

# Flavonoidi i šećerna bolest

---

Janković, Iva

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2009**

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:217:587005>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEU ILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO-MATEMATI KI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

**FLAVONOIDI I ŠE ERNA BOLEST**

**FLAVONOIDS AND SUGAR DISEASE**

**SEMINARSKI RAD**

Iva Jankovi

Preddiplomski studij molekularne biologije  
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršoli

Zagreb, 2009.

## SADRŽAJ

1. DIABETES MELLITUS -----	1-2
1.1. DIABETES MELLITUS-MOLEKULARNI PRISTUP -----	2-6
2. PATOFIZIOLOGIJA -----	7-11
2.1. OKSIDATIVNI STRES -----	7-8
2.2. ATEROSKLEROZA -----	8-9
2.3. NEFROPATIJA -----	9
2.4. RETINOPATIJA -----	9-10
2.5. NEUROPATHIA -----	10
2.6. UPALE -----	10-11
3. FLAVONOIDI -----	12-16
3.1. U INAK FLAVONOIDA U LIJE ENJU ŠE ERNE BOLESTI -----	13-15
3.1.1. POZITIVNO DJELOVANJE FLAVONOIDA NA ENZIMSKE SUSTAVE -	13-15
3.1.1.1. KINAZE -----	13
3.1.1.2. FOSFOLIPAZA A2 -----	14
3.1.1.3. FOSFOLIPAZA C -----	14
3.1.1.4. ALDOZA REDUKTAZA -----	14-15
3.1.2. ANTIOKSIDACIJSKA SVOJSTVA FLAVONODIA -----	15-16
4. PRODUKTI PELA U KONTORLI DIABETES MELLITUSA ---	17-19
4.1. PROPOLIS -----	17-18
4.2. MED -----	18-19
4.3. VOSAK -----	19
5. LITERATURA -----	19-24
6. SAŽETAK -----	25
7. SUMMARY-----	26

## **1. DIABETES MELLITUS**

Diabetes mellitus (DM) je heterogeni, autoimuni metaboli ki i hormonalni poreme aj za koji je karakteristi na trajna hiperglikemija (visoka koncentracija še era u krvi), a nastaje kao rezultat nedovoljnog izlu ivanja hormona inzulina, nedovoljnog odgovora ciljnih stanica na inzulin, ili kombinacije ovih dvaju faktora. Godine 1674. Thomas Willis, profesor fiziologije na Oxfordu, je izvijestio da je pojava urina „slatkog kao med“ znak dijabetesa. U 19. stolje u je predloženo nekoliko reakcija za otkrivanje glukoze u urinu te su ovakva mjerena postala uobi ajena po laboratorijima u Europi. Bolest diabetes mellitus je dijagnosticirao 1864. Giacinto Namias. Pacijentica je bila 34-godišnja žena kod koje su bili izraženi jaki simptomi dijabetesa: jaka že (polidipsija), poliurija te umor. Budu i da su simptomi upu ivali na dijabetes, nije nik je zatražio kemijske analize i pregled kod lije nika za o i, jer se znalo da u slu aju bolesti dolazi do komplikacija s vidom (Dall'Olio i Dorizzi, 2000; Peumery, 1990). Analize (težina urina, relativna gusto a urina, metode po Mooreu, Trommeru i Fehlingu) su dokazale prisutnost glukoze u urinu, potvr uju i dijagnozu diabetes mellitusa. Dijabetes je danas najrasprostranjenija bolest na svijetu koja zahva a gotovo 25% itave populacije (Park i Min, 2005).

Uslijed nedostatka hormona inzulina, koji je esencijalan za prijenos glukoze iz krvi u miši ne stanice i ostala tkiva, dolazi do pojave dijabetesa. Inzulin izlu uju - stanice Langerhansovih oto i a u guštera i, kao odgovor na pove anu razinu glukoze u krvi.

Bez dovoljne razine inzulina, razina glukoze u krvi postaje abnormalno visoka (hiperglikemija) te na kraju može dosegnuti i grani nu vrijednost razine glukoze u bubrezima. Ako prije e tu razinu, glukoza prelazi u urin. U isto vrijeme, efektivni nedostatak glukoze kao izvora energije na stani noj razini zna i da se mora prisko iti nekim drugim oblicima izvora energije- zalihamama masti, a ponekad ak i miši nim tkivom. Zbog ovako poreme enog metabolizma glukoze javljaju se tipi ni simptomi karakteristi ni za dijabetes: pove ana proizvodnja urina, že te gubitak težine.

