

О. К. Ярош<sup>1</sup>, Н. А. Івчина<sup>2</sup>, О. О. Ярош<sup>3</sup>

## **Зниження гіперглікемії за цукрового діабету 2 типу малими дозами глюкози й підсолоджувачів**

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», м. Київ

<sup>2</sup>Державний заклад «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро

<sup>3</sup>Відділ клінічних випробувань фірми «Novo Nordisk» в Україні

*Ключові слова: гіперглікемія, цукровий діабет 2 типу, фармакотерапія, глюкоза, стевія солодка, аспартам*

Хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) за останні три десятиліття в усьому світі збільшилося в 4 рази, й кількість смертей від нього стала дев'ятою основною причиною смертності [1]. Кожен з 11 дорослих осіб зараз страждає на цукровий діабет, 90 % з яких мають ЦД-2. Азійські країни є головним районом, де швидко розвивається глобальна епідемія на ЦД-2, а Китай та Індія – два його найбільших епіцентри. Хоча генетична схильність частково визначає індивідуальну сприйнятливність до ЦД-2, проте основними вважаються малорухливий спосіб життя та нездорова їжа, які є одними з важливих складових сучасної глобальної епідемії. Більшість пацієнтів з ЦД-2 мають хоча б одне ускладнення, а серцево-судинні – визнаються одними з головних причин захворюваності та смертності пацієнтів з діабетом [2-4]. Дані літератури свідчать, що спосіб життя та різні нефармакологічні втручання здатні на деякий час затримати й навіть запобігти розвитку ЦД-2 та його ускладнень, наприклад, активні, але помірні, фізичні навантаження.

Для зменшення діабетичних ускладнень, за нашим розумінням, треба тимчасово зменшити постачання в кров додаткових кількостей глюкози, для чого потрібно активувати рецептори солодкої в ротовій порожнині.

Такі рецептори солодоців у разі їхньої активації через свої аферентні волокна першими інформують центри солодоців у головному мозку та інші центри регуляції вмісту глюкози в крові про надходження додаткових кількостей глюкози (солодоців) й її достатність. Таке надходження глюкози зменшить або повністю припинить продукцію додаткової глюкози клітинами печінки, нирок й інших органів та тимчасово може зменшити розвиток гіперглікемії.

Вплив на рецептори солодоців у ротовій порожнині фармакологічними чинниками, зокрема, малими дозами глюкози та штучними підсолоджувачами (рослинним – стевією, штучним – аспартамом) на рівень гіперглікемії в пацієнтів з ЦД-2, повністю не визначений, і розмаїття з цього приводу, яке існує в науковій літературі (на жаль, об'єм статті не дозволяє детально зупинитися на повному викладенні існуючих поглядів на проблему), спонукало до проведення спеціальних клінічних спостережень. Вони стосувалися дослідження впливу на рівень глюкози в крові пацієнтів, хворих на ЦД-2, малих доз глюкози та підсолоджувачів: рослинного – стевії солодкої та хімічного – аспартаму.

**Мета дослідження** – визначити вплив малих доз глюкози та підсолоджувачів, рослинного – стевії солодкої та хімічного – аспартаму, на рівень глюкози в крові за гіперглікемії в пацієнтів з ЦД-2.

**Матеріали та методи.** Спостереження проводили на пацієнтах Дніпропетровської обласної лікарні ім. І. Мечникова (вік 28–75 років, стать: жіноча –

23, чоловіча – 17; тривалість захворювання на ЦД-2 – 4–36 років; проведено лікування – досягнення еуглікемії пацієнта; останній прийом їжі – попередній вечір) з діагностованим ЦД-2 наступним чином: натще визначали вихідний рівень вмісту глюкози в крові. Через 2–3 хв впливали на рецептори ротової порожнини однією з 3 досліджуваних речовин: 1) глюкозою (glucosae); 2) рослинним підсолоджувачем – екстрактом листя стевії (stevia); 3) хімічним – аспартамом (aspartame). Використовували глюкозу Київського вітамінного заводу (1 таблетка – 1000 мг glucosae monohydrate), стевію у вигляді ¼ таблетки по 100 мг, яку ділили на 4 частини – 25 мг, аспартам – у вигляді 70 мг аспартаму. У кожній групі спостереження було по 10 пацієнтів, у контрольній групі пацієнти одержували тільки невелику кількість (0,2 мл/кг маси тіла) доочищеної води.

