

Wpływ antocyjanów na insulinooporność

The effect of anthocyanins on insulin resistance

STRESZCZENIE

Insulinooporność to zaburzenie homeostazy glukozy, polegające na zmniejszeniu wrażliwości tkanek docelowych na insulinę, współtowarzyszące procesom patofizjologicznym w zespole metabolicznym, cukrzycy typu 2, niealkoholowym stłuszczeniu wątroby, zespole policystycznych jajników oraz chorobach układu krążenia. Zaburzenie metabolizmu glukozy oraz kumulacja lipidów w komórkach wiąże się z wzmożoną produkcją reaktywnych form tlenu. Antocyjany to grupa naturalnie występujących barwników roślinnych zaliczanych do flawonoidów, charakteryzujących się szerokim zakresem aktywności biologicznej. Dzięki powszechnemu występowaniu antocyjany są częstym składnikiem codziennej diety człowieka. Spożywanie żywności bogatej w antocyjany wiąże się ze zmniejszoną zapadalnością na przewlekłe choroby niezakaźne. W związku z ich wielokierunkowym działaniem podjęto wiele klinicznych prób oceny ich wpływu na insulinooporność. Wyniki przeprowadzonych badań dokumentują obniżenie stężenia glukozy i insuliny na czczo oraz współczynnika HOMA-IR.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 4, 175–181)

Słowa kluczowe: antocyjany, insulinooporność, żywienie

ABSTRACT

Insulin resistance is a disorder of glucose homeostasis, consisting in reducing the sensitivity of target tissues to insulin, accompanying pathophysiological processes in the metabolic syndrome, type 2 diabetes, non-alcoholic hepatic steatosis, polycystic ovary syndrome and cardiovascular diseases. The disturbance of glucose metabolism and the accumulation of lipids in cells is associated with the increased production of reactive oxygen species. Anthocyanins are a group of naturally occurring vegetable dyes classified as flavonoids, characterized by a wide range of biological activity. Due to the common occurrence, anthocyanins are a common component of the daily diet. Consuming foods rich in anthocyanins is associated with a reduced incidence of chronic non-infectious diseases. Due to their multidirectional effect, many clinical trials have been undertaken to assess their impact on insulin resistance. The results of the conducted studies document the reduction of fasting glucose and insulin as well as the HOMA-IR.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 4, 175–181)

Key words: anthocyanins, insulin resistance, nutrition

Małgorzata Słoma¹,
Nicola Szeja²

¹Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych
Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
²Zakład Profilaktyki Chorób Nowotworowych
Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji:

Małgorzata Słoma
Katedra i Zakład
Podstawowych Nauk Medycznych
Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Piekarska 18, 41–900 Bytom
tel.: 790 600 799
e-mail: malgorzata.sloma
@med.sum.edu.pl

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2081–2450

WSTĘP

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) częstość występowania otyłości w latach 1975–2016 wzrosła prawie trzykrotnie, tym samym osiągając rozmiar epidemii. Pokazują to statystyki, zgodnie z którymi w 2016 roku 39% (> 1,9 mld) osób dorosłych miało nadwagę, a 13% (> 650 tys. osób) otyłość. Problem ten dotyczył również dzieci, nawet tych najmłodszych [1]. Równie niepokojąco wyglądają globalne raporty dotyczące zapadalności na cukrzycę, która jako jednostka chorobowa jest ściśle związana z otyłością. Występowanie cukrzycy wzrosło z 4,7% (180 mln) w 1980 roku do 8,5% (422 mln) w 2014 roku. Obecnie cukrzyca jest główną przyczyną niepełnosprawności (np. ślepoty i amputacji kończyny) oraz innych chorób (np. niewydolności nerek i chorób sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca oraz udaru) [2]. Cukrzycę charakteryzuje utrzymująca się hiperglikemia we krwi wynikająca z niedoboru wydzielania insuliny przez komórki β trzustki i/lub oporności na insulinę. W przypadku cukrzycy typu 1 podstawowy niedobór insuliny jest wynikiem zniszczenia komórek trzustki przez odpowiedź autoimmunologiczną, podczas gdy cukrzycę typu 2 powoduje głównie insulinooporność [3]. Insulinooporność jest stanem obniżonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny pomimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia tego hormonu w surowicy krwi. Schorzenie to może być uwarunkowane genetycznie lub nabyte. Często przebiega w sposób bezobjawowy, ale może również manifestować się poprzez różne zaburzenia ◀◀