Postoji puno poznatih oblika dijabetesa, od kojih su naj eš i i najbolje prou eni tip 1, tip 2 te gestacijski dijabetes (tip 3). Tip 1 DM se zove još i inzulin-ovisni DM

(IDDM) ili juvenilni DM. Za ovaj tip dijabetesa je karakteristi na ili vrlo niska razina inzulina ili potpuni nedostatak -stanica Langerhansovih oto i a. Kako bi se kompenzirao ovaj nedostatak, bolesnici se lije e inzulinskim injekcijama. Faktori koji uzrokuju ovu bolest su još uvijek nedovoljno istraženi, no pretpostavlja se da veliku ulogu imaju virusi, autoimune bolesti i geneti ki faktori. Naj eš i uzrok gubitka beta stanica je autoimuno razaranje, popra ena proizvodnjom antitijela (CD4+ i CD8+ T-stanice, kao odgovor na antigene prezentirane B-stanicama, makrofagima i dendriti kim stanicama) koja su usmjerena protiv inzulina i proteina beta stanica. Bez inzulina dolazi do razvoja ketoze, dijabeti ke ketoze te dijabeti ke ketoacidoze.

Tip 2 DM, koji se zove još i inzulin-neovisni DM (NIDDM) ili adultni DM, se javlja kao posljedica poreme enog izlu ivanja inzulina i poreme enog odgovora stanica na inzulin (smanjena osjetljivost na inzulin). U po etnim fazama bolesti predominantno se javlja smanjena osjetljivost na inzulin, pra ena povišenom razinom inzulina u krvi. Hiperglikemija se u toj fazi lije i lijekovima koji pove avaju osjetljivost na inzulin ili smanjuju proizvodnju glukoze u jetri, no kako bolest napreduje, terapeuti ko nadomještanje inzulina postaje neophodno. Ovaj tip dijabetesa je usko povezan sa geneti kim faktorima i prekomjernom debljinom. Naj eš e se javlja u srednjoj i kasnoj dobi, no danas je sve više zastupljen i u mla oj populaciji, pa ak i kod djece. Promjenom životnih i prehrambenih navika, bolesnici mogu ovakvu bolest držati pod kontrolom, premda su ponekad potrebni i lijekovi koji poti u poja anu proizvodnju inzulina.

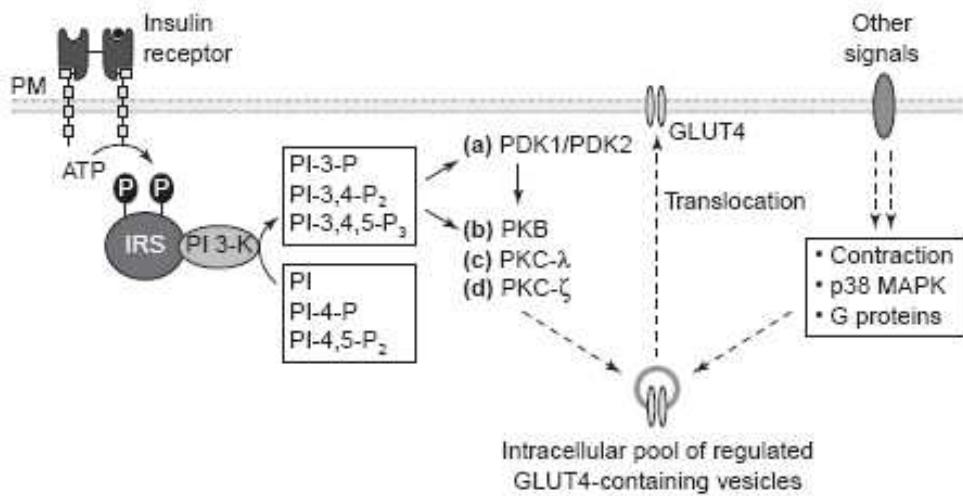
Tip 3 dijabetesa je vrlo sli an tipu 2, tako er se javlja kao posljedica kombinacije nedovoljnog izlu ivanja inzulina i nedovoljne osjetljivosti stanica na inzulin. Javlja se tijekom trudno e te se nakon poroda može ili pogoršati ili potpuno nestati. Iako može biti kratkotrajan, ovaj tip dijabetesa može narušiti zdravlje majke i fetusa, a 4% žena s ovim tipom dijabetesa razviju NIDDM u kasnijoj dobi.

