

PRODUSE VEGETALE ȘI FITOPREPARATE CU ACȚIUNE HIPOGLICEMIANȚĂ

Maria Cojocaru-Toma¹ – conf. univ., dr. șt. farm.,
Robert Ancuceanu² – conf. univ., dr. șt. farm.,
Tatiana Calalb¹ – conf. univ., dr. hab. biol.,
Mihaela Dinu² – prof. univ., dr. șt. farm.,
Oana Șeremet² – asist. univ., dr. șt. farm.,
Octavian Tudorel Olaru² – asist. univ., dr. șt. farm.,
Adriana Iuliana Anghel² – asist. univ., dr. șt. farm.,

¹Facultatea de Farmacie,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova

²Facultatea Farmacie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România
tel. 373 69283288; email: mdmarct@yahoo.com

Rezumat

Diabetul zaharat continuă să fie o problemă globală prin frecvența sa și este foarte costisitor pentru societate prin evoluția cronică pe tot parcursul vieții. Tratatamentul diabetului este complex, include pe lângă tratamentul medicamentos cel fitoterapic și igienico-dietetic, iar identificarea de noi medicamente, cu un profil de siguranță mai bun și eficacitate comparabilă produselor actuale, rămâne o preocupare constantă a cercetărilor științifice, inclusiv prin evaluarea plantelor medicinale hipoglicemizante din flora României și a Republicii Moldova, cât și a principiilor active responsabile de acțiune. Importanța actuală a fitoterapiei rezidă în ponderea tot mai mare a medicamentelor de origine vegetală, atunci când cota fitopreparatelor cu acțiune hipoglicemizantă în Republica Moldova constituie doar 1,25%, raportate la numărul total de produse înregistrate, cu o tendință de înregistrare a lor ca suplimente alimentare în România (peste 90 suplimente alimentare). Totodată, studiul pune în evidență necesitatea extinderii fitopreparatelor hipoglicemizante, prin testările plantelor medicinale mai puțin studiate până în prezent.

Cuvinte-cheie: plante medicinale, produse vegetale, fitopreparate, diabet, acțiune hipoglicemizantă

Summary. Herbal products and phytodrugs with hypoglycemic activity

Diabetes continues to be a global problem and is very pricey for the society due to the development of the chronic form throughout life. Treatment of the diabetes is complex, including both medical treatment, hygienic-dietary and phytotherapy, but identification of new medicine with a better safety profile and efficacy comparable to current products, remains a constant concern of scientific research including the survey of hypoglycemic medical plants of Romania and Republic of Moldova and active principles responsible for action. The current importance of phytotherapy lies in increasing the share of plant drugs, when share of phytopreparations with hypoglycaemic activity in the Republic of Moldova is only 1,25%, relative to the total number of registered products, with a tendency of their registration as food supplements in Romania (over 90 food supplements). The study also highlights the need to extend hypoglycaemic phytopreparations by testing medical plants less studied so far.

Key words: medicinal plants, herbal products, phytodrugs, diabetes, hypoglycemic activity

Резюме. Лекарственное сырье и фитопрепараты с гипогликемическим действием

Сахарный диабет является глобальной проблемой из-за своей распространенности и очень дорогостоящим для общества, в виду хронической эволюции на протяжении всей жизни. Лечение диабета осуществляется комплексно, которое помимо медицинских лекарственных средств включает фитотерапевтические и гигиено-диетические. Разработка новых медикаментов, более безопасных и эффективных, по сравнению с существующими препаратами, остается постоянным занятием научных исследователей, включая изучение лекарственных растений с гипогликемическим действием из флоры Румынии и Республики Молдова, а также их биологические активные вещества. Важность фитотерапии на сегодняшний день заключается в росте доли лекарств растительного происхождения, тогда как процент фитопрепаратов с гипогликемическим действием в Республике Молдова составляет всего лишь 1,25% относительно общего количества лекарственных средств, с тенденцией регистрации этих форм в виде пищевых добавок в Румынии (более 90 пищевых добавок). В то же время, исследования подчеркивают необходимость расширения спектра гипогликемических фитопрепаратов, посредством изучения лекарственных растений, которые мало изучены на сегодняшний день.