Після визначення натще вихідного стану рівня глюкози в крові досліджувані речовини тримали в ротовій порожнині біля 20 хв до повного розсмоктування. Реєстрували концентрацію глюкози в крові пацієнтів через 30, 60, 90, 120, 150 і 180 хв після прийому досліджуваних речовин (більший термін спостереження не використовувався, тому що подовжений період без харчування міг нашкодити здоров'ю пацієнтів). Рівень глюкози визначали глюкометром FreeStyle (Abbot, USA), й під час спостереження за змінами концентрації глюкози їжу пацієнти впродовж усього періоду визначення не споживали.

Статистичну обробку даних здійснювали методом варіаційної статистики [5, 6]. Кожен результат оцінювали за середнім значенням і стандартною похибкою середнього ( $M \pm m$ ). Для визначення міжгрупових відмінностей використовували t-критерій Стьюдента. Відмінності результатів вважали достовірними у разі  $P < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Спостереження показали, що в групі контролю рівні глюкози в крові суб'єктів з ЦД-2 мали невеликі коливання (збільшення й зменшення) та змінювалися в невеликому діапазоні від початкового рівня

(+5,5 % до – 11,3 %). У кінці періоду визначення (180 хв) вихідного рівня глюкози в контрольній групі пацієнтів становив ( $7,60 \pm 0,09$ ) ммоль/л з максимальним відхиленням протягом періоду визначення порівняно з вихідним станом на –5,0 % через 180 хв (таблиця).

Натомість надходження до ротової порожнини невеликих (1000 мг) кількостей глюкози моногідрату викликало поступове зниження показників рівня глюкози, й через 3 год (180 хв) кількість глюкози з ( $8,0 \pm 0,03$ ) ммоль/л зменшилась до ( $6,70 \pm 0,06$ ) ммоль/л, тобто, у середньому зменшення склало – 16,3 % ( $P < 0,01$ ) порівняно з вихідним станом та було на 11,3 % нижче, ніж у контрольній групі.

Подібний за спрямуванням ефект, тобто зниження гіперглікемії, спостерігався й у разі дії солодоців, але з деякими відмінностями за силою й часом зниження гіперглікемії в суб'єктах з ЦД-2.

У пацієнтів, які споживали екстракт листя стевії солодкої (ЕЛСС), рівень глюкози в крові зменшувався вже через 90 хв після прийому підсолоджувача, і зменшення рівня гіперглікемії відбувалося значно сильніше, ніж у контрольній групі. Так, через 20 хв зменшення порівняно з вихідним станом склало 1,3 % у контрольній групі пацієнтів, а в групі спостереження – 17,9 %. Через 150 хв рівень глюкози в крові під впливом стевії знизився ще більше: у контрольній групі зниження було на 8,8 %, а в групі спостереження воно досягало 21,3 %, тобто було більшим на 12,5 %. У кінці спостереження, через 180 хв у контрольній групі рівень глюкози знижувався на 5,0 %, а в групі спостереження – на 17,9 %, що було більшим на 12,9 % ( $P < 0,05$ ). Таким чином, інгібуючий ефект ЕЛСС виявився сильнішим, ніж природної глюкози.

Інший штучний підсолоджувач – аспартам пригнічував гіперглікемію вже на першій годині після вживання, і його інгібуючий ефект проявився особливо в кінці спостереження. Через 120, 150 і 180 хв після вживання він знизив рівень глюкози в крові пацієнтів з ЦД-2 відповідно на 12,5 %, 19,3 % і 22,7 %, або відносно зниження в контрольній групі на 11,2 %, 10,5 % і 17,7 %.

