

Učinak flavonola miricetina na oksidacijski stres u šećernoj bolesti

Petlevski, Roberta; Vujatović, Tanja

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2017, 73, 169 - 176**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:618899>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Učinak flavonola miricetina na oksidacijski stres u šećernoj bolesti

ROBERTA PETLEVSKI, TANJA VUJATOVIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju, Domagojeva 2, 10000 Zagreb

UVOD

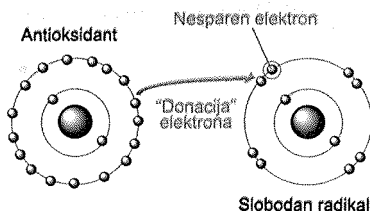
S obzirom na sve veću prevalenciju šećerne bolesti u svijetu, traže se nove mogućnosti terapije. Mnoga su znanstvena istraživanja potvrdila korisna svojstva miricetina, spoja iz skupine flavonoida (miricetin je flavonol sa šest hidroksilnih skupina, a prisutan je u hrani kao što su voće, povrće, čaj, crveno vino i bobice). Istraživanja su provedena na različitim eksperimentalnim modelima šećerne bolesti. Na temelju dobivenih rezultata jasno je da miricetin ima snažan učinak na staničnoj razini i ima potencijal u prevenciji i upravljanju šećernom bolesti. Osobito je interesantno njegovo antioksidacijsko djelovanje (1).

Pojam oksidacijski stres označava poremećaj ravnoteže između stvaranja slobodnih radikala te sposobnosti obrambenih sustava u organizmu da te radikale elimini- raju. Slobodni radikali su vrlo nestabilne kemijske čestice (atomi, ioni ili molekule) koje u vanjskoj ljusci imaju nespareni elektron (slika 1.) (2). Slobodni radikali nastaju cijepanjem kovalentne veze, pri čemu svaki elektron ostaje vezan u susjednom atomu. Zbog nesparenog elektrona oni su vrlo reaktivni. Najčešći su reaktivni kisikovi radi- kali, ROS (engl. *reactive oxygen species*) i reaktivni dušikovi radikali, RNS (engl. *reactive nitrogen species*). U reaktivne kisikove radikale spadaju: superoksidni radikal (O_2^-), hidroksilni radikal ($\cdot OH$), peroksilni radikal ($R\cdot O_2$), aloksilni ($RO\cdot$), hidroperoksilni ($HOO\cdot$), hipokloritna kiselina ($HClO$), ozon (O_3), singletni kisik (1O_2) i vodikov peroksid (H_2O_2). Najreaktivniji je hidroksilni radikal, jer najlakše oduzima elektron od susjednih molekula (3).

Reaktivni dušikovi radikali su reaktivne vrste koje u svom sastavu osim kisika sadrže i dušik, primjerice dušikov monoksid ($NO\cdot$), dušikov dioksid ($NO_2\cdot$), per- oksinitrit i drugo (4). U živom organizmu slobodni kisikovi radikali se stvaraju na više načina: djelovanem ionizirajućeg zračenja na biloške molekule (UV-svjetlo, X zrake i dr.), tijekom procesa staničnog disanja, zbog »bijega« pojedinih elektrona u transportnom lancu elektrona i nepotpune redukcije kisika te sintezom u stanicama

imunološkog sustava, neutrofilima i makrofazima, posredstvom enzima NADPH-oksidge i mijeloperoksidaze.

Slobodni radikali stvoreni na takve načine reagiraju s okolnim molekulama da bi postigli stabilnost. Pri tome molekula s kojom reagiraju postaje novi slobodni radikal. Započeta lančana reakcija prekinut će se kad se spoje dva slobodna radikala, koji svaki sa svojim nesparenim elektronom pridonosi u stvaranju čvrste i stabilne kovalentne veze (5).