Ключевые слова: лекарственные растения, лекарственное сырье, фитопрепараты, диабет, гипогликемическое действие

Introducere. Diabetul zaharat este o boală metabolică cu evoluție cronică, fiind practic nevindecabilă, prin carență absolută sau relativă de insulină, ce determină în primul rând perturbarea metabolismului glucidic. Pe cât de simplă pare astăzi determinarea nivelului glicemiei, pe atât de deficilă este totuși determinarea prevalenței diabetului zaharat, prin faptul, că standardele de diagnosticare nu sunt uniform aplicate, iar cauzele diabetului zaharat sunt elucidate doar parțial. Astfel, diabetul este cea mai frecventă boală metabolică, afectând circa 5% din populația generală în țările dezvoltate, atunci când încă peste 50% din cazuri rămân nediagnosticate [12].

Material și metode. Plantele medicinale hipoglicemice au fost evaluate în baza studiilor și publicațiilor științifice din domeniu, conform următorilor indicatori: indicele sistematic, clasa de principii active, cât și caracterizarea principiilor active responsabile de acțiunea hipoglicemiantă. Fitopreparatele hipoglicemice au fost evaluate după Nomenclatorul Medicamentelor din România, Republica Moldova și Lista suplimentelor alimentare din România [25, 26, 27].

Rezultate și discuții. *Statistici mondiale.* Conform Organizației Mondiale a Sănătății, cca 300 de milioane de persoane în lume suferă de diabet, dintre care: 10% au diabet de tip I, iar 90%, de tip II, situația fiind alarmantă și transformând diabetul într-o nouă epidemie. Diabetul de tip II afectează 5% din populația Japoniei și 10% din cea a insulei Barbados, iar în Franța, există aproape 3 milioane de diabetici, dintre care 500 000 nu sunt diagnosticați. În cursul ultimilor 25 de ani, prevalența diabetului s-a dublat în Statele Unite (10,3 milioane) și a crescut de 3-5 ori în unele țări asiatice. Estimările din țările occidentale sau în curs de dezvoltare, dincolo de variațiile de la țară la țară și în metodologia de estimare a costurilor sau a aspectelor particulare analizate, converg în ideea că diabetul este o boală foarte costisitoare la nivel social [20, 24]. Având în vedere faptul că numărul cazurilor de îmbolnăvire crește proporțional cu vârsta, iar 20% din persoanele diagnosticate au peste 65 de ani, urmează să ne așteptăm la o mărire semnificativă a numărului cazurilor de diabet, explicat prin îmbătrânirea populației pe glob. Pe baza acestor cifre, conform Asociației Diabetice Canadiene pentru prevenirea și tratamentul diabetului, numărul diabeticilor se va dubla în următorii 20 de ani [12].

Statistici în România. Conform Studiului Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, Dislipidemieii, Hiperuricemiei și Bolii Cronice de Rinichi (PREDATORR), prevalența diabetului a ajuns în România la un nivel de 11,6%, o valoare de două ori mai mare decât se

estimase anterior, iar prediabetul are o prevalență de 18,4%. Același studiu indică, că numărul pacienților diabetici este cuprins în România între 1,5 și 2 milioane [24].