Уміст глюкози в крові пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу під впливом досліджуваних речовин

| Статистичний показник                          | Час після введення в ротову порожнину речовини, хв |        |        |        |        |        |        |
|--|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|  | Вихідний стан                                      | 30     | 60     | 90     | 120    | 150    | 180    |
| <i>Контрольна група (n = 10)</i>               |  |        |        |        |        |        |        |
| М  | 8,0  | 7,90   | 8,40   | 7,10   | 7,90   | 7,30   | 7,60   |
| ± m  | 0,03   | 0,09   | 0,09   | 0,05   | 0,09   | 0,10   | 0,09   |
| Відсоток до вихідного стану                    | -  | -1,3   | + 5,0  | -11,3  | -1,3   | -8,8   | -5,0   |
| P  |  | > 0,50 | < 0,01 | < 0,01 | > 0,50 | < 0,01 | < 0,01 |
| <i>Глюкози моногідрат, 1000 мг (n = 10)</i>    |  |        |        |        |        |        |        |
| М  | 8,0  | 8,40   | 7,90   | 7,80   | 7,40   | 7,30   | 6,70   |
| ± m  | 0,03   | 0,16   | 0,03   | 0,17   | 0,03   | 0,09   | 0,06   |
| Відсоток до вихідного стану                    | -  | + 5,0  | -1,3   | -2,5   | -7,5   | -8,8   | -16,3  |
| P  |  | < 0,05 | > 0,50 | > 0,50 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 |
| <i>Екстракт листя стевії солодкої (n = 10)</i> |  |        |        |        |        |        |        |
| М  | 8,90   | 8,20   | 8,10   | 7,90   | 7,30   | 7,0    | 7,30   |
| ± m  | 0,03   | 0,06   | 0,03   | 0,04   | 0,13   | 0,04   | 0,09   |
| Відсоток до вихідного стану                    | -  | -7,9   | -8,9   | -11,2  | -17,9  | -21,3  | -17,9  |
| P  |  | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 |
| <i>Аспартам (n = 10)</i>                       |  |        |        |        |        |        |        |
| М  | 8,80   | 8,40   | 8,20   | 8,10   | 7,70   | 7,10   | 6,80   |
| ± m  | 0,09   | 0,09   | 0,06   | 0,03   | 0,13   | 0,05   | 0,04   |
| Відсоток до вихідного стану                    | -  | -4,5   | -6,8   | -7,9   | -12,5  | -19,3  | -22,7  |
| P  |  | < 0,05 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 |

Таким чином, ефекти досліджуваних речовин зі зниження рівня глюкози в крові пацієнтів з ЦД-2 можна умовно розташувати в наступному порядку: глюкоза < екстракт листя стевії < аспартам.

Звичайно, виявлене зменшення концентрації глюкози в крові, яке спостерігалось у пацієнтів з ЦД-2, не можна вважати радикальною методикою лікування, проте здатне бути одним з перших кроків до зниження основного симптому ЦД-2 – гіперглікемії.

Про можливість впливу на рівень гіперглікемії за ЦД-2 невеликих кількостей глюкози або штучних підсолоджувачів свідчать наступні публікації корейських дослідників і вчених інших

країн, які показали, що цукор з нульовою солодкістю (D-психоза, аллюлоза), який не здатен бути енергоресурсом для нейронів центральної нервової системи, не викликає гіперглікемію й ожиріння, характерні для ЦД-2 [7–10]. Вони виявили, що в разі введення безкалорійного, але солодкого цукру, спостерігається сильний антигіперглікемічний і антигіперліпідемічний ефекти та суттєве послаблення прогресуючого фіброзу β-острівців підшлункової залози та їхнє збереження. У дослідях D-психоза значно зменшувала зростання маси тіла за перорального споживання й знижувала рівень глюкози в крові та тесті на толерантність до неї й відкладення жиру в підшкірній області живота.

Таким чином, одержані дані засвідчили, що D-психоза знижує рівень гіперглікемії та запобігає накопиченню жиру.