▶▶ Insulinooporność jest stanem obniżonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny pomimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia tego hormonu w surowicy krwi. Schorzenie to może być uwarunkowane genetycznie lub nabyte. Często przebiega w sposób bezobjawowy, ale może również manifestować się poprzez różne zaburzenia ◀◀

▶▶ Antocyjany należą do szeroko rozpowszechnionych w przyrodzie naturalnych barwników, wchodzących w skład grupy flawonoidów, które mogą przyjmować zakres barw od pomarańczowego, przez odcienie różu, czerwieni, niebieskiego i fioletu, do czarnego ◀◀

insuliny, jej zwiększoną degradacją czy obecnością związków działających przeciwnie, receptorowy (wywołany m.in. spadkiem liczby receptorów insulinowych, ich powinowactwa do insuliny, mutacjami) i postreceptorowy (wzbudzany m.in. nieprawidłowościami w procesach pomiędzy insuliną a jej receptorem, zaburzeniami transporterów glukozy, zintensyfikowaną lipolizą). W praktyce klinicznej w przypadku podejrzenia insulinooporności najczęściej na początku wykorzystuje się wskaźnik HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*). Jest to model matematyczny, który oblicza się według wzoru: $R = \text{insulinemia na czczo (mU/ml)} \times \text{glikemia na czczo (mmol/l)} / 22,5$, gdzie wartość $R > 0,91 \pm 0,38$ świadczy o insulinooporności [4]. Co istotne, wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej pełni ważną rolę w powstawaniu insulinooporności, będąc niezależnym czynnikiem ryzyka oporności tkanek na insulinę oraz rozwoju zaburzeń zaliczanych do zespołu metabolicznego. Jest to w dużej mierze związane z wysokim potencjałem zapalnym wisceralnej tkanki tłuszczowej [5].

BUDOWA I WYSTĘPOWANIE ANTOCYJANÓW

Antocyjany są glikozydami pochodnymi kationu 2-fenylobenzopiryliowego (flawoliowego; ryc. 1). Ich podstawową strukturę z kolei stanowi część aglikonowa, czyli antocyjanidyna [6]. Antocyjany należą do szeroko rozpowszechnionych w przyrodzie naturalnych barwników, wchodzących w skład grupy flawonoidów, które mogą przyjmować zakres barw od pomarańczowego, przez odcienie różu, czerwieni, niebieskiego i fioletu, do czarnego. Są to związki nietrwałe, które łatwo ulegają niszczeniu. Ich stabilność zależy od wielu czynników, między innymi warunków środowiskowych (tj. pH, światło, dostęp tlenu, temperatura)

czy obecności innych związków (np. enzymów, białek, składników mineralnych i innych flawonoidów) [7, 8].

Według obecnych rejestrów zidentyfikowano już kilkaset różnych antocyjanów, które różnią się pomiędzy sobą modyfikacją szkieletu, rodzajem i liczbą reszt cukrowych wchodzących w skład glikonu oraz stopniem ich acetylacji i rodzajem acetylujących cząsteczek. W grupie antocyjanów wyróżniono około 20 typów budowy antocyjanidyn [8, 9], wśród których najbardziej rozpowszechnione przedstawiono na rycinie 2.