Statistici în Republica Moldova. În Moldova diabetul reprezintă aproape 50% din toate bolile legate de sistemul endocrin și metabolism. În prezent sunt înregistrați peste 60 000 de pacienți cu diabet zaharat, fiecare al cincilea, fiind adolescent. Conform statisticilor, anual se înregistrează cca 9000 cazuri noi de diabet, atunci când experții susțin că cifrele reale sunt de două ori mai mari, întrucât mulți nu sunt diagnosticați. Cu toate că incidența diabetului zaharat în R.Moldova este mai redusă în comparație cu țările dezvoltate din Europa, rata invalidității și mortalității este mult mai înaltă, ceea ce denotă că acțiunile de depistare precoce și de tratament sunt mai puțin eficiente sau sunt sub nivelul așteptat [14].

Complicațiile asociate diabetului de tip II sunt foarte costisitoare, atât în plan uman, cât și în plan economic. Peste 70% dintre persoanele diabetice mor de o boală cardiovasculară, de două ori mai multe decât în cazul populației nondiabetice. Se estimează, de asemenea, că cca 20% dintre paturile de spital sunt folosite pentru tratarea diabetului [8]. Totodată, menționăm, că din anul 2006, în Republica Moldova au fost aprobate Programe Naționale în combaterea și depistarea precoce a diabetului zaharat. Scopul Programului național de profilaxie și combatere a diabetului zaharat pentru anii 2011-2015, aprobat prin Hotărârea de Guvern nr.549 din 21.07.2011, constă în creșterea ratei depistării precoce a diabetului până la 30% în rândul persoanelor cu factori de risc și reducerea mortalității cauzată de diabet și complicațiile tardive ale acestuia cu circa 5-10%. În contextul studiilor științifice al Programului Național de profilaxie și combatere a diabetului, incontestabil este și studiul plantelor medicinale cu acțiune hipoglicemică. Acest fapt s-a datorat și prin accesul la plante medicinale, cât și posibilități ale studiilor principiilor active cu acțiune hipoglicemiantă [14, 22].

Tratamentul medicamentos constituie baza terapeutică indispensabilă a tuturor formelor de diabet. În prezent, în tratamentul diabetului de tip II se utilizează medicamente dintr-o varietate de grupe terapeutice: din grupa biguanidelor (metformina); derivați de sulfonil uree (gliburid-glibenclamid, glipizid, gliclazid, glimepirid); metilglinidele (repaglinidă, nateglinidă); tiazolidindionele (pioglitazona); agoniști ai receptorului GLP-1 (exenatidă, liraglutidă, lixisenatidă); inhibitorii de dipeptidil-peptidază-4 (DPP-4) (sitagliptină, vildagliptină, saxagliptină, linagliptină, alogliptină); inhibitorii de α -glucozidază (acarboza, viglitol, vogliboză); sechestranții acizilor biliari (co-

lesevelam), precum și insuline cu durată scurtă, medie sau lungă de acțiune. Toate aceste medicamente au o eficacitate variabilă și nu sunt lipsite de reacții adverse, care le limitează utilizarea. Astfel, identificarea de noi medicamente, cu un profil de siguranță mai bun și eficacitate cel puțin comparabilă celor actuale, rămâne o preocupare constantă a cercetărilor științifice [4, 8, 12, 13, 22].

Plante medicinale și fitopreparate. Importanța actuală a fitoterapiei rezidă în interesul tot mai mare al pacienților și publicului larg pentru produsele de origine vegetală, în cadrul unui curent transcultural, care promovează tot mai insistent o „întoarcere la natură”. Dintre terapiile alternative în tratamentul diabetului zaharat, în special tip II, fitoterapia a avut reușite prin prevenire și ameliorare, datorat accesibilității plantelor medicinale [1, 5]. Menționăm produsele vegetale cu acțiune hipoglicemiantă în baza evaluării publicațiilor științifice din acest domeniu. Fructele de afin (*Vaccinium myrtillus*, fam. Ericaceae) reduc nivelul glucozei și dependența de insulină prin compușii fenolici (glucochinina), interferând cu activitatea alfa-glucozidazei, secreția de insulină și transportul glucozei [6, 9]. Cicoarea (*Cichorium intybus*, fam. Astreaceae) îmbunătățește metabolismul glucidic, normalizează glicemia prin prezența acizilor: cicoric, cafeic și clorogenic [6]. În părțile aeriene de ciumărea (*Galega officinalis*, fam. Fabaceae) galegina și guanidina manifestă acțiune pronunțată hipoglicemiantă. Aceste substanțe au stat la baza dezvoltării antidiabeticelor orale din clasa biguanidelor și care, în plus, au și efecte de reducere a greutății corporale, unul din principalii factori de risc în diabet [9].