## **1.1. DIABETES MELLITUS: MOLEKULARNI PRISTUP**

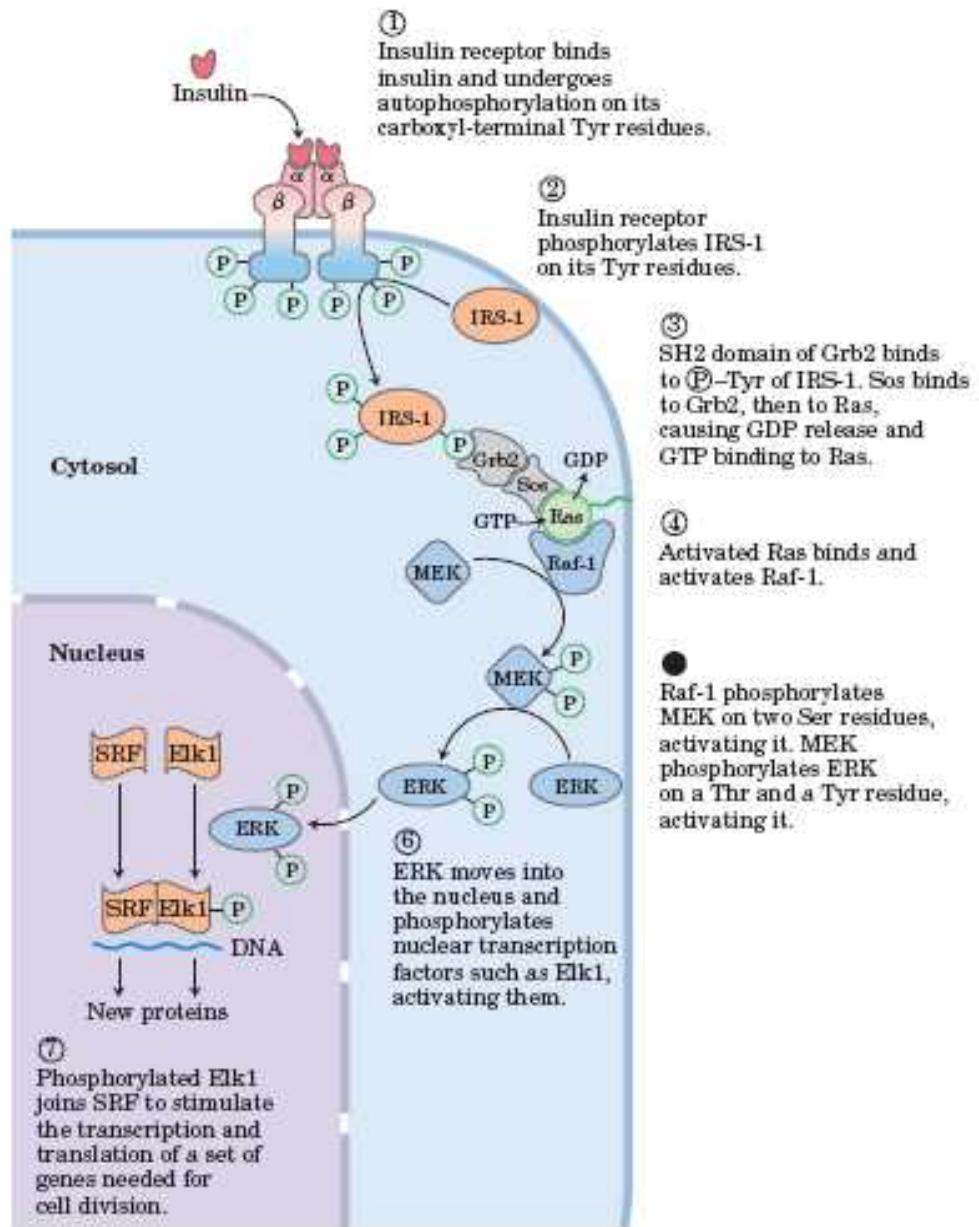
Primarna fiziološka uloga inzulina je održavanje homeostaze glukoze, koja se postiže inhibicijom glukoneogeneze i stimulacijom primanja glukoze u inzulin-senzitivna tikva- adipozna tkiva, skeletne miši e i srani miši (Cheatham, 2000). Sposobnost