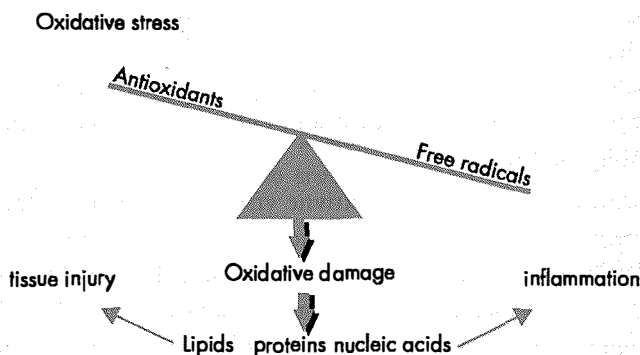


Slika 1. Prikaz mehanizma nastanka slobodnih radikala

Primjer štetnog djelovanja slobodnih radikala je oštećenje mitohondrijske membrane pod utjecajem slobodnih kisikovih radikala nastalih u mitohondrijima tijekom procesa transportnih lanaca elektrona. Tako nastali slobodni radikali reagiraju s masnim kiselinama koje su sastavni dio membranskih lipida. Nastala lančana reakcija dovodi do oštećenja integriteta membrane. Na sličan način dolazi do oštećenja stanične membrane, membrane endoplazmatskog retikuluma i jezgrine membrane.

U živom organizmu postoje obrambeni mehanizmi koji održavaju ravnotežu oksidacijsko-redukcijskih procesa. To su:

- postojanje određenih staničnih organela (mitohondriji, lizosomi) koje odvajaju veće količine slobodnih radikala od ostalih vitalnih dijelova stanice
- stanični enzimi: superoksid dismutaza, katalaza i glutation peroksidaza
- antioksidansi: vitamin E i C, urična kiselina, glutation (6).



Slika 2. Prikaz ravnoteže slobodni radikali – antioksidansi

Smanjena obrana, na primjer, zbog neodgovarajućeg unosa antioksidansa i visokih vrijednosti oksidansa (cigarete i slično) mogu dovesti do oksidacijskog stresa (slika 2.) (7). U nedostatku kontrole reaktivni će kisikovi spojevi oštetiti različite biološke strukture kao što su lipidi, DNA i proteini (8). Oksidacijski stres se danas spominje u kontestu mnogih bolesti poput ateroskleroze, Parkinsonove bolesti, infarkta miokarda, šećerne bolesti, karcinoma, procesa starenja i dr.

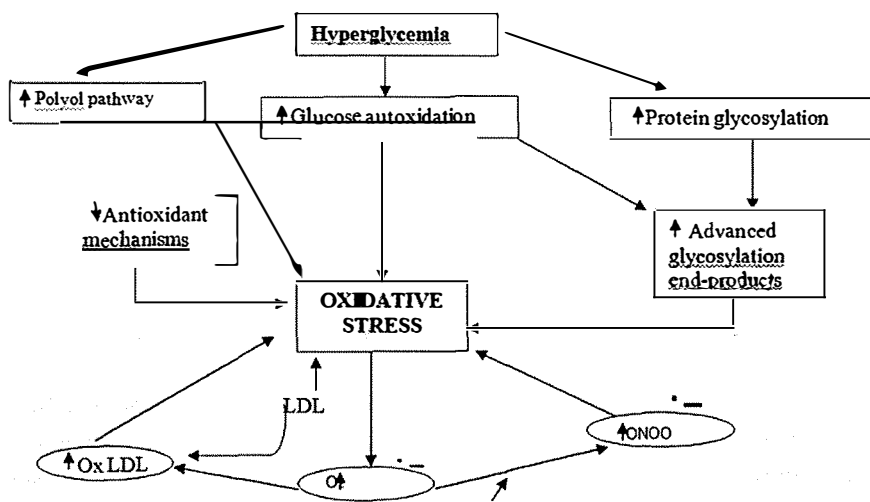
Oksidacijski stres u šećernoj bolesti

U patogenezi kasnih mikrovaskularnih dijabetičnih komplikacija značajna je uloga slobodnih radikala (9). Metaboličke promjene u šećernoj bolesti dovode do povećanja oksidativnih procesa i smanjenja antioksidativne zaštite, što rezultira oštećenjem funkcije endotela i dovodi do smanjene produkcije dušikovog monoksida (NO), prostaciklina (vazodilatatornih supstancija koje oslobađa vaskularni endotel), kao i do inaktivacije NO u subendotelnom prostoru. Time se povećava agregacija trombocita i nastaju vaskularne komplikacije tijekom šećerne bolesti. Za razvoj komplikacija smatra se važnom hiperglikemija, koja pokreće oksidativni stres kroz različite mehanizme poput:

- put poliola (sorbitola),
- autooksidacije glukoze,
- promjene staničnog redoks stanja,
- povećane formacije diacilglicerola,
- te posljedične aktivacije protein kinaze C
- i ubrzanog neenzimskog stvaranja kasnih produkata glikacije (AGE).