Близькі за спрямованістю дані отримані також щодо ефекту аспартаму за гіперглікемії. Аспартам (N-L-альфа-аспартил-L-фенілаланін) є хімічним генно-модифікованим цукрозамінним підсолоджувачем E-951, який у 200–250 разів солодший за природний цукор. Аспартам уперше був синтезований у 1965 році Д. М. Шлаттером, і в його складі було виявлено дві амінокислоти: аспарагінову та фенілаланін. Перша викликає в людини активацію нервової системи, а фенілаланін змінює гормональний фон, функції головного мозку й, за деякими публікаціями, навіть здатен викликати розвиток хвороби Альцгеймера [11, 12].

Японські дослідники встановили, що пероральний прийом аспартаму в дозі 0,45 мг/100 г маси тіла, що за солодкістю еквівалентно 150 мг глюкози, не впливав на рівень глюкози в плазмі діабетичних (стрептозотоцинових) щурів [12]. Крім того, введення аспартаму в дозі 225 мг, що еквівалентно 75 г глюкози за солодкістю, пацієнтам із цукровим діабетом, не підвищувало рівень глюкози в плазмі, хоча введення 75 г глюкози *per os* збільшувало її рівень та інсуліну в плазмі крові хворих на діабет. Прийом аспартаму протягом 3 днів у дозі 24–48 мг на добу або 240 мг аспартаму раз на день, також натще, не підвищувало рівень глюкози в плазмі. Отримані результати дали авторам підстави вважати, що введення аспартаму не впливає на рівень глюкози в плазмі діабетичних щурів та в пацієнтів із ЦД-2.

Аналогічні дані одержані також у спостереженні за 43 дорослими віком від 21 до 70 років, хворими на діабет 2 типу. Виявилось, що аспартам у дозі 1,8 г, яка втричі перевищувала його щоденне споживання як підсолоджувача для заміни цукру, не впливав на симптоми, характерні для діабету, які можна було б очікувати за його введення. Хронічний, регулярний його прийом також не показав зміни рівня глюкози [13].

Більшість подібних досліджень підкреслюють нейтральну дію підсолоджувачів на перебіг ЦД-2 або повідомляють про непереконливі докази, які не дають зробити остаточний висновок щодо їхніх ефектів [14–16].

Повторна, нещодавня (2019 р.) перевірка 13 941 пацієнтів з діабетом показала дуже низьку та низьку дію цукрових підсолоджувачів на здоров'я дорослих і дітей, глюкозу в крові натще й індекс маси тіла за їхнього прийому [17]. Більшість результатів не мали відмінностей між групами, що зазнали впливу підсолоджувачів, та групами, що не піддавалися їхній дії. За останні 3 десятиліття в усьому світі зросло споживання продуктів харчування та напоїв, що містять різні (як хімічні, так і рослинні) підсолоджувачі [18, 19]. Однак і дотепер, як підкреслюють автори, однозначного висновку щодо їхньої ефективності немає, тому звідси висновок про необхідність багаторічних досліджень споживання підсолоджувачів та їхню можливість контролю глікемії.

Сьогодні доволі різко почала зростати цікавість до лікування ЦД-2 за допомогою рослинних засобів. Пошуки препаратів з рослин й активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) проти діабету охопили майже всі країни [20–22]. Однак такі пошуки поки що не призвели до успіхів щодо клінічного застосування, лікування й попередження розвитку ЦД-2 і його ускладнень.

Подібні пошуки й результати, як і для хімічних підсолоджувачів, спостерігаються в публікаціях, що стосуються впливу вже іншого, природного підсолоджувача, екстракту листя зі стевії солодкої (*stevia rebaudiana bertonii*). Протягом останніх кількох десятиліть вона набуває в світі досить активного поширення як харчовий підсолоджувач. Це екзотична трав'яниста рослина з родини айстрових, родом із Південної Америки, яку часто називають південно-американським женьшенем. Хоча вона відома людині дуже давно, проте лише в 1975 році її почали активно вивчати й масово використовувати її смакові якості. У неї були відкриті властивості, які дозволяють прирівняти

стевію до числа рослин, важливих для хворих на ЦД-2.