inzulina da stimulira primanje glukoze po iva na kompleksnoj signalnoj kaskadi (Slika 1) koja dovodi do translokacije glukoznog transporter-a proteina 4 (GLUT4) koji se iz unutarstani nog odjeljka prebacuje na plazma membranu, što rezultira povećanjem koncentracije GLUT4 na površini stanice (10-40 puta). Djelovanje inzulina započinje na površini stanice vezanjem hormona na inzulinski receptor. Unutar nekoliko sekundi, receptor se autofosforilira na tirozinskim ograncima, čime se otvara aktivno mjesto tako da enzim može fosforilirati Tyr na ciljnim proteinima. Prvi ciljni protein koji se fosforilira je substrat-1 inzulinskog receptora (IRS-1). Ovi fosforilirani tirozinski ogranci stvaraju vezna mjesta za signalizirajuće proteine koji posjeduju SH2 domenu. Kad je jednom fosforiliran na svojim Tyr ograncima, IRS-1 postaje točka nukleacije za komplekse proteina koji nose informaciju od inzulinskog receptora do ciljnih stanica u citosolu i jezgri, preko dugog niza intermedijernih proteina. Prvo se fosforilirani tirozinski ograncak u IRS-1 veže za SH2 domenu proteina Grb2. Grb2 takođe posjeduje i drugu protein-veznu domenu, SH3, koja se veže na regije Sos proteina, koje su bogate prolinom. Vezan za Grb2, Sos protein katalizira izmjenu vezanog GDP sa GTP na proteinu Ras (iz obitelji G proteina). Kad je na njega vezan GTP, Ras aktivira protein kinazu Raf-1, prvi od tri protein kinaze (Raf-1, MEK i ERK) koje čine kaskadu u kojoj svaka kinaza aktivira sljedeću u fosforilacijom. Fosforilacijom Thr i Tyr ogranaka, protein kinaza ERK postaje aktivna te ulazi u jezgru i fosforilira protein Elk1, koji onda djeluje na promijenjenu transkripciju stotinjak inzulin-reguliranih gena. Proteini Raf-1, MEK i ERK su lanovi tri veće porodice proteina: ERK je član MAPK obitelji (engl. mitogen-activated protein kinases; mitogeni su signali koji djeluju s vanjske strane stanice, a induciraju mitozu i staničnu diobu). Ubrzo nakon otkrića MAPK, otkriveno je da je ovaj enzim aktiviran drugom protein kinazom, MAPK kinazom kinaze (MEK pripada ovoj skupini proteina), dok je MAPK kinaza kinaze aktivirana MAPK kinazom kinaze, MAPKKK (Raf-1 protein pripada ovoj porodici proteina). Ovaj signalni slijed, koji povećava inicijalni signal za nekoliko redova veličine je poznat kao MAPK kaskada (Slika 2). Grb2 nije jedini protein koji je pridružen fosforiliranim IRS-1; enzim fosfoinzitid 3-kinaza (PI-3K) se veže na IRS-1 preko SH2 domene (Slika 3). Tako aktivirana, PI-3K pretvara membranski lipid fosfatidilinzitol-4,5-bisfosfat ( $\text{PIP}_2$ ) u fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat ( $\text{PIP}_3$ ). Kad je vezana za  $\text{PIP}_3$ , protein kinaza B (PKB) je