Tijekom procesa vezanja glukoze na proteinske molekule, nastali početni, rani glikacijski produkti složenim kemijskim preuredbama spontano prelaze u krajnje produkte glikacije, AGE produkte, (engl. *advanced glycation end-products*) (10). AGE produkti se s godinama povećavaju i nakupljaju u bolesnika sa šećernom bolesti. Oni mijenjaju normalnu funkciju proteina na kojima su nastali i pridonose nastanku komplikacija šećerne bolesti. Hiperglikemija potiče put poliola što rezultira indukcijom aldoza reduktaze i stvaranjem sorbitola. U poliol putu glukoze intenzivno se troši NADPH pa je smanjena i aktivnost glutacione reduktaze što dovodi do smanjene koncentracije reduciranog glutationa (GSH) koji onda ne može detoksicirati reaktivne kisikove čestice i smanjena je antioksidativna obrana organizma. Hiperglikemija može ubrzati i oksidaciju lipoproteina niske gustoće, LDL-a (engl. *low density lipoprotein*) (slika 3.) (11). Hiperinzulinemija, česta kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, stimulira migraciju glatkih mišićnih stanica i monocita iz medije u intimu krvne žile, njihovo umnažanje na mjestu ozljede endotela i povećava aktivnost LDL receptora. Apoprotein B-100 podliježe glikaciji što dovodi do promjene afiniteta za LDL receptore, pojačane fagocitoze u makrofazima i stvaranje kompleksa s proteoglikanima u stijenci krvne žile. Oksidirani LDL u intimi krvne žile uzrokuje vazokonstrikciju kao

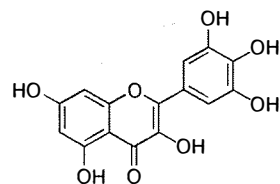
odgovor na normalne vazodilatacijske poticaje (12). Nekontrolirana proizvodnja ROS-a očituje se promijenjenim aktivnostima superoksid dismutaze ili katalaze (13). Ova dva enzima su glavni antioksidativni enzimi. Superoksid dismutaza katalitički uklanja O_2^- dok katalaza uklanja H_2O_2 kada je prisutan u velikim koncentracijama. Katalaza je jedan od najaktivnijih i najrasprostranjenijih enzima u humanoj bioke-miji. Najveća ekspresija ovog enzima je u jetri, zatim u bubrežima. I limfna tkiva su relativno bogata katalazom. Uglavnom je locirana u citosolu, točnije u peroksiso-mima i mikroperoksisomima (14). Značajno povećanje aktivnosti katalaze u svim fazama šećerne bolesti indirektna je potvrda značenja oksidativnog stresa u nastanku bolesti. Moguće je da posebno značajna povećana aktivnost katalaze na početku bole-sti sugerira prediktivno značenje određivanja ovog enzima i predstavlja u stvari rani marker bolesti. Metabolička kontrola značajno utječe na aktivnost katalaze: da bi se organizan »antioksidativno zaštitio« povećavajući aktivnost katalaze, neophodno je da se kvaliteta metaboličke kontrole poboljša.



Slika 3. Mehanizam nastanka oksidacijskog stresa u šećernoj bolesti

Miricetin

Flavonoli su podgrupa flavonoida. Miricetin je flavonol, derivat 3–hidroksiflavona sa šest hidroksil-nih grupa (slika 4.) (15). Čisti miricetin je žuti krista-linični prah, a u prirodi dolazi u obliku glikozida. Nalazi se u čaju, crvenom vinu, orašastim plodovima (posebice orahu), voću i ljekovitim biljkama. Prosje-čan dnevni unos miricetina hranom je oko 0,98–1,1 mg/dan (1).



Slika 4. Kemijska struktura miricetina

U literaturi su opisani njegovi biološki učinci (16). Osim antioksidacijskog i protuupalnog učinka, opisan je i antikancerogeni učinak, antiviralni, antimikrobni te antitrombotički učinak (17–22).