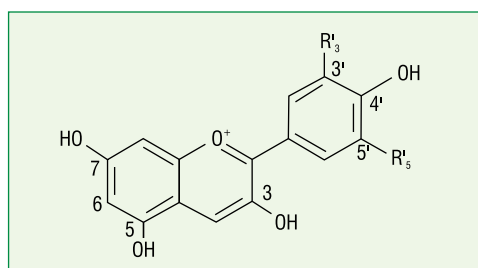
Antocyjany występują we wszystkich częściach roślin, koncentrując się głównie w kwiatach (m.in. bławatka, chabru, malwy czarnej), owocach (m.in. aroniach, porzeczkach, borówkach, wiśniach, winogronach, truskawkach, pomarańczach, śliwkach, malinach, jabłkach, gruszkach), warzywach (m.in. burakach, brokułach, kapuście, marchwi, cebuli, szpinaku, pomidorach, dyni) i nasionach (m.in. migdałach, pistacjach, orzechach nerkowca, włoskich, makada-

mia, laskowych) [6, 9, 10]. Dzięki swojemu powszechnemu występowaniu są często spotykanymi składnikami codziennego jadłospisu większości ludzi, co jest korzystne dla organizmu ze względu na ich wysoką aktywność biologiczną [9, 11]. Antocyjany łączy się bowiem ze zmniejszoną zapadalnością na przewlekłe choroby niezakaźne, ponadto posiadają one zdolność do neutralizowania wolnych rodników i modyfikują przebieg procesu zapalnego, a także uczestniczą w regulacji apoptozy, aktywowaniu enzymów i receptorów oraz indukowaniu sygnałów [11].

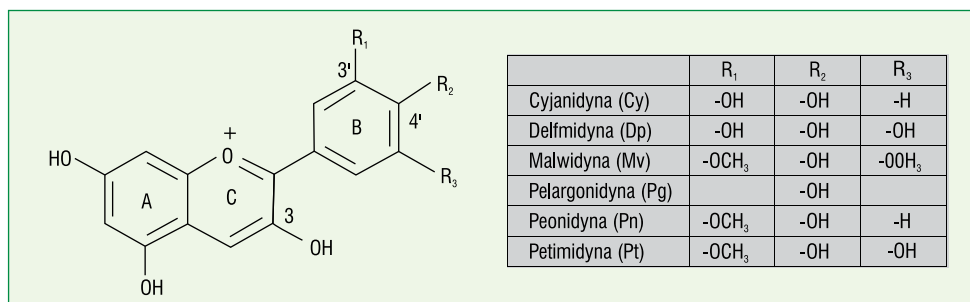
ANTOCYJANY A INSULINOOPORNOŚĆ

W licznych badaniach wykazano, że obniżenie insulinooporności i zwiększenie wrażliwości na insulinę przez antocyjany w narządach docelowych odbywa się poprzez aktywację kinazy białkowej aktywowanej monofosforanem adenozy (AMPK, *adenosine monophosphate-activated protein kinase*) i obniżenie stężenia fosforylacji seryny przez substrat dla receptora insuliny typu 1 (IRS-, *1 insulin receptor substrate 1*), wzmocnioną translokację transportera glukozy typu 4 (GLUT4, *glucose transporter 4*) przez zwiększenie aktywności receptora aktywowanego proliferatorami peroksyzomów (PPAR- γ , *peroxisome proliferator activated receptor-gamma*), obniżenie stężenia białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hs-CRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) oraz redukcję ekspresji białka wiążącego

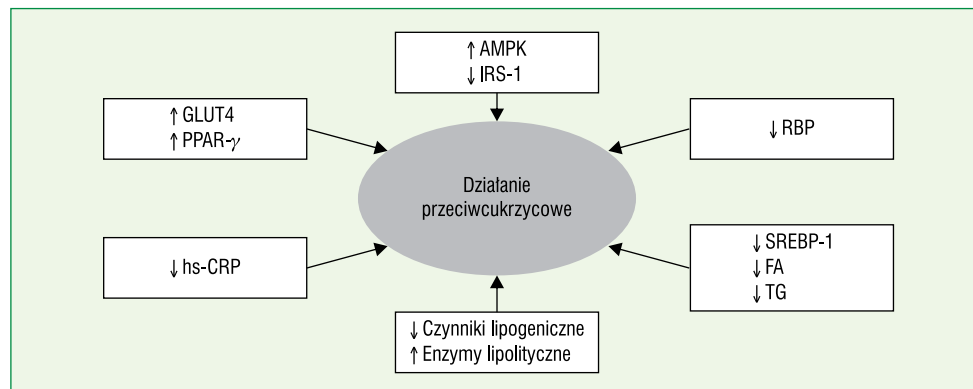
► Antocyjany występują we wszystkich częściach roślin, głównie w kwiatach, owocach, warzywach i nasionach ◀◀