Produsul vegetal (*Violae herba*), obținut de la trei frați pătași (*Viola tricolor*, fam. Violaceae) posedă acțiune hipoglicemiantă și antiinflamatoare prin flavonoide, inulină și violină. În frunzele de dud *Mori folium* (*Morus alba*, fam. Moraceae) se conțin: taninuri, acid aspartic, arginină, acid folic, acizi organici, betacaroten și substanțe minerale. În acest produs vegetal a fost identificat și principiul activ 1-deoxinojirimicina, similar insulinei. Utilizarea frunzelor de dud în tratamentul diabetului de tip 2 este cunoscută de multă vreme [18].

Produsul vegetal *Cynarae folium* provenit de la anghinare (*Cynara scolymus*, fam. Asteraceae) spozește secreția hepato-biliară, reduce nivelul colesterolului și a glucozei prin principiile active: cinarină și flavonoide. Frunzele și fructele verzi ale anghinării sunt utilizate tradițional în Brazilia în tratamentul diabetului de tip II [16]. În frunze, părți aeriene și rădăcini de păpădie (*Taraxacum officinale*, fam. Asteraceae) se conține: taraxacină, inulină și flavonoide, prin care planta manifestă acțiune depurativă și

detoxifiantă a ficatului. Planta ar putea fi utilă în tratamentul diabetului prin inhibarea alfa-glucozidazei, deși datele experimentale la animale de laborator sugerează că efectele în diabet par să fie foarte modeste sau absente, s-a raportat totuși în literatură ceea ce s-a considerat a fi „primul caz de hipoglicemie secundară păpădiei” [23].

Frunzele de salvie (*Salvia officinalis*, fam. Lamiaceae) manifestă acțiune hipoglicemiantă, iar unele date clinice denotă că ele pot fi utilizate și în combaterea pierderilor electrolitice, prin conținutul de fitoestrogeni, acizi organici, flavonoide și cineol [15]. Urzica (*Urtica dioica*, fam. Urticaceae) de la care se recoltează frunzele, bine cunoscute prin conținutul de microelemente (Ca, Mg, Fe etc.), vitaminele grupului B, A, K, care împreună cu flavonoidele acționează benefic asupra metabolismului glucidic, posibil prin inhibarea alfa-amilazei [6, 21]. Fasolea (*Phaseolus vulgaris*, fam. Fabaceae) este o specie valoroasă prin conținutul de arginină, fibre, săruri de crom, implicate în reducerea valorilor glicemiei. Tecile fructelor de fasole intră în componența speciilor antidiabetice [9], dar și semințele reduc glicemia, diminuând fluctuațiile post-prandiale de insulină, probabil prin inhibarea alfa-amilazei. Totuși, s-a apreciat că deoarece necesită doze relativ mari, nu ar trebui să fie o primă opțiune în tratamentul fitoterapeutic al diabetului, dar ar putea fi utilizată în scop alimentar pentru controlul diabetului [6].

Pseudofructele *Rosae fructus* recoltate de la plantele de *Rosa canina* (fam. Rosaceae) conțin: acid ascorbic, carotenoide, tocoferoli, acid citric, malic și săruri minerale. Acest produs vegetal manifestă atât efect hipolipidemiant, cât și coleretic [2]. Brusturele (*Arctium lappa*, fam. Asteraceae) manifestă efect detoxifiant, bactericid și se indică atât în profilaxia diabetului zaharat, cât și tratarea complicațiilor, prin prezența de aminoacizi, taninuri și polifenoli. Menționăm achenele și rădăcinile de brusture cu conținut de lignane, care posedă efecte antidiabetice [7].