Molekulski mehanizmi djelovanja miricetina u šećernoj bolesti

a) miricetin inhibira učinak aldoza-reduktaze

Miricetin može prevenirati nastanak dijabetične katarakte inhibirajući aktivnost aldoza reduktaze. Naime, glukoza, u visokim koncentracijama u dijabetičkim tkivima preko aldoza reduktaze vodi akumulaciji sorbitola koji se taloži zbog slabe topivosti i uzrokuje retinopatiju (1).

b) miricetin ima antihiperlipidemijski učinak

Dokazano je također da miricetin stimulira lipogenezu u adipocitima štakora. Autori, Ong i Khoo su utvrdili da miricetin povećava ulaz glukoze u adipocite povećavajući V_{max} . Zaključno navedeni rezultati ovih istraživanja pokazuju da miricetin osim hipoglikemijskog ima i hipolipemijski učinak (16).

U radu Liang i suradnika (2009.), opisan je učinak miricetina tijekom 12 dana, u dozi od 0,5 g/kg, na smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola (KOL), triglicerida (TG), lipoproteina niske gustoće (LDL-lipoproteina) u miševa kod kojih je udio masti u hrani bio visok, tzv. *high-fat* prehrana (23).

c) miricetin umanjuje inzulinsku rezistenciju

Za inzulinsku rezistenciju možemo reći da ona označava stanje u kojem inzulin, unatoč održanom lučenju iz gušterače, ne može ostvariti učinak.

Inzulinska rezistencija i visceralna debljina predstavljaju glavne pridonositelje nepovoljnih ishoda u osoba s metaboličkim sindromom. Patološka stanja povezana s inzulinskom rezistencijom su hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest, visceralni adipozitet, poremećaji koagulacije i fibrinolize, razne upale, nealkoholna masna jetra, sindrom policističnih ovarija te maligne bolesti (24).

Inzulinska rezistencija je česta etiologija šećerne bolesti. U radu autora Tzeng i sur. (2011.) opisan je pozitivan učinak miricetina na fosforilaciju inzulinskog receptora i inzulin receptor supstrata (IRS), što je dovelo do povećanja unosa glukoze u stanicu (25).

d) miricetin ima antioksidacijski učinak

U patogenezi šećerne bolesti i njenih komplikacija, oksidacijski stres i povećano stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) zauzima važno mjesto. Postoje brojni dokazi da miricetin može efikasno ukloniti ROS, jer posjeduje velik broj (šest) aktivnih hidroksilnih grupa (26).

Flavonoidi kao što su miricetin, kvercetin i rutin štite Caco-2 i HepG2 stanice od oštećenja DNA uzrokovanog vodikovim peroksidom (27) donirajući potrebni elektron.

ZAKLJUČAK

Broj osoba sa šećernom bolesti je u svijetu svake godine u porastu. Traže se neprekidno novi pristupi u prevenciji i kontroli te bolesti. U brojnim studijama je dokazan pozitivan učinak miricetina kako u *in vitro* tako i u *in vivo* uvjetima. Brojna pitanja su i dalje otvorena i potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdili novi ciljevi u zaštiti osoba sa šećernom bolesti. Također je važna savjetodavna uloga farmaceuta kako bi se ukazalo na mogućnosti koje pruža nutritivna terapija u prevenciji i liječenju šećerne bolesti.

Effect of flavonol myricetin on oxidative stress in diabetes mellitus

R. Petlevski, T. Vujatović

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disorder with increasing prevalence all over the world. All forms of diabetes mellitus are characterized by hyperglycemia and the development of diabetes-specific complications. Myricetin, flavonol with six hydroxyl groups is commonly ingested through human diets such as fruits, vegetables, tea, berries and red wine. Few studies have reported the health benefits of myricetin on diabetes mellitus. Myricetin has the function to ameliorate insulin resistance, anti-oxidative stress, anti-aldolase reductase and anti-hyperlipidemia effects. All of these functions may provide the contribution to the prevention of diabetes mellitus.