Rycina 1. Kation flawyliowy [6]
Figure 1. Flavylium cation [6]



Rycina 2. Struktura chemiczna aglikonów najczęściej występujących w barwnikach antocyjanowych [6, 9, 10]
Figure 2. The chemical structure of the most common aglycones in dyes anthocyanin [6, 9, 10]



Rycina 3. Mechanizmy działania przeciwcukrzycowego antocyjanów [12]; objaśnienia skrótów w tekście
Figure 3. Mechanisms of antidiabetic effect of anthocyanins [12]; all abbreviations in the text

retinol typu 4 (RBP4, *retinol binding 4*). Zmniejszenie przyrostu masy ciała dzięki antocyjanom jest również możliwe dzięki mechanizmom obejmującym zmniejszenie poziomu białka wiążącego czynnik regulujący sterole typu 1 (SREBP-1, *sterol regulatory element-binding protein 1*) i hamowanie enzymów syntezy kwasów tłuszczowych (FA, *fatty acid*) i triglicerydów (TG, *triglycerides*), jak również obniżenie stężenia czynników lipogennych i zwiększenie aktywności enzymów lipolitycznych (ryc. 3) [12–16]. Wyniki badań, analizujących ochronny wpływ antocyjanów wobec insulinooporności i otyłości, prowadzonych na modelach zwierzęcych, wykazały, że antocyjany skutecznie zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę oraz zmniejszają przyrost masy ciała i akumulację lipidów. Do analiz używano ekstraktu bogatego w antocyjany lub wyizolowane związki antocyjanowe (pozyskiwane jako ekstrakt z borówki czarnej, aronii, pomarańczy, czereśni itp.) [16–20]. Z kolei Esposito i wsp. [21], badając wpływ aplikowania antocyjanów pozyskiwanych z czarnych porzeczek szczupłym i otyłym myszom, których mikrobiom był zdrowy lub uszkodzony podawaniem antybiotyków, zauważyli, że spadek masy ciała i poprawa metabolizmu glukozy wystąpiła jedynie u myszy posiadających nieuszkodzoną mikroflore jelitową. Myszy przyjmujące an-

tybiotyki przejawiały 16–25-krotny wzrost zawartości antocyjanów w kale, co świadczy o ich niskiej przyswajalności i wysokiej podatności na degradację w jelitach.

Natomiast prowadzone do tej pory wśród ludzi badania kliniczne, łączące antocyjany z insulinoopornością w cukrzycy i otyłości, posiadają przynajmniej jedną wadę w postaci niewielkich grup badanych, przez co ich wyniki trudno jednoznacznie interpretować. Edirisinghe i wsp. [22] zaprojektowali badanie dotyczące związku pomiędzy antocyjanami zawartymi w truskawkach, podawanymi w postaci napoju, oraz poposiłkową odpowiedzią zapalną i stężeniem insuliny. Do ostatecznej analizy przystąpiło 24 dorosłych płci męskiej i żeńskiej, których indeks masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosił powyżej 25 kg/m² (nadwaga). Otrzymywali oni standaryzowane posiłki o wysokiej zawartości węglowodanów i umiarkowanej zawartości tłuszczu, którym towarzyszył napój z liofilizowanych truskawek lub placebo, oba przygotowane na bazie mleka. Zmiany poposiłkowe w markerach stanu zapalnego (m.in. hs-CRP — białko C-reaktywne o wysokiej czułości), IL-6 — interleukina-6, TNF- α [*tumor necrosis factor alfa*] — czynnik martwicy guza), stężeniu insuliny oraz antocyjanów i ich metabolitów monitorowano w ośmiu punktach czasowych (0,5h, 1h, 1,5h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h).

