá exprese antioxidačních enzymů, a proto jsou B-buňky zranitelnější vůči oxidačnímu stresu. V *in vitro* studii bylo prokázáno antioxidační působení purifikovaných antokyaninů, které spočívá v inaktivaci volných radikálů v krevním řečišti<sup>17)</sup>. To bylo dále potvrzeno i v klinické studii u skupiny osmi dobrovolníků konzumujících vysokotučnou stravu, u nichž podávání lyofilizovaného prášku z borůvek druhu *V. angustifolium* zlepšilo antioxidační parametry séra<sup>18)</sup>. Na primárních kulturách potkaních hepatocytů zatížených oxidativním stresem byl dále prokázán cytoprotektivní efekt borůvkového extraktu (*V. myrtillus*) obsahujícího 25 % antokyaninů<sup>19)</sup> a v preklinické studii na alloxanem indukovaných diabetických potkanech alkoholový extrakt antokyaninů z druhu *V. arctostaphylos* zvyšoval koncentraci katalasy, superoxid dismutasy a glutation peroxidasy v erythrocytech, snižoval TAG a působil hypoglykemicky prostřednictvím omezení insulinové rezistence a snížení vstřebávání glukosy střevem<sup>20)</sup>. Antioxidační účinky obsahových látek borůvek byly potvrzeny i na buněčných liniích lidských rakovinných buněk, kde byla zaznamenána intracelulární antioxidační aktivita purifikovaného borůvkového extraktu z druhů *V. myrtillus* a *V. corymbosum* obsahujícího frakci antokyaninů<sup>21)</sup>.

Antokyaniny kromě hypoglykemických účinků také brzdí vznik mikro- a makroangiopatických diabetických komplikací svým antioxidačním, kardioprotektivním a protizánětlivým účinkem. Vyjma antidiabetických vlivů je dále popisováno působení neuroprotektivní, antimikrobiální, antikarcinogenní a mají vliv na zlepšení zraku<sup>5)</sup>.

## Porovnání účinnosti se standardní terapií

V preklinické studii u STZ indukovaných diabetických potkanů s hyperlipidemií živých extraktem z listů borůvek druhu *V. myrtillus* byl srovnáván účinek s hypolipidemikem ciprofibrátem. Extrakt z listů vykazoval na dávce závislou stimulaci katabolismu lipoproteinů bohatých na triacylglyceroly méně než ciprofibrát. Je známo, že dyslipidémie redukuje fibrinolytickou aktivitu a zvyšuje srážení destiček. Extrakt z listů borůvek (*V. myrtillus*) však oproti ciprofibrátu neprokázal žádné účinky na prevenci vzniku venózního trombu, ale způsobil snížení glykémie o 26 % oproti neléčeným potkanům<sup>22)</sup>.

Naproti tomu bylo prokázáno, že cyanidin-3-galaktosid působí jako inhibitor  $\alpha$ -glukosidasy synergicky s akarbosou, a tudíž by mohl být použit v této kombinaci k léčbě diabetu. Tento synergický efekt umožňuje snížit terapeutickou dávku akarbosy<sup>15, 23)</sup>.

Při obezitě hypertrofované adipocyty tvoří molekuly zánětu interleukiny (např. IL-6), jejichž zvýšená systémová cirkulace hraje důležitou roli při vzniku kardiovaskulárních chorob<sup>7, 8)</sup>. V preklinické studii *in vitro* na buněčné kultuře kmenových buněk adipocytů byl srovnáván vliv extraktu antokyaninů (konkrétně cyanidin-3-O-glukosidu) z višně obecné (*Prunus cerasus*) s hypocholesterolemikem atorvastatinem na snížení produkce IL-6. Cyanidin-3-O-glukosid projevuje společně s atorvastatinem synergický efekt na snížení lipopolysacharidy-indukovanou sekreci IL-6 z kmenových buněk adipocytů, což má potenciál terapeutického využití<sup>24)</sup>.