1. Yong Li, Ye Ding. Minireview: Therapeutic potential of myricetin in diabetes mellitus. *Food Science and Human Wellnes* 2012; 1:19–25.
2. http://zena.rtl.hr/clanak/ostalo_na_temu_zdravlja/antioksidansi_jesu_li_nam_doista_potrebni/112331, datum pristupa: 2.12.2016.
3. Ho E, Karimi Galoughi K, Liu CC, Bhindi R, Figtree GA. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol.* 2013; 1:483–491.
4. Weidinger A, Kozlov AV. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. *Biomolecules* 2015; 5:472–484.
5. Faria A, Persaud SJ. Cardiac oxidative stress in diabetes: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol.and Ther.* 2016 (1) doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.013.

6. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Anti-oxidant Defense. *World Allergy Organ J.* 2012; 5(1):9–19.
7. <http://oem.bmj.com/content/60/8/612/F1.expansion>, datum pristupa: 12.12.2016.
8. Rumenjak V. Oksidacijski stres kao rizični čimbenik u nastanku osteoporoze. *Biochemia Medica* 2005; 1–2:9–13.
9. Petlevski R, Kutnjak V. Oksidacijski stres u šećernoj bolesti. *Farm. Glasnik* 2015; 71(6):303–308.
10. Ullah A, Khan A, Khan I. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharm J.* 2016; 24(5):547–553.
11. <https://oatext.com/Oxidative-stress-in-diabetes-mellitus.php>, datum pristupa: 18.12.2016.
12. Aganović I, Boras J, Car N, Metelko Ž. Dijabetes i koronarna bolest srca. *Medicus* 2003; 1:77–83.
13. Štefan L, Tepšić T, Zavidic T, Urukalo M, Tota D, Domitrović R. Lipidna peroksidacija – uzroci i posljedice. *Medicina* 2007; 43: 84–93.
14. Živić S, Vlaški J, Kocić G, Pešić M, Ćirić V, Đurić Z. Značaj oksidativnog stresa u nastanku dijabetesa tipa 1 – određivanje aktivnosti katalaze u limfocitima obolelih. *Med. Pregl.* 2008; LXI (9–10):458–463.
15. <https://en.wikipedia.org/wiki/Myricetin> datum pristupa 18.12.2016.
16. Ong K, Khoo HE. Biological Effects of Myricetin. *Gen. Pharmac.* 1997; 29 (2):121–126.
17. Mira JL, Fernandez MT, Santos M, Rocha R, Florencio MH, Jennings KR. Interactions of flavonoids with iron and copper ions; a mechanism for their antioxidant activity. *Free Radic. Res.* 2002; 36:1199–1208.
18. Kang NJ, Jung SK, Lee KW, Lee HJ. Myricetin is a potent chemopreventive phytochemical in skin carcinogenesis, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011; 1229:124–132.
19. Shimmyo Y, Kihara T, Akaike A, Niidome T, Sugimoto H. Three distinct neuroprotective functions of myricetin against glutamate-induced neuronal cell death; involvement of direct inhibition of caspase-3. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86:1836–1845.
20. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Hakuinen T, Aromaa A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76:560–568.
21. Cushnie TP, Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2005; 26:343–356.
22. Gray AM, Flatt PR. Nature's own pharmacy; the diabetes perspective. *Proc. Nutr. Soc.* 1997; 56:507–517.
23. Liang T, Wang Y, Zhang C, Ling H, Zhao S, Fang X. Hypolipidemic effect of myricetin. *Chin. J. Lab. Diagn.* 2009; 13:1670–1672.
24. Smirčić-Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindrom. *Medicus* 2004; 13(2)18–20.
25. Tzeng TF, Lio SS, Liu IM. Myricetin ameliorates defective postreceptor insulin signaling via beta-endorphin signaling in the skeletal muscles of fructose-fed rats. *Evid. Based Complem. Alternat. Med.* 2011; 11:150–152.

26. Ding Y, Zhang ZF, Dai XQ, Li Y. Myricetin protects against cytokine-induced cell death in RIN-m5 beta cells. *J. Med. Food* 2012; 15:733–740.
27. Aherne SA, Brien NM. Protection by the flavonoids myricetin, quercetin and rutin against hydrogen peroxide-induced DNA damage in Caco-2 and HepG2 cells. *Nutr. Cancer* 1999; 34:160–166.

Primljeno 8. prosinca 2017.