У засобів на основі стевії встановлено протизапальну, діуретичну та жовчогінну дію, які відкрили в експериментах як *in vitro*, так й *in vivo* [23–26]. Її вважають натуральним, некалорійним замінником цукру й активно вивчають фармакологічні властивості як важливого глікозидного алкалоїду стевіозиду, що виявився дуже корисним за умов патології та ускладнень цукрового діабету.

У цитованих дослідженнях були окреслені властивості водного екстракту листя *Stevia rebaudiana*, який застосовувався протягом 8 тижнів у дозах 200, 300, 400 і 500 мг/кг ваги за діабету в щурів, індукованого введенням стрептозотоцину (40 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревино, в/о) [25]. Було виявлено, що водний екстракт стевії викликав зниження рівня глюкози в крові на 73,24 % ( $P < 0,05$ ) й рівня глюкози натще на 66,09 % і глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 5,32 %; кількість глікогену в печінці знижувалася до 45,02 мг/г і загальне самопочуття тварин значно покращувалося. На основі цих спостережень авторами зроблено висновок, що водний екстракт стевії має антидіабетичну дію в щурів-альбіносів, а тому може бути перспективним для лікування діабету та пов'язаних з ним ускладнень.

Відомо, що стевія позитивно впливає й на діяльність печінки та підшлункової залози, а також на стан шкіри в разі додавання її екстракту до відповідних косметичних засобів [27, 28]. Як відомо, листя стевії містить глікозиди стевіолу, включаючи стевіозид, ребаудіозид (від А до F), стевіольбіозид й ізостевіол, які відповідають за солодкий смак і мають комерційну цінність як замінники цукру для продуктів харчування, напоїв і лікарських засобів. Серед різних глікозидів стевіолу основними метаболітами є стевіозид, ребаудіозид А і ребаудіозид С, а ці сполуки в 250–300 разів солодші за сахарозу. Стевіол є кінцевим продуктом метаболізму, і метаболізовані компоненти залишають організм зовсім без накопичення. Найціннішим у стевії вважається те, що вона містить дитерпенові

глікозиди – натуральні підсолоджувачі, до того ж практично безкалорійні.

Поряд з тим, стевія може впливати й на розвиток процесу старіння, тобто, певною мірою сприяти подовженню тривалості життя, оскільки її дія пов'язана з низкою функціональних і морфологічних змін в організмі, які призводять до прогресуючого зниження швидкості перебігу біологічних реакцій [29]. Такий її ефект пов'язують з впливом на реактивні види кисню (РВК), що можуть спричиняти окисне пошкодження ДНК, білків і ліпідів. Дисбаланс між виробництвом РВК та антиоксидантними захисними силами організму може призводити до окиснювальних стресових станів і захворювань, характерних для похилого віку й особливо в пацієнтів з ЦД-2.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) ще в 2006 році провела всебічну оцінку експериментальних досліджень стевіозиду й стевіолу й у своєму висновку відмітила, що «стевіозиди й ребаудіозиди А не мають генотоксичності в лабораторних умовах і на живих організмах, генотоксичність стевіолу й деяких його окисних похідних не виявлена» [30]. Експертна комісія ВООЗ також не знайшла доказів канцерогенності продукту й зазначила, що «стевіозиди продемонстрували певний фармакологічний ефект у пацієнтів з гіпертензією й у хворих на ЦД-2 [31].

Велика кількість ускладнень ЦД-2 викликана надмірною кількістю глюкози для скелетних м'язів (діабетична стопа й ампутації), судин очей (ретинопатія), нирок (нефропатія) та інших органів. Знизити гіперглікемію, хоча б частково й на деякий час, автори пропонують подачею в ротову порожнину малих доз глюкози або рослинних і хімічних підсолоджувачів, й вони на деякий час, а може й повністю припинять виробництво додаткових кількостей глюкози клітинами печінки, нирок та інших органів.

## Висновок

Малі дози глюкози, рослинний (стевія солодка) та хімічний (аспартам) підсолоджувачі здатні знижувати гіперглікемію в пацієнтів з ЦД-2.