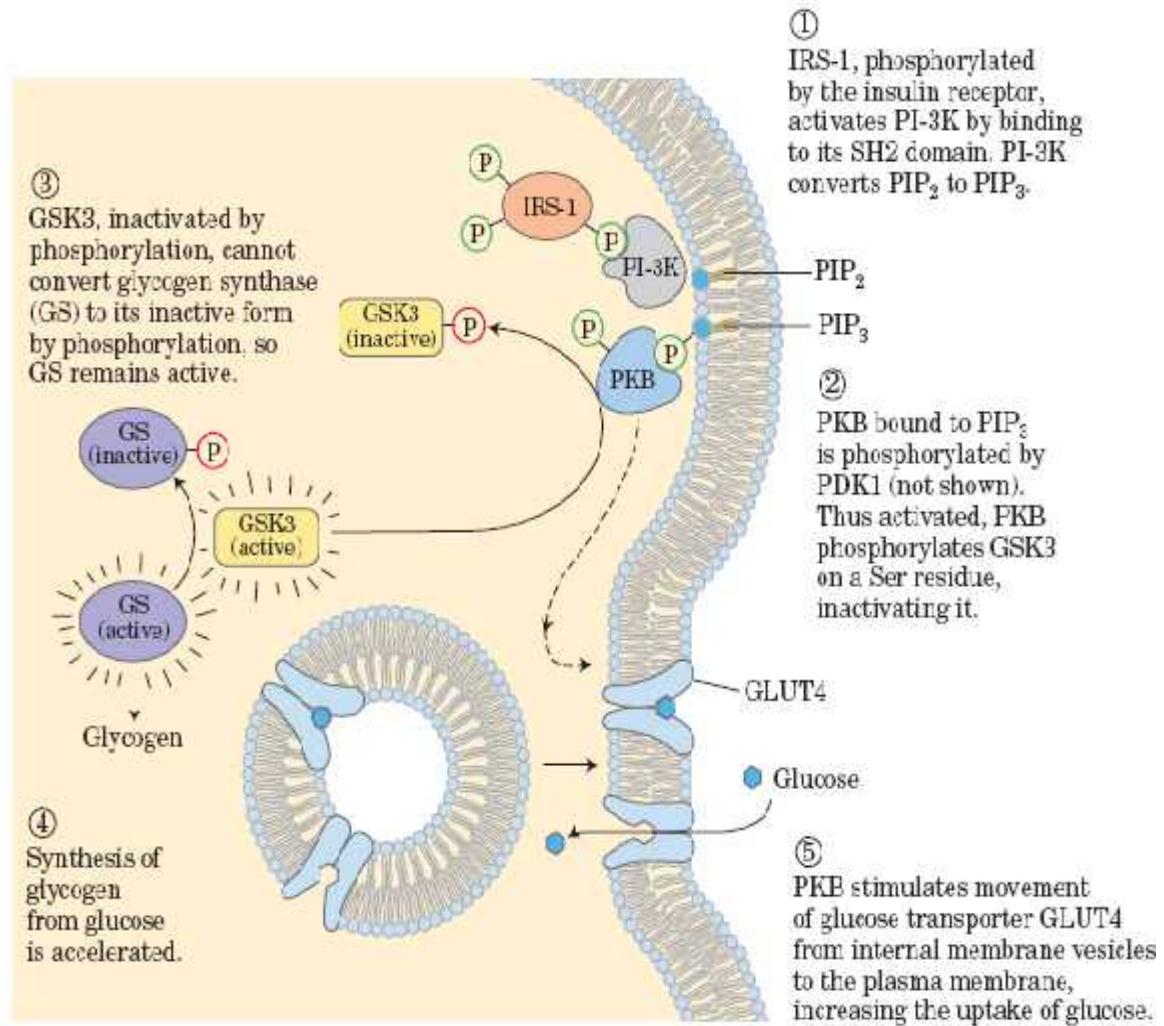
fosforilirana i aktivirana te fosforilira Ser i Thr ostanke na ciljnim proteinima, od kojih je jedan kinaza glikogen sintaze 3 (GSK3). U svojoj aktivnoj, nefosforiliranoj formi, GSK3 fosforilira glikogen sintazu te ju na taj način inaktivira i pridonosi sporijoj sintezi glikogena. Nemogunost inzulina u regulaciji ovog ključnog metaboličkog događaja može dovesti do otpornosti na inzulin i diabetes mellitus tipa 2.



Slika 1. Model signalnog puta u translacijsku vezikulu sa vezanim GLUT4. (Preuzeto iz: Cheatham, 2000).



