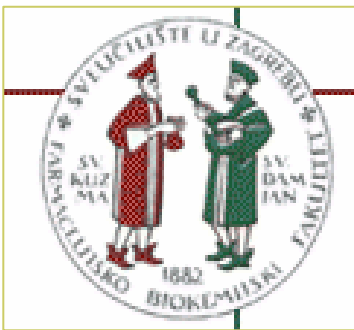


# ANTIOKSIDATIVNO DJELOVANJE DROGA S ANTIDIJABETIČKIM UČINKOM

**Doc. Dr. sc. Marijana Zovko Končić**  
**Farmaceutsko-biokemijski fakultet**  
**Sveučilište u Zagrebu**



# Dijabetes

---

- Šećerna bolest
- Povišena razina glukoze u krvi
- Tip 1 (inzulin ovisni)
- Tip 2 (inzulin neovisni)

# Tip 1

---

- Inzulin ovisni tip
- Razvoj u dječjoj dobi
- Destrukcija  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače
- Nedostatak inzulina



# Tip 2

---

- Inzulin neovisni tip
- Velika većina oboljelih (>90%)
- Razvoj u odrasloj dobi
  - US: sve češći kod djece
- Povezan s povećanom količinom masnog tkiva
- Uzroci
  - Nedostatno izlučivanje inzulina
  - Periferna rezistencija na inzulin
  - Abnormalno stvaranje/poremećaj metabolizma glukoze



# Oksidativni stres

---

- ❑ ROS i RNS su prisutni u metabolizmu
- ❑ U uvjetima povećanog stvaranja ne mogu se ukloniti dovoljnom brzinom
- ❑ Narušena ravnoteža
- ❑ Brojna oštećenja tkiva/organa
- ❑ Povećan rizik razvoj brojnih oboljenja

# Hiperglikemija izaziva oksidativni stres

---

- Povećano stvaranje superoksidnog radikala
- Razgradnja glukoze odvija se alternativnim (inzulin neovisnim) putevima
  - Nastanak poliola ( $\downarrow$ NADPH,  $\downarrow$ GSH)
  - Povećano stvaranje završnih produkata glikozilacije (metilglioksal  $\rightarrow$  AGE)
  - Aktivacija protein kinaze (DHAP  $\rightarrow$  DAG)
  - Nastanak heksozamina (modifikacija proteina)
- Povećano stvaranje NO i peroksinitrita

# Posljedice

---

- **Kardiovaskularne bolesti**
- **Nefropatija**
- **Neuropatija**
- **Retinopatija**
- **ED**
- **Dugotrajna hiperglikemija oštećuje  $\beta$ -stanice**



# Antioksidansi u dijabetesu

---

- **Mehanizmi djelovanja**
  - **Inhibicija enzima koji stvaraju ROS**
    - Ksantin oksidaza, lipooksigenaza, NADH oksigenaza...
  - **Vežanje metala koji mogu izazvati nastanak slobodnih radikala**
  - **Reakcija sa slobodnim radikalima**
- **Smanjene razine antioksidansa kod pacijenata**
  - **Askorbat, GSH, superoksid dizmutaza**

# Vitamini i minerali s antioks. djelovanjem

---

- Vitamin C, E,  $\beta$ -karoten, vanadij, selen
- Većina pokazuje pozitivno djelovanje na pokazatelje oksidativnog stresa
  - Povećanje koncentracije GSH
  - Smanjenje koncentracije glikoziliranih proteina
- Dio studija ne pokazuje promjene u antioksidativnom statusu, usporavanju razvoja komplikacija ili produženju života pacijenta

# Djelovanje biljnih antidijabetika

---

- Polifenoli čaja
  - Inhibicija  $\alpha$ -amilaze i saharaze
- Katehini, izoflavoni, glicirizin, klorogenska kiselina...
  - Smanjuju simport natrija i glukoze
- Saponini
  - Odgađaju prolaz glukoze iz želuca u tanko crijevo
- Polisaharidi (gume, pektini)
  - Usporavaju pražnjenje želuca
- Resveratrol
  - Regulacija genske ekspresije (SOD, GLUT-4)
- Butein
  - Inhibitor aldoza reduktaze