Wyniki analiz wskazują, że podawanie napoju truskawkowego może osłabiać poposiłkową odpowiedź zapalną (niższe stężenie hs-CRP i IL-6 po 6 godz. w grupie interwencyjnej) i zmniejszać stężenie insuliny w porównaniu z placebo, ale stężenie glukozy nie wykazywało podobnych zależności [22]. W badaniu Park i wsp. [23] z 2016 roku, tym razem prowadzonym wśród 21 dorosłych osób z otyłością i insulinoopornością, potwierdzono wyniki poprzedniego, jednak jedynie w odniesieniu do działania obniżającego poposiłkowe stężenie insuliny. W tym przypadku badani spożywali dietę standaryzowaną połączoną z napojem sporządzonym z 0 g (grupa kontrolna), 10 g, 20 g lub 40 g proszku z liofilizowanych truskawek. Stężenia były monitorowane w tych samych punktach czasowych, które zostały zastosowane w poprzednim badaniu. Wyniki wskazują, że spożycie napoju z dodatkiem 40 g proszku z truskawek zmniejszyło stężenie insuliny po 6 godz. o około 12% w porównaniu z innymi napojami. Porównując natomiast spożycie poszczególnych napojów nie zaobserwowano różnic w poposiłkowej odpowiedzi zapalnej (badanej jako IL-6) [23]. Analiza Jenings i wsp. [14] przeprowadzona wśród 1997 kobiet w wieku 18–76 lat także wykazała istotny spadek stężenia insuliny na czczo oraz wskaźnika HOMA-IR u kobiet spożywających większe ilości antocyjanów i flawonów. Również wyniki hs-CRP u tych badanych uległy istotnej redukcji [14].

Obserwacja 12 zdrowych dorosłych, którym jednego dnia podano 150 g puree przygotowanego z borówek, czarnych porzeczek, truskawek i żurawiny w połączeniu z 35 g sacharozy i 120 ml wody, natomiast po przynajmniej pięciu dniach tożsamą ilość sacharozy z placebo (250 ml wody), wykazała znaczne różnice w stężeniu glukozy i insuliny poposiłkowej w obu posiłkach. Maksymalny wzrost zarówno stężenia glukozy, jak i insuliny był niższy (odpowiednio

o ok. 30% i 20%) po spożyciu puree bogatego w antocyjany w porównaniu z posiłkiem kontrolnym [24]. Porównywalne wyniki autorzy uzyskali również w innej pracy — 20 zdrowych kobiet uczestniczyło w pięciu posiłkach, w odstępie co najmniej 3 dni, podczas których podawano im mieszaninę przygotowaną z 35 g sacharozy oraz 150 g puree z czarnej porzeczki lub borówki brusznicy, lub 300 ml nektaru z jednego z owoców. Punktem odniesienia był roztwór 35 g sacharozy w 300 ml wody. Analiza wyników wykazała, że spożywanie obfitujących w antocyjany owoców, zarówno w postaci puree, jak i nektaru, optymalizowało poposiłkowe stężenia glukozy i insuliny, w porównaniu z placebo [25].

Kolejne badanie, w którym autorzy założyli spożycie dwa razy dziennie przez 6 tygodni koktajlu zawierającego 22,5 g proszku z liofilizowanych jagód lub placebo przez pacjentów otyłych z insulinoopornością (n = 32), również dało pozytywne wyniki. Aż 67% pacjentów z grupy interwencyjnej wykazywało o co najmniej 10% zwiększoną wrażliwość tkanek na insulinę (oceniana metodą hiperinsulinowej klamry euglikemicznej). W grupie kontrolnej taka zmiana wystąpiła u 41% zakwalifikowanych osób. Nie zaobserwowano natomiast istotnych zmian markerów zapalnych w żadnej z grup [26]. W badaniu prowadzonym wśród 58 pacjentów z cukrzycą, którym przez 24 tygodnie podawano kapsułki zawierające antocyjany uzyskane z borówek i czarnych porzeczek, 29 uczestników eksperymentu zażywało 320 mg antocyjanów w czterech porcjach po posiłkach (2 × 80 mg 30 min po śniadaniu i 2 × 80 mg 30 min po kolacji), a pozostała grupa placebo. Zaobserwowano spadek stężenia IL-6, glukozy na czczo o 8,5% oraz wskaźnika HOMA-IR o 13% w grupie interwencyjnej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [27]. Obserwacje dokumentują również spadek o około 23% ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 wśród