1. Zheng Y., Sley. H., Hu F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018. V. 14 (2). P. 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>. PMID: 29219149.
2. Prevention of type 2 diabetes and its complications in developing countries: a review. L. B. Rawal, R. J. Tapp, E. D. Williams et al. *Int J Behav Med.* 2012. V. 19 (2). P. 121–33. <https://doi.org/10.1007/s12529-011-9162-9>. PMID: 21590464. PMCID: PMC3358560.
3. Free Style Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single-Technology Assessment. J. Bidonde, B. C. Fagerlund, K. B. Frønsdal, et al. *NIPH Systematic Reviews.* 2017. V. 2017–07. PMID: 29553668.
4. Incorporating patients' perspectives into the initial stages of core outcome set development: a rapid review of qualitative studies of type 2 diabetes. S. L. Gorst, B. Young, P. R. Williamson et al. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019. V. 7 (1). P. e000615. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000615>. PMID: 30899531. PMCID: PMC6398822.
5. URL: <http://cito-web.yspu.org/link1/metod/met90/node10.html>.
6. URL: [http://elib.umsa.edu.ua/bitstream/umsa/10614/1/Posibnik\\_Statistika\\_17.pdf](http://elib.umsa.edu.ua/bitstream/umsa/10614/1/Posibnik_Statistika_17.pdf).
7. Rare sugar D-psicose protects pancreas  $\beta$ -islets and thus improves insulin resistance in OLETF rats. A. Hossain, F. Yamaguchi, T. Matsunaga et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012. V. 425 (4). P. 717–723. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.135>. PMID: 22877751.
8. Rare sugar D-psicose prevents progression and development of diabetes in T2DM model Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. A. Hossain, F. Yamaguchi, K. Hirose et al. *Drug Des Devel Ther.* 2015. V. 9. P. 525–535. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S71289>. PMID: 25632221. PMCID: PMC4304484.
9. Mejia E., Pearlman M. Natural Alternative Sweeteners and Diabetes Management. *Curr Diab Rep.* 2019. V. 19 (12). P. e142. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1273-8>. PMID: 31754814.
10. Review on D-Allulose: *In vivo* Metabolism, Catalytic Mechanism, Engineering Strain Construction, Bio-Production Technology. S. Jiang, W. Xiao, X. Zhu et al. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020. V. 8. P. e26. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00026>. PMID: 32117915.
11. Immune activation in patients with Alzheimer's disease is associated with high serum phenylalanine concentrations. P. Wissmann, S. Geisler, F. Leblhuber et al. *J Neurol Sci.* 2013. V. 329 (1–2). P. 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.03.007>. PMID: 23566485.
12. Aromaticity of Phenylalanine Residues Is Essential for Amyloid Formation by Alzheimer's Amyloid  $\beta$ -Peptide. M. Genji, Y. Yano, M. Hoshino et al. *HTML.* 2017. V. 65 (7). P. 668–673. <https://doi.org/10.1248/cpb.c17-00203>.
13. Administration of aspartame in non-insulin-dependent diabetics. S. Stern, S. Bleicher, A. Flores et al. *J Toxicol Environ Health.* 1976. V. 2 (2). P. 429–39. <https://doi.org/10.1080/15287397609529444>. PMID: 1011296.
14. Horwitz D. L., McLane M., Kobe P. Response to single dose of aspartame or saccharin by NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1988. V. 11 (3). P. 230–234. <https://doi.org/10.2337/diacare.11.3.230>. PMID: 3046854.
15. Aspartame and sucrose produce a similar increase in the plasma phenylalanine to large neutral amino acid ratio in healthy subjects. T. S. Burns, W. W. Stargel, C. Tschanz et al. *Pharmacology.* 1991. V. 43 (4). P. 210–219. <https://doi.org/10.1159/000138847>. PMID: 1771173.
16. Daher M. I., Matta J. M., Abdel Nour A. M. Non-nutritive sweeteners and type 2 diabetes: Should we ring the bell? *Diabetes Res Clin Pract.* 2019. V. 155. P. e107786. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107786>. PMID: 31326455.
17. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. I. Toews, S. Lohner, D. Küllenberg de Gaudry et al. *B. M. J.* 2019. V. 364. P. k4718. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4718>. PMID: 30602577. PMCID: PMC 6313893.
18. Review of the nutritional benefits and risks related to intense sweeteners. B. Olivier, A. H. Serge, A. Catherine et al. *Arch Public Health.* 2015. V. 73. P. e41. <https://doi.org/10.1186/s13690-015-0092-x>. PMID: 26430511. PMCID: PMC4590273.
19. Kim Y., Keogh J. B., Clifton P. M. Non-nutritive Sweeteners and Glycaemic Control. *Curr Atheroscler Rep.* 2019. V. 21 (12). P. e49. <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0814-6>. PMID: 31741078.
20. An update on natural compounds in the remedy of diabetes mellitus: A systematic review. H. Choudhury, M. Pandey, C. K. Hua et al. *J Tradit Complement Med.* 2017. V. 8 (3). P. 361–376. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.08.012>.
21. Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. P. Governa, G. Bainsi, V. Borgonetti et al. *Molecules.* 2018. V. 23 (1). P. e105. <https://doi.org/10.3390/molecules23010105>.
22. Melino S., Leo S., Papajani V. T. Natural Hydrogen Sulfide Donors from Allium sp. as a Nutraceutical Approach in Type 2 Diabetes Prevention and Therapy. *Nutrients.* 2019. V. 11 (7). P. e1581. <https://doi.org/10.3390/nu11071581>. PMCID: PMC6682899. PMID: 31336965.