Frunzele și pericarpul fructului de nuc (*Juglans regia*, fam. Juglandaceae) se caracterizează cu proprietăți depurative și hipolipidemiant. Scade colesterolul sanguin prin fibre, acizii grași, taninuri (juglona) și microelementele. Frunzele de nuc au proprietăți inhibitoare ale alfa-amilazei, a protein-fosfatazei 1B și stimulative în preluarea glucozei. Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, efectuat recent pe un număr relativ mic de subiecți (aproximativ 60) s-a demonstrat eficacitatea extractului de *Juglandis folium* [1, 19].

Din specii mai puțin studiate menționăm semințele de știr utilizate tradițional în România (*Amaranthus retroflexus*, fam. Amaranthaceae). S-a

demonstrat experimental că alte specii ale genului *Amaranthus* manifestă efect antidiabetic, acțiune ce urmează să fie confirmată ulterior în studii [3, 11]. Părțile aeriene și subterane de ciulin sunt utilizate în medicina tradițională din Turcia (*Carduus nutans*, fam. Asteraceae). Ridichea (*Raphanus sativus*, *R. raphanistrum*, fam. Brassicaceae) deasemenea utilizată în Turcia în tratamentul diabetului [7]. Altă specie utilizată în diabet din această familie este *Lepidium draba* (syn. *Cardaria draba*). Leventița (*Lavandula officinalis*, fam. Lamiaceae) este utilizată tradițional în Maroc în tratamentul diabetului, iar *Lavandula stoechas* subsp. *Stoechas* este folosită în medicina populară din Turcia și Spania [6,7]. Această ultimă specie manifestă și efecte benefice asupra nivelului colesterolului și asupra tensiunii arteriale. Rădăcina de la *Abutilon lignosum* și frunzele de la *A. trisulcatum* sunt utilizate în medicina tradițională în tratamentul diabetului în Mexic (fam. Malvaceae). În Brazilia, speciile din genul *Abutilon* sunt utilizate în tratamentul obezității, pentru pierderea în greutate corporală [2, 5, 7,10].

În urma evaluării fitopreparatelor înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor al Republicii Moldova, constatăm că din 6355 de medicamente, 80 sunt cu acțiune hipoglicemiantă, ceea ce constituie doar 1,25%, conform clasificării ATC, dintre care: produse vegetale sunt în număr de 27 (33%); specii medicinale 19 (23,8%) și fitopreparate: monocomponente 7 (8,8%) și multicomponente 27 (33,7). După statutul de eliberare din farmacii- 94% sunt fitopreparate cu statut de eliberare fără prescripție medicală și doar 6% urmează să se elibereze în baza prescripției medicale [26]. În România sunt autorizate medicamente cu 40 de substanțe active (inclusiv combinații fixe), iar dintre acestea 11 sunt reprezentate de diferite tipuri de insuline (umane, lispro, aspartat, glulizina, cu acțiune rapidă, intermediară etc. Celor 40 de substanțe active le corespund 2068 de forme de prezentare (forme farmaceutice, concentrații, mărimi ale ambalajului). Nici un produs pe bază de plante nu este autorizat ca medicament, deși legislația României, transpunând prevederile europene în materie, prevede posibilitatea înregistrării simplificate a medicamentelor pe bază de plante în anumite condiții. Explicația rezidă în faptul că în România companiile preferă să lanseze pe piață produsele pe bază de plante ca suplimente alimentare, un proces mult mai simplu din punct de vedere administrativ și mult mai puțin costisitor. Deși legislația europeană și a României prevede posibilitatea utilizării de mențiuni de sănătate pentru suplimentele alimentare numai dacă acele mențiuni au fost aprobate de Comisia Europeană în baza avizului Autorității Europene pentru Siguranța Alimenta-