## Závěr

Zatím se zdá, že purifikované antokyaniny by mohly být účinnější v prevenci vzniku obezity než celé plody borůvek kteréhokoli druhu<sup>25)</sup>. Existuje velké množství studií o hypoglykemických účincích antokyaninů na zvířatech, avšak klinické důkazy téměř chybí. Nicméně navzdory nedostatku kvalitních randomizovaných klinických studií je zřejmé, že kombinace antioxidačních, protizánětlivých a hypoglykemických účinků přináší dlouhodobý benefit pacientům s diabetem typu 2, a to nejen ve smyslu regulace glykémie. Proto je listová droga součástí mnoha antidiabetických čajů, u nás např. jediné čajové směsi, která je registrována jako léčivo – Diabetan® (fy Leros), který obsahuje 150 mg práškové drogy (*Myrtilli herba*) v nálevovém sáčku (1 g)<sup>26, 27)</sup>. Za tyto účinky zodpovídá především obsah polyfenolů, což bylo prokázáno kromě borůvek<sup>28)</sup> i ve studiích s dalšími rostlinami<sup>29, 30)</sup>. Pro přesvědčivé stanovení účinnosti a bezpečnosti léčby fytopreparáty z borůvky černé však bude nutné provést další studie k objasnění, které typy polyfenolů (či antokyaninů) jsou nejvhodnější pro léčbu, stanovit jejich optimální dávky, systematicky porovnat účinnost extraktů purifikovaných obsahových látek se standardní léčbou a zhodnotit jejich případné synergické účinky se syntetickými antidiabetiky.

**Střet zájmů:** žádný.

Podpořeno projektem specifického výzkumu na Masarykově univerzitě (MUNI/A/0886/2013 a MUNI/A/1116/2014).