Slika 2. Regulacija genske ekspresije inzulinom. MAPK kaskada. (Preuzeto iz: Lehninger principles of biochemistry, 4th edition).



Slika 3. Aktivacija glikogen sintaze inzulinom. (Preuzeto iz: Lehninger principles of biochemistry, 4th edition).

## **2. PATOFIZIOLOGIJA**

### **2.1. OKSIDATIVNI STRES**

Regulirana proizvodnja slobodnih radikala u višim organizmima i održavanje „redoks homeostaze“ su esencijalni za zdravlje organizma. Međutim, za vrijeme metaboličkih procesa, mali udio slobodnih radikala (2-3%) može pobjeći od zaštite antioksidativnih mehanizama. Biološki sustavi tijekom evolucije razvili su enzimatske i neenzimatske antioksidativne mehanizme za zaštitu staničnih komponenti od oksidativnih oštećenja. Neuravnoteženost između stvaranja i neutralizacije reaktivnih oblika kisika, ROS ( $O_2^{•-}$ , OH,  $H_2O_2$ ,  $^1O_2$ , HOCl) pomoći u antioksidativnih mehanizama se naziva oksidacijski stres. ROS mogu modificirati stanične proteine, lipide i DNA, što rezultira promijenjenom funkcijom ciljnih stanica. Uloga oksidacijskog stresa u tipu 1 i tipu 2 DM se danas intenzivno istražuje. U tipu 1 DM, makrofagi proizvode ROS koji pridonose toksičnosti te dovode do nekroze i apoptoze stanica koje proizvode inzulin. Smatra se da je povišena razina slobodnih kisikovih radikala u dijabetesu povezana s povišenom koncentracijom glukoze u krvi, koja autooksidacijom stvara ROS. Izlučivanje inzulina je također usko povezano s peroksidima nastalim djelovanjem lipoksigenaže (Walsh, 1984). Niske razine lipoksigenažnih peroksida stimuliraju izlučivanje inzulina, no kad koncentracija endogenih peroksida poraste, može započeti nekontroliranu lipidnu peroksidaciju, koja dovodi do oštećenja beta stanica Langerhansovih otočića. Lipidna peroksidacija ima utjecaj na stanične membrane: dovodi do povređivanja membranske fluidnosti te mijenja aktivnost membranskih proteina i receptora. Proizvodi reakcija lipidne peroksidacije, lipidni radikali i lipidni peroksići, uzrokuju oštećenja stanice te su povezani s nastankom ateroskleroze i oštećenjima mozga, bubrega, očiju, bolesti srca i krvožilnoga sustava te drugih tkiva.

Tip 1 DM nastaje zbog oštećenja beta stanica koje proizvode inzulin, no međutim, još uvek se ne zna točni stanični mehanizam kojim dolazi do ovakvih oštećenja. Ipak, pretpostavlja se da su u mehanizmu uključeni lokalno nastali reaktivni oblici kisika te dušikov oksid (NO), koji nastaje nakon aktivacije citokinima. NO, kao i NO-sintaza imaju važnu ulogu u DM te su povezani s mnogim fiziološkim i patološkim promjenama

u organizmu. NO proširuje krvne žile i smanjuje krvni tlak, no usprkos tome, prevelike koncentracije NO su patogene. Studije su pokazale da NO uzrokuje mitohondrijsku disfunkciju te ošte enja kromosomske DNA, što na kraju rezultira nemogu noš u izlu ivanja inzulina. Kod tipa 2 DM, hiperglikemija dovodi do prekomjerne proizvodnje reaktivnih oblika kisika, koji uzrokuju stani na ošte enja preko nespecifi nih modifikacija i ošte enja proteina, fosfolipida i nukleinskih kiselina.