lor (EFSA, conform Regulamentului CE 1924/2006), care până acum a aprobat doar un foarte mic număr de mențiuni de sănătate, pe fondul inacțiunii autorităților de supraveghere a pieței din România, suplimentele alimentare sunt însoțite de regulă de un număr mare de mențiuni de sănătate, fapt valabil și în cazul celor referitoare la diabet. În Lista suplimentelor alimentare notificate la organismul competent s-au identificat 49 de produse conținând în denumire particula „diab” (adesea sub forma „antidiabetic”), sugerând indicația în diabet și 41 de suplimente alimentare conținând particula „glic”. Numărul de suplimente alimentare de pe piața din România este de peste 90 (49+41), însă în absența unui instrument centralizator, totalitatea acestora este greu de estimat. Totodată, menționăm că succesul fitoterapiei hiperglicemiilor depinde de cunoașterea cauzelor, precum și de alegerea și asocierea adecvată a terapiei în raport cu modificările survenite în organism [28].

Concluzii:

1. Rezultatele studiului au pus în evidență plantele medicinale și produsele vegetale cu acțiune hipoglicemiantă în baza unui spectru larg de principii active din flora României și a Republicii Moldova.

2. Din principiile active responsabile de acțiunea hipoglicemiantă menționăm: taninurile, compușii polifenolici, flavonoidele, fitosterolii, vitaminele și microelementele.

3. În Republica Moldova cota fitopreparatelor antidiabetice constituie 1,25% (relatate la numărul total de produse înregistrate), iar în România se înscrie o tendință de înregistrare a suplimentelor alimentare (circa 90).

4. Studiile axate pe evaluarea plantelor medicinale cu acțiune hipoglicemiantă din flora României și a Republicii Moldova prezintă interes din punct de vedere ecologico-biologic, medico-social și economic.

Mulțumiri! Acest studiu a fost realizat grație Proiectului bilateral România – Republica Moldova – Competiția: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Bibliografie

1. Afolayan J., O Sunmonu T. In vivo *Studies on Antidiabetic Plants Used in South African Herbal Medicine*. J Clin Biochem Nutr. 2010; 47(2), p. 98-106.
2. Andrade-Cetto A., Heinrich M. *Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes*. J Ethnopharmacol. 2005 Jul 14; 99(3), p 325-348.
3. Ashok Kumar B., Lakshman K., Jayaveea K., Sheshadri Shekar D., Saleemulla K., Thippeswamy B., Veerapur V. *Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant activities of methanolic extract of Amaranthus viridis Linn*