23. Potential Roles of *Stevia rebaudiana* Bertoni in Abrogating Insulin Resistance and Diabetes: A Review. N. H. Mohd-Radzman, W. I. W. Ismail, Z. Adam et al. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013. V. 2013. P. 718049. <https://doi.org/10.1155/2013/718049>. PMID: PMC3845826. PMID: 24324517.
24. Ruiz-Ruiz J. C., Moguel-Ordoñez Y. B., Segura-Campos M. R. Biological activity of *Stevia rebaudiana* Bertoni and their relationship to health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017. V. 57 (12). P. 2680–2690. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1072083>. PMID: 26479769.
25. Ahmad U., Ahmad R. S. Anti diabetic property of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats. *BMC Complement Altern Med*. 2018. V. 18 (1). P. e179. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2245-2>. PMID: 29890969. PMID: PMC5996538.
26. Simple and Efficient Green Extraction of Steviol Glycosides from *Stevia rebaudiana* Leaves. V. López-Carbón, A. Sayago, R. González-Domínguez, Á. Fernández-Recamales. *Foods*. 2019. V. 8 (9). P. E402. <https://doi.org/10.3390/foods8090402>. PMID: 31514310. PMID: PMC6769585).
27. A Review on the Pharmacology and Toxicology of Steviol Glycosides Extracted from *Stevia rebaudiana*. A. A. Momtazi-Borojeni, S. A. Esmaeili, E. Abdollahi, A. Sahebkar. *Curr Pharm Des*. 2017. V. 23 (11). P. 1616–1622. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161021142835>. PMID: 27784241.
28. Dwivedi S., Tomer N. *Stevia rebaudiana* the unique medicinal plant with sweet taste having hypoglycemic and hypolipidemic activities. *Indian Heart J*. 2018. V. 70 (3). P. 458–459. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.04.001>. PMID: 29961470. PMID: PMC6034025.
29. Beneficial Role of Phytochemicals on Oxidative Stress and Age-Related Diseases. C. Forni, F. Facchiano, M. Bartoli et al. *Biomed Res Int*. 2019. V. 2019. P. e8748253. <https://doi.org/10.1155/2019/8748253>. PMID: 31080832. PMID: PMC6475554.
30. Benford D. J. Safety Evaluation of Certain Food Additives: Steviol Glycosides. WHO Food Additives Series. World Health Organization Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) 2006.
31. Stevioside and Related Compounds – Molecules of Pharmaceutical Promise: A Critical Overview. G. Brahmachari, L. C. Mandal, R. Roy, S. Mondal, A. K. Brahmachari. World Health Organization Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 2010. <https://doi.org/10.1002/ardp.201000181>.