► Spożycie napoju z dodatkiem 40 g proszku z truskawek zmniejszyło stężenie insuliny po 6 godz. o około 12% w porównaniu z innymi napojami ◀◀

Tabela 1. Badania analizowane w pracy [14, 16–27]
Table 1. Research analyzed in the article [14, 16–27]

Rodzaj badania	Zastosowana substancja lub sposób badania	Liczba badanych	Wyniki	Piśmiennictwo
Model zwierzęcy	Ekstrakty bogate w antocyjany	–	↓ masy ciała, poprawa metabolizmu glukozy	[16–20]
Model zwierzęcy	Wyciąg z czarnych porzeczek	–	↓ masy ciała, poprawa metabolizmu glukozy (tylko przy nieuszkodzonej mikroflorze jelitowej)	[21]
Przekrojowe	Monitorowanie spożycia antocyjanów i flawonów z dietą (wyniki odnoszą się do wyższego spożycia)	1997	↓ stężenia insuliny na czczo, HOMA-IR, hs-CRP	[14]
Kliniczne	Dieta standaryzowana; napój z liofilizowanych truskawek na bazie mleka	24	↓ poposiłkowego stężenia insuliny, IL-6, hs-CRP	[22]
Kliniczne	Dieta standaryzowana; napój z liofilizowanych truskawek (0 g, 10 g, 20 g lub 40 g)	21	↓ poposiłkowego stężenia insuliny	[23]
Kliniczne	150 g puree przygotowanego z borówek, czarnych porzeczek, truskawek i żurawiny w połączeniu z 35 g sacharozy i 120 ml wody	12	↓ poposiłkowego stężenia glukozy i insuliny	[24]
Kliniczne	35 g sacharozy oraz 150 g puree z czarnej porzeczki lub borówki brusznicy, lub 300 ml nektaru z jednego z owoców	20	↓ poposiłkowego stężenia glukozy i insuliny	[25]
Kliniczne	22,5 g proszku z liofilizowanych jagód 2 × dziennie w formie koktajlu	32	↑ wrażliwości tkanek na insulinę o co najmniej 10%	[26]
Kliniczne	4 kapsułki (po 80 mg) z ekstraktem z czarnej porzeczki i borówki	58	↓ stężenia IL-6, glukozy na czczo, wartości HOMA-IR	[27]

Objaśnienia skrótów w tekście

osób spożywających bogate w antocyjany odmiany borówek [28].

WNIOSKI

Antocyjany wydają się poprawiać wrażliwość na insulinę poprzez złożone mechanizmy biochemiczne, dzięki którym wykazują potencjał do zapobiegania przewlekłym chorobom niezakaźnym, jednak dotychczas prowadzone badania były realizowane na niewielkich próbach, przez co nie dają jednoznacznych wyników, należy prowadzić kompleksowe badania kliniczne ze znormalizowanymi składnikami antocyjanowymi, aby ustalić ich prawdziwy potencjał terapeutyczny w leczeniu insulinooporności i zapobieganiu cukrzycy oraz związanych z nią powikłań.

PIŚMIENICTWO:

1. World Health Organization Obesity and Overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (26.09.2018).
2. World Health Organization Diabetes. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (26.09.2018).
3. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol.* 2013; 3(1): 1–58, doi: [10.1002/cphy.c110062](https://doi.org/10.1002/cphy.c110062), indexed in Pubmed: [23720280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720280/).
4. Grzesiuk W, Szydłarska D, Józwik K. Insulinooporność w endokrynopatiach. *Otył Zab Przem Mat.* 2008; 4(1): 38–44.
5. Li P, Liu S, Lu M, et al. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell.* 2013; 152(4): 673–684, doi: [10.1016/j.cell.2013.01.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.041), indexed in Pubmed: [23415219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415219/).
6. Szaniawska M, Taraba A, Szymczyk K. Budowa, właściwości i zastosowanie antocyjanów. *Engineering Sciences And Technologies.* 2015(2), doi: [10.15611/nit.2015.2.06](https://doi.org/10.15611/nit.2015.2.06).
7. Sui X, Dong X, Zhou W. Combined effect of pH and high temperature on the stability and antioxidant