## 2.2. ATEROSKLOEROZA

Ateroskleroza je bolest velikih i srednje velikih areterija, pri kojoj se na unutrašnjoj površini aretrijske stijenke odlažu masne naslage (ateromatozne plo e). Poreme aji metabolizma pojedinih lipoproteinskih estica zbog pretjerane sinteze ili onemogu ene razgradnje uzrokuju nakupljanje odre enih vrsta estica u krvi. To se naziva hiperlipoproteinemija. Proliferacija glatkih miši nih stanica je glavni proces u razvoju ateroskleroze. Akumulacija glatkih miši nih stanica u intimi je posljedica njihove proliferacije i usmjerene migracije. Dokazano je da je progresija ateroskleroti kih lezija ubrzana kod dijabetesa, premda molekularni mehanizam nije do kraja razjašnjen. Osim glatkih miši nih stanica, u razvoju ateroskleroze sudjeluje i LDL (engl. low density lipoprotein). Kolesteroljske naslage i stani na proliferacija mogu biti toliko veliki da plo a koja strši u lumen potpuno za epi krvnu žilu ili znatno smanji krvni protok. Skleroti ne arterije postanu slabije rastegljive, a zbog degeneriranih podru ja u njihovoj stijenci lako pucaju.

Najvažniji imbenik u nastanku ateroskleroze je velika koncentracija kolesterola u krvnoj plazmi u obliku lipoproteina male gusto e (LDL). U jetri se sintetiziraju tiracilgliceroli koji se pakiraju sa apolipoproteinima u obliku VLDL (engl. very low density lipoproteins), koji se transportiraju krvlju do adipoznih tkiva. Manjak inzulina pove ava u inkovitost lipaze ovisne o hormonu i osloba anje masnih kiselina iz masnog tkiva. Neenzimatska glikacija LDL, prirodna kemijska modifikacija liznskih ogranača apolipoproteina B (apo-B), ima utjecaj na pove ani rizik od ateroskleroze u pacijenata koji boluju od DM, jer se tako glicirani LDL veže na receptore na membranama endotelnih stanica i monocita, aktivira ih i poti e njihovu proliferaciju u intimu. Smatra

se da je glikacija proteina po etni doga aj vaskularnih komplikacija kod dijabetesa. Tijekom procesa proliferacije se uklju uje kaskada MAP kinaza.

### **2.3. NEFROPATIJA**

Zbog smanjene proizvodnje inzulina smanjuje se iskorištavanje glukoze, pa njezina koncentracija u plazmi može dosegnuti i do 17-66 mmol/L. Zbog tako visoke koncentracije glukoze u krvi u bubrežne se kanali e filtrira više glukoze nego što se može reapsorbirati, stoga se ona preljeva u mokra u (pojava povišene koncentracije glukoze u urinu se naziva glukozurija) i uzrokuje poliuriju (poja anu diurezu). Dijabetes je poreme aj koji je najviše povezan sa nastankom ESRD (engl. end stage renal disease) u SAD-u, Europi, Južnoj Americi, Japanu, Indiji i Africi. Dijabeti ka nefropatija je glavni poreme aj koji se javlja uslijed DM, a rezultira visokom stopom smrtnosti (Park i Min, 2005). Do nefropatije dolazi zbog poreme aja stanica proksimalnih tubula (Park i Min, 2005; Park i sur., 2001; 2002). Nefropatija izazvana dijabetesom zapo inje mikroalbuminurijom, prelazi u azotemiju te kulminira ESRD-om.

### **2.4. RETINOPATIJA**

Dijabeti ka retinopatija posljedica je djelovanja pove ana razine še era u krvi na krvne žile oka. Budu i da je o na le a tkivo koje ne ovisi o inzulinu, pove ana koncentracija glukoze dovodi do aktivacije brojnih metaboli kih puteva za razgradnju glukoze. Jedan od najbolje prou enih puteva je sorbitolski put. Djelovanjem enzima aldozne reduktaze glukoza se pretvara u sorbitol te dolazi do njegovog unutarstani nog nagomilavanja i poveanja unutarstani ne osmolalnosti. Posljedica je ulazak vode u stanicu i stani no bubrenje koje remeti njezinu funkciju i uzrokuje ošte enje.

Najraniji stadij te bolesti poznat je pod nazivom neproliferativna diabeti ka retinopatija. U toj fazi, arterije mrežnice postaju oslabljene i po inju propuštati plazmu i krvne stanice, zbog ega nastaju sitna, to kasta krvarenja. U makuli (žutoj pjegi) može se pojaviti zadebljanje (edem) što dovodi do smanjenja vidne oštine.