**О. К. Ярош, Н. А. Івчина, О. О. Ярош**

### **Зниження гіперглікемії за цукровому діабету 2 типу малими дозами глюкози й підсолоджувачів**

*Мета дослідження* – визначити вплив малих доз глюкози та підсолоджувачів, рослинного – стевії солодкої та хімічного – аспартаму, на рівень глюкози в крові за гіперглікемії в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Автори пропонують як один із перших можливих шляхів лікування цукрового діабету 2 типу – зниження гіперглікемії впливом солодощів на слизову ротової порожнини, зокрема, малими дозами глюкози та підсолоджувачами: рослинним (екстракт стевії солодкої) і хімічним (аспартам).

Спостереженнями на хворих з діабетом 2 типу дослідники встановили ефект зниження гіперглікемії після застосування малих доз глюкози та підсолоджувачів. За рівнем зменшення гіперглікемії в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу вивчені речовини можна розташувати наступним чином: глюкоза < екстракт листя стевії солодкої < аспартам.

Автори роблять висновок, що малі дози глюкози, рослинний (екстракт листя стевії солодкої) та хімічний (аспартам) підсолоджувачі здатні знижувати гіперглікемію в пацієнтів з діабетом 2 типу.

*Ключові слова:* гіперглікемія, цукровий діабет 2 типу, фармакотерапія, глюкоза, стевія солодка, аспартам

**А. К. Ярош, Н. А. Івчина, О. А. Ярош**

### **Снижение гипергликемии при сахарном диабете 2 типа малыми дозами глюкозы и подсластителей**

*Цель исследования* – определить влияние малых доз глюкозы и подсластителей: растительного (экстракт листьев стевии сладкой) и химического (аспартам) на уровень глюкозы в крови в условиях гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Авторы рекомендуют как один из первых возможных путей лечения сахарного диабета 2 типа – снижение гипергликемии действием на слизистую ротовой полости малых доз глюкозы и подсластителей: растительного (экстракт листьев стевии сладкой) и химического (аспартам).

Наблюдениями на больных с диабетом 2 типа исследователи установили эффект снижения гипергликемии малыми дозами глюкозы и подсластителями. По степени убывания гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа изученные вещества можно расположить следующим образом: глюкоза < экстракт листьев стевии сладкой < аспартам.

---

---

Авторы делают вывод, что малые дозы глюкозы, растительный (экстракт листьев стевии сладкой) и химический (аспартам) подсластители способны снижать гипергликемию у пациентов с диабетом 2 типа.

*Ключевые слова:* гипергликемия, сахарный диабет 2 типа, фармакотерапия, глюкоза, стевия сладкая, аспартам

**A. K. Yarosh, N. A. Ivchina, O. A. Iarosh**

### **Hyperglycemia reducing in type 2 diabetes mellitus by small doses of glucose and sweeteners**

*The aim of the study* – to determine the effects of small doses of glucose, plant (sweet stevia leaves extract) and chemical (aspartame) sweeteners on the blood glucose level in patients with type 2 diabetes mellitus.

The authors recommend that one of the first possible ways to treat type 2 diabetes is to reduce hyperglycemia by influence on the oral mucosa with small doses of glucose and sweeteners: plant (sweet stevia leaves extract) and chemical (aspartame).

By observing patients with type 2 diabetes, the researchers found the effect of reducing hyperglycemia with low doses of glucose and artificial sweeteners. According to the level of reduction of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus, the studied substances can be arranged as follows: glucose < sweet stevia leaves extract < aspartame.

The authors conclude that small doses of glucose, plant (sweet stevia leaves extract) and chemical (aspartame) sweeteners are able to reduce hyperglycemia in patients with type 2 diabetes.

*Key words:* hyperglycemia, type 2 diabetes mellitus, pharmacotherapy, glucose, sweet stevia, aspartame

---

Надійшла: 27 травня 2020 р.

Прийнята до друку: 9 липня 2020 р.

Контактна особа: Ярош О. К., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 42 56.