►► Należy prowadzić kompleksowe badania kliniczne ze znormalizowanymi składnikami antocyjanowymi, aby ustalić ich prawdziwy potencjał terapeutyczny w leczeniu insulinooporności i zapobieganiu cukrzycy oraz związanych z nią powikłań ◀◀

- capacity of two anthocyanins in aqueous solution. *Food Chem.* 2014; 163: 163–170, doi: [10.1016/j.foodchem.2014.04.075](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.04.075), indexed in Pubmed: [24912712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912712/).
8. Piątkowska E, Kopeć A, Leszczyńska T. Antocyjany – charakterystyka, występowanie i oddziaływanie na organizm człowieka. *Zywn Nauk Technol Jakosc.* 2011; 4(77): 24–35.
 9. Castro-Acosta ML, Lenihan-Geels GN, Corpe CP, et al. Berries and anthocyanins: promising functional food ingredients with postprandial glycaemia-lowering effects. *Proc Nutr Soc.* 2016; 75(3): 342–355, doi: [10.1017/S0029665116000240](https://doi.org/10.1017/S0029665116000240), indexed in Pubmed: [27170557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170557/).
 10. Wu X, Beecher GR, Holden JM, et al. Concentrations of anthocyanins in common foods in the United States and estimation of normal consumption. *J Agric Food Chem.* 2006; 54(11): 4069–4075, doi: [10.1021/jf060300l](https://doi.org/10.1021/jf060300l), indexed in Pubmed: [16719536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16719536/).
 11. Saluk-Juszczak J. Antocyjany jako składnik żywności funkcjonalnej stosowanej w profilaktyce chorób układu krążenia. *Postep Hig Med Dosw.* 2010; 64: 451–458.
 12. Belwal T, Nabavi SF, Nabavi SM, et al. Dietary Anthocyanins and Insulin Resistance: When Food Becomes a Medicine. *Nutrients.* 2017; 9(10), doi: [10.3390/nu9101111](https://doi.org/10.3390/nu9101111), indexed in Pubmed: [29023424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29023424/).
 13. Yan F, Zheng X. Anthocyanin-rich mulberry fruit improves insulin resistance and protects hepatocytes against oxidative stress during hyperglycemia by regulating AMPK/ACC/mTOR pathway. *Journal of Functional Foods.* 2017; 30: 270–281, doi: [10.1016/j.jff.2017.01.027](https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.01.027).
 14. Jennings A, Welch AA, Spector T, et al. Intakes of anthocyanins and flavones are associated with biomarkers of insulin resistance and inflammation in women. *J Nutr.* 2014; 144(2): 202–208, doi: [10.3945/jn.113.184358](https://doi.org/10.3945/jn.113.184358), indexed in Pubmed: [24336456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24336456/).
 15. Roopchand DE, Kuhn P, Rojo LE, et al. Blueberry polyphenol-enriched soybean flour reduces hyperglycemia, body weight gain and serum cholesterol in mice. *Pharmacol Res.* 2013; 68(1): 59–67, doi: [10.1016/j.phrs.2012.11.008](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.008), indexed in Pubmed: [23220243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23220243/).
 16. Takikawa M, Inoue S, Horio F, et al. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *J Nutr.* 2010; 140(3): 527–533, doi: [10.3945/jn.109.118216](https://doi.org/10.3945/jn.109.118216), indexed in Pubmed: [20089785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089785/).
 17. Baum J, Howard L, Prior R, et al. Effect of Aronia melanocarpa (Black Chokeberry) supplementation on the development of obesity in mice fed a high-fat diet. *Journal of Berry Research.* 2016; 6(2): 203–212, doi: [10.3233/jbr-160134](https://doi.org/10.3233/jbr-160134).
 18. Wu T, Tang Q, Yu Z, et al. Inhibitory effects of sweet cherry anthocyanins on the obesity development in C57BL/6 mice. *Int J Food Sci Nutr.* 2014; 65(3): 351–359, doi: [10.3109/09637486.2013.854749](https://doi.org/10.3109/09637486.2013.854749), indexed in Pubmed: [24224922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24224922/).