- in alloxan induced diabetic rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2012 Jan; 64(1-2), p. 75-79.
4. Bailey C., Turner R. *Metformin.* *N Engl J Med.* 1996; 334(9), p.574-579.
5. Bojor O., Popescu O. *Fitoterapie tradițională și modernă*, Ed.Fiat Lux, 2005, p. 177-178.
6. Cakilcioglu U., Khatun S., Turkoglu I., Hayta S. *Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazig-Turkey).* *J Ethnopharmacol.* 2011, Sep 1;137(1), p. 469-486.
7. Ceylan S., Azal O., Taşlipinar A., Türker T., Açikel C., Gulec M. *Complementary and alternative medicine use among Turkish diabetes patients.* *Complement Ther Med.* 2009 Apr;17(2), p.78-83.
8. Charbonnel B., Penfornis A., Varroud-Vial M., Kusnik-Joinville O., Detournay B. *Insulin therapy for diabetes mellitus: treatment regimens and associated costs.* *Diabetes Metab.* 2012; 38(2), p.156-163.
9. Craciun F., Alexan M., *Ghidul plantelor medicinale uzuale*, Ed. Științifică, Bucuresti 1992, p.114-168.
10. Dickel M., Rates S., Ritter M. *Plants popularly used for loosing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil.* *J Ethnopharmacol.* 2007;109(1), p.60-71.
11. Girija K., Lakshman K., Udaya C., Sabhya S., Divya T. *Anti-diabetic and anti-cholesterolemic activity of methanol extracts of three species of Amaranthus.* *Asian Pac J Trop Biomed.* 2011 Apr;1(2), p.133-138.
12. Hammer M., Lammert M., Mejías S., Kern W., Frier B. *Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries.* *J Med Econ.* 2009;12(4), p.281-290.
13. Hirst J., Farmer A., Dyar A., Lung T., Stevens R. *Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis.* *Diabetologia.* 2013; 56(5), p.973-984.
14. Hotarirea de Guvern nr. 549 din 21.07.2011, Cu privire la aprobarea Programului Național de proglaxie și combatere a diabetului zaharat pentru anii 2011-2015.
15. Kianbakht S., Dabaghian F. *Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming Salvia officinalis leaf extract: a randomized placebo.* *Controlled clinical trial.* *Complement Ther Med.* 2013, 21(5), p. 441-446.
16. Metwally N., Kholeif S., Ghanem T. *The protective effects of fish oil and artichoke on hepatocellular carcinoma in rats.* *European review for medical and pharmacological sciences* 15(12). 2011, p. 1429–1444.
17. Nita M. *Diabetul și plantele medicinale din tezaurul etnobotanic românesc*, Ed. Aius, 2014. P.54-63.
18. Pathade K., Patil S., Kondawar M., *Morus alba fruit-herbal alternative to synthetic acid base indicators.* *International Journal of ChemTech Research* 2009, p.46-52.
19. Pitschmann A., Zehl M., Atanasov A., Dirsch V., Heiss E., Glasl S. *Walnut leaf extract inhibits PTP1B and enhances glucose-uptake in vitro.* *J Ethnopharmacol.* 2014, 152(3), p. 599-602.
20. Poretzky L. *Principles of diabetes mellitus.* Ed.Springer 2009, New York. p. 3-9.
21. Rahimzadeh M., Jahanshahi S., Moein S., Moein M. *Evaluation of alpha-amylase inhibition by Urtica dioica and Juglans regia extracts.* *Iran J Basic Med Sci.* 2014, 17(6), p.465-469.
22. Samson S., Garber A. *GLP-1R agonist therapy for diabetes: benefits and potential risks.* *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20(2), p.87-97.
23. Tahraoui A., El-Hilaly J., Israili Z., Lyoussi B. *Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco.* *J Ethnopharmacol.* 2007, Mar 1;110(1), p.105-117.
24. Vandenhede H., Deboosere P., Stirbu I., Agyemang C., Harding S., Juel K., Rafnsson S., Regidor E., Rey G., Rosato M., Mackenbach J., Kunst A. *Migrant mortality from diabetes mellitus across Europe: the importance of socio-economic change.* *Eur J Epidemiol.* 2012; 27(2), p.109-117.
25. http://193.169.156.200/app/nom1/anm_list.asp, Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale România. Nomenclator disponibil la 10.02.2015.
26. www.amed.md, Agenția medicamentelor și Dispozitivelor Medicale Republica Moldova. Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor Republica Moldova, disponibil la 16. 01.2015.
27. <http://www.bioresurse.ro/sites/default/files/notificari/notificari244.pdf>. Institutul national de cercetare-dezvoltare pentru bioresurse ALIMENTARE – IBA Bucuresti. Lista suplimentelor alimentare notificate in conformitate cu ordinul nr. 244/ 401/ 2005, disponibilă la 10.02.2015.
28. www.justice.gov.md. Regulamentul (CE) Nr. 1924/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 20 decembrie 2006 privind mențiunile nutriționale și de sănătate înscrise pe produsele alimentare, disponibil la 10.02.2015.