## Literatura

1. **Mika K.** Fytoterapia pre lekárov. Martin: Osveta 1991.
2. **Tomko J.** Farmakognózia. Martin: Osveta 1999.
3. **Kong J. M., Chia L. S., Goh N. K., Chia T. F., Brouillar R.** Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochemistry* 2003; 64, 923–933.
4. **Castañeda-Ovando A., Pacheco-Hernández M. L., Pérez-Hernández M. E., Rodríguez J. A., Galan-Vidal C. A.** Chemical studies of anthocyanins: a review. *Food Chem.* 2009; 113, 859–871.
5. **Benzie I. F. F., Wachtel-Galor S.** Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects. CRC Press: Boca Raton (FL) 2011.
6. **Jayaprakasam B., Vareed S. K., Olson L. K., Nair M. G.** Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanidins present in fruits. *J. Agric. Food Chem.* 2005; 53, 28–31.
7. **Horská K., Kučerová J., Suchý P., Kotolová H.** Metabolic syndrome – dysregulation of adipose tissue endocrine function. *Čes. slov. Farm.* 2014; 63, 152–159.
8. **Kučerová J., Babinská Z., Horská K., Kotolová H.** The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014; doi: 10.5507/bp.2014.060.
9. **Tsuda T., Horio F., Uchida K., Aoki H., Osawa T.** Dietary cyanidin 3-O-beta-D-glucoside-rich purple corn color prevents obesity and ameliorates hyperglycemia in mice. *J. Nutr.* 2003; 133, 2125–2130.
10. **Tsuda T.** Regulation of adipocyte function by anthocyanins; possibility of preventing the metabolic syndrome. *J. Agric. Food Chem.* 2008; 56, 642–646.
11. **DeFuria J., Bennett G., Strissel K. J., Perfield J. W., Milbury P. E., Greenberg A. S., Obin M. S.** Dietary blueberry attenuates whole-body insulin resistance in high fat-fed mice by reducing adipocyte death and its inflammatory sequelae. *J. Nutr.* 2009; 139, 1510–1516.
12. **Sasaki R., Nishimura N., Hoshino H., Isa Y., Kadowaki M., Ichi T., Tanaka A., Nishiumi S., Fukuda I., Ashida H., Horio F., Tsuda T.** Cyanidin 3-glucoside ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity due to downregulation of retinol binding protein 4 expression in diabetic mice. *Biochem. Pharmacol.* 2007; 74, 1619–1627.
13. **Nizamutdinova I. T., Jin Y. C., Chung J. I., Shin S. C., Lee S. J., Seo H. G., Lee J. H., Chang K. C., Kim H. J.** The anti-diabetic effect of anthocyanins in streptozotocin-induced diabetic rats through glucose transporter 4 regulation and prevention of insulin resistance and pancreatic apoptosis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009; 53, 1419–1429.
14. **Takikawa M., Inoue S., Horio F., Tsuda T.** Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *J. Nutr.* 2010; 140, 527–533.
15. **McDougall G. J., Kulkarni N. N., Stewart D.** Current developments on the inhibitory effects of berry polyphenols on digestive enzymes. *Biofactors* 2008; 34, 73–80.
16. **Martineau L. C., Couture A., Spoor D., Benhaddou-Andaloussi A., Harris C., Meddah B., Leduc C., Burt A., Vuong T., Mai Le P., Prentki M., Bennett S. A., Arnason J. T., Haddad P. S.** Anti-diabetic properties of the Canadian lowbush blueberry *Vaccinium angustifolium* Ait. *Phytomedicine* 2006; 13, 612–623.
17. **Pool-Zobel B. L., Bub A., Schroder N., Rechkemmer G.** Anthocyanins are potent antioxidants in model systems but do not reduce endogenous oxidative DNA damage in human colon cells. *European J. Nutr.* 1999; 38, 227–234.
18. **Kay C. D., Holub B. J.** The effect of wild blueberry (*Vaccinium angustifolium*) consumption on postprandial serum antioxidant status in human subjects. *Br. J. Nutr.* 2002; 88, 389–98.
19. **Valentova K., Ulrichova J., Cvak L., Simanek V.** Cytoprotective effect of a bilberry extract against oxidative damage of rat hepatocytes. *Food Chem.* 2006; 101, 912–917.
20. **Feshani A. M., Kouhsari S. M., Mohammadi S.** *Vaccinium arctostaphylos*, a common herbal medicine in Iran: molecular and biochemical study of its antidiabetic effects on alloxan-diabetic Wistar rats. *J. Ethnopharmacol.* 2011; 133, 67–74.
21. **Bornseka S. M., Zibernab L., Polaka T.** Bilberry and blueberry anthocyanins act as powerful intracellular antioxidants in mammalian cells. *Food Chem.* 2012; 134, 1878–1884.
22. **Cignarella A., Nastasi M., Cavalli E., Puglisi L.** Novel lipid-lowering properties of *Vaccinium myrtillus* L. leaves, a traditional antidiabetic treatment, in several models of rat dyslipidaemia: a comparison with ciprofibrate. *Thromb. Res.* 1996; 84, 311–322.
23. **Adisakwattana S., Charoenlertkul P., Yibchok-Anun S.** Alpha-glucosidase inhibitory activity of cyanidin-3-galactoside and synergistic effect with acarbose. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2009; 24, 65–69.
24. **Zhou Z., Nair M. G., Claycombe K. J.** Synergistic inhibition of interleukin-6 production in adipose stem cells by tart cherry anthocyanins and atorvastatin. *Phytomedicine* 2012; 19, 878–881.
25. **Prior R. L., Wilkes S. E., Rogers T. R., Khanal R. C., Wu X., Howard L. R.** Purified blueberry anthocyanins and blueberry juice alter development of obesity in mice fed an obesogenic high-fat diet. *J. Agric. Food Chem.* 2010; 58: 3970–3976.
26. **Diabetan-spc.pdf.** SÚKL. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> (staženo 9. února 2015).
27. **Koupý D., Kotolová H., Kučerová J.** Současné fytoterapeutické možnosti v léčbě diabetes mellitus. *Prakt. Lékáren.* 2014; 10, 4.
28. **Kašparová M.** Borůvka černá (*Vaccinium myrtillus* L.). *Prakt. Lékáren.* 2009; 5, 143–145.
29. **Xiao J., Kai G., Yamamoto K., Chen X.** Advance in dietary polyphenols as -glucosidases inhibitors: a review on structure-activity relationship aspect. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2013; 53, 818–836.
30. **Williamson G.** Possible effects of dietary polyphenols on sugar absorption and digestion. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013; 57, 48–57.