# Testovi za procjenjivanje antioksidativnih svojstava *in vitro*

---

- Antiradikalna aktivnost
  - DPPH - stabilni radikal (ljubičasta boja)
  - Obezbojenje u prisutnosti antioksidansa
  - Promjena apsorbancije
- Redukcijska snaga
  - $\text{FeCl}_3/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$
  - Redukcija  $\text{Fe}^{3+}$  u  $\text{Fe}^{2+}$
  - Plavo obojenje u prisutnosti antioksidansa
  - Ispitivanje pri različitim koncentracijama ekstrakta
- $\beta$ -karoten-linoleatni test
  - Od linoleinske kiseline nastaje radikal koji reagira s  $\beta$ -karotenom
  - Postupno obezbojenje narančaste otopine
  - Antioksidansi inhibiraju degradaciju  $\beta$ -karotena
- Kelirajuća aktivnost
  - Sposobnost molekule/ekstrakta da kelira  $\text{Fe}^{2+}$  ione u prisutnosti ferozina

# *Pelargonium radula* L'Hérit

---



- ❑ *Pelargonium radula* (Cav.) L'Hérit (Geraniaceae)
- ❑ Polugrm visine do 150 cm
- ❑ Potječe s juga Afrike
- ❑ Ukrasna biljka
- ❑ Bogata mirisnim eteričnim uljem

# *Antidijabetični učinci P. radula*

---

- Vodeni i etanolni ekstrakti biljne vrste *P. radula*
  - Djelovanje *in vivo*
  
- Svi ekstrakti
  - hipoglikemijsko djelovanje
- Etanolni ekstrakt
  - Poboljšanje rezultata oralnog testa tolerancije glukoze
- Djelovanje je ovisilo o dozi

# Ispitivanje antioksidativne aktivnosti lista *P. radula*

---

- Suhi i svježi list
- Ekstrakti
  - Vodeni (UZV ekstrakcija, 20 °C; dekokt)
  - Etanolni (UZV ekstrakcija, 20 °C)
- Ekstrakti različito aktivni u testovima
- $\beta$ -karoten-linoleatni test
  - Aktivnost jednaka akt. BHA
- Kelirajuća i antiradikalna aktivnost
  - Djelomično povezana s količinom flavonoida, fenolnih kiselina i treslovina

# *Ipomoea batatas* (L.) Lam.

---



- *Ipomoea batatas* (L.) Lam. (Convolvulaceae)
- Potječe iz tropskih krajeva Amerike
- Uzgaja se zbog korjena
- List se rijetko konzumira

# List *I. batatas* kao antidijabetik

---

- Aktivnost kod dijabetičkih štakora neovisnih o inzulinu
  - Smanjenje koncentracije glukoze
  - Smanjenje razine inzulina i povećanje osjetljivosti na inzulin
  - Smanjenje koncentracije triglicerida, kolesterola u plazmi te LDL-kolesterola
  - Povećana koncentracija superoksid dismutase te smanjena količina malondialdehida
- *In vitro* (Caco-2 stanice)
  - Inhibicija ulaska glukoze

# Antioksidativna aktivnost *I. batatas*

---

- Vodeni i etanolni ekstrakt lista
- Etanolni ekstrakt pokazao bolje djelovanje u svim antioksidativnim testovima
- Ispitan utjecaj ekstrakata na koncentraciju intracelularnog GSH u stanicama s glukozom-induciranim oksidativnim stresom
  - Razina GSH se nije razlikovala od razine u stanicama bez oksidativnog stresa

# Antocijani

---

- Ekstrakt borovnice (*Vaccinium myrtillus*, *V. angustifolium*)
  - Inhibicija razgradnje škroba
  - Inhibicija  $\alpha$ -glikozidaze/maltaze
  - Povećanje učinkovitosti inzulina u mišićnim stanicama
  - Smanjenje toksičnosti glukoze na živčane stanice
- Glikozidi delfinidina i cijanidina
  - Povećanje sekrecije inzulina
- Smjesa antocijana
  - Stimulacija lučenja inzulina *in vivo*
  - Regulacija ekspresije gena

# *Vaccinium myrtillus* L. i *V. vitis-idaea*

---

- Etanolni ekstrakti ploda
- Antiradikalna i redukcijska aktivnost
  - Niske
- Aktivnost u  $\beta$ -karoten-linoleatnom testu
  - Vrlo visoka
  - Potpuna inhibicija razgradnje  $\beta$ -karotena

# Zaključci

---

- Tijesna povezanost oksidativnog stresa i dijabetičkih komplikacija
- Biljne vrste koje se koriste u liječenju dijabetesa
  - Djelovanje na razinu glukoze i učinkovitost inzulina
  - Djelovanje na oksidativni stres
- Mogućnost usporavanja razvoja dijabetičkih komplikacija
- Potreba za izvođenjem kliničkih studija