 19. Seymour EM, Tanone II, Urcuyo-Llanes DE, et al. Blueberry intake alters skeletal muscle and adipose tissue peroxisome proliferator-activated receptor activity and reduces insulin resistance in obese rats. *J Med Food.* 2011; 14(12): 1511–1518, doi: [10.1089/jmf.2010.0292](https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0292), indexed in Pubmed: [21861718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21861718/).
 20. Titta L, Trinei M, Stendardo M, et al. Blood orange juice inhibits fat accumulation in mice. *Int J Obes (Lond).* 2010; 34(3): 578–588, doi: [10.1038/ijo.2009.266](https://doi.org/10.1038/ijo.2009.266), indexed in Pubmed: [20029381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20029381/).
 21. Esposito D, Damsud T, Wilson M, et al. Black Currant Anthocyanins Attenuate Weight Gain and Improve Glucose Metabolism in Diet-Induced Obese Mice with Intact, but Not Disrupted, Gut Microbiome. *J Agric Food Chem.* 2015; 63(27): 6172–6180, doi: [10.1021/acs.jafc.5b00963](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00963), indexed in Pubmed: [26066489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066489/).
 22. Edirisinghe I, Banaszewski K, Cappozzo J, et al. Strawberry anthocyanin and its association with postprandial inflammation and insulin. *Br J Nutr.* 2011; 106(6): 913–922, doi: [10.1017/S0007114511001176](https://doi.org/10.1017/S0007114511001176), indexed in Pubmed: [21736853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21736853/).
 23. Park E, Edirisinghe I, Wei H, et al. A dose-response evaluation of freeze-dried strawberries independent of fiber content on metabolic indices in abdominally obese individuals with insulin resistance in a randomized, single-blinded, diet-controlled crossover trial. *Mol Nutr Food Res.* 2016; 60(5): 1099–1109, doi: [10.1002/mnfr.201500845](https://doi.org/10.1002/mnfr.201500845), indexed in Pubmed: [26842771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26842771/).
 24. Törrönen R, Sarkkinen E, Niskanen T, et al. Postprandial glucose, insulin and glucagon-like peptide 1 responses to sucrose ingested with berries in healthy subjects. *Br J Nutr.* 2012; 107(10): 1445–1451, doi: [10.1017/S0007114511004557](https://doi.org/10.1017/S0007114511004557), indexed in Pubmed: [21929838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21929838/).
 25. Törrönen R, Kolehmainen M, Sarkkinen E, et al. Postprandial glucose, insulin, and free fatty acid responses to sucrose consumed with blackcurrants and lingonberries in healthy women. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(3): 527–533, doi: [10.3945/ajcn.112.042184](https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042184), indexed in Pubmed: [22854401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22854401/).
 26. Stull AJ, Cash KC, Johnson WD, et al. Bioactives in blueberries improve insulin sensitivity in obese, insulin-resistant men and women. *J Nutr.* 2010; 140(10): 1764–1768, doi: [10.3945/jn.110.125336](https://doi.org/10.3945/jn.110.125336), indexed in Pubmed: [20724487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724487/).
 27. Li D, Zhang Y, Liu Y, et al. Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients. *J Nutr.* 2015; 145(4): 742–748, doi: [10.3945/jn.114.205674](https://doi.org/10.3945/jn.114.205674), indexed in Pubmed: [25833778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25833778/).
 28. Jacques PF, Cassidy A, Rogers G, et al. Higher dietary flavonol intake is associated with lower incidence of type 2 diabetes. *J Nutr.* 2013; 143(9): 1474–1480, doi: [10.3945/jn.113.177212](https://doi.org/10.3945/jn.113.177212), indexed in Pubmed: [23902957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23902957/).