Teži stupanj bolesti naziva se proliferativna dijabeti ka retinopatija. Zbog smanjene opskrbe mrežnice kisikom i posljedi ne ishemije, stvaraju se nove krvne žile (organizam na taj način želi povećati dopremu krvi i kisika u ugroženo područje). No, nove krvne žile lošije su kvalitetu i lako pučaju te može doći do krvarenja u staklovinu (unutrašnjost oka) zbog čega osoba može vidjeti "lebdeće mutnine" i mrlje pred zahvatom enim okom, a vid može biti i znatno smanjen. U zadnjem stadiju bolesti, daljnji rast abnormalnih krvnih žila i stvaranje vezivnih ožiljaka unutar oka uzrokuju ozbiljne komplikacije kao što su odljepljenje mrežnice i glaukom (oštete enje vidnog živca zbog povišenog očnog tlaka) s posljedičnim potpunim gubitkom vida.

## 2.5. NEUROPATHIA

Nastanak slobodnih kisikovih radikala, kao posljedica hiperglikemije, ima glavnu ulogu u patogenezi dijabeti ke neuropatije (Celik i Erdogan, 2008; Brownlee, 2001). Ovisno o tome koji su živci zahvaćeni, pacijenti koji boluju od dijabeti ke neuropatije osjećaju simptome kao što su ukočnost, trnci ili bol u stopalima, nogama, rukama i šakama, znojenje, dijareja ili konstipacija, vrtoglavice i slabost. Mnogi patogeni faktori koji uzrokuju dijabeti ke neuropatiju su međusobno povezani. Hiperglikemija potiče promjene u poliolnom putu te uzrokuje akumulaciju osmolita (sorbitol, taurin, glicerofosforil kolin, visoka razina aldoza reduktaze) koji uzrokuju smanjenu aktivnost  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  adenozintrifosfataze. Posljedično, dolazi do zadržavanja natrija, stanje nih edema i lize stanice (Kannan, 2000; King i Brownlee, 1997). Lokalna ishemija potiče stanjivanje bazalnih membrana, proliferaciju endotelnih stanica, anomalije u kontraktilnosti krvnih žila, hipoksiju i okluziju. Redoks status stanice je smanjen, dok je povećana razina reaktivnih oblika kisika. Proizvodi pojave glikacije potiču u autooksidaciju glukoze, promjene endotela, promjene makrofaga i smanjivanje NO.

## 2.6. UPALE

Prepostavlja se da je diabetes mellitus tipa 2 povezan s bolestima imunološkog sustava (Devaraj i sur., 2005; Pickup, 2001; Jialal i sur., 2002). Dokazi za pojave upale

u jedinki oboljelih od dijabetesa uklju uju povišenu razinu prototipskog upalnog biljega C-reaktivnog proteina, kao i proučalnih citokina TNF i interleukina 6 (IL-6) (Devaraj i sur., 2005; Jialal i sur., 2002). Od svih proučalnih citokina, IL-6 ima glavnu ulogu u razvoju dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti (Devaraj i sur., 2005; Dandona i sur., 2004; Jain i sur., 2003). Štoviše, dokazano je da u ateroskleroti nim lezijama dolazi do iznimnog pove anja razine IL-6 mRNA i proteina (Devaraj i sur., 2005; Sukovich i sur., 1998). IL-6 je glavni induktor odgovora u ranoj fazi (C-reaktivnog proteina i amiloida A) te poti e otpornost na inzulin (Devaraj i sur., 2005; Pickup, 2001). Isto tako, zamije ena je povišena razina IL-6 u pacijenata oboljelih od DM tipa 1. U molekularnom mehanizmu kojim se poja ane otpušta IL-6 iz monocita u stanju hiperglikemije posreduju PKC preko p38MAPK i NF- B, što rezultira povišenom razinom mRNA i proteina IL-6. Ranije je pokazano da je otpuštanje IL-6 (potaknuto superoksidima) iz monocita u stanju povišene razine glukoze posredovano proteinom PKC-. Stoga je Devaraj dokazao da inhibitori ROS ne uspijevaju potaknuti osloba anje IL-6 iz monocita u stanju povišene razine glukoze.

### 3. FLAVONOIDI

Postoji više od 4000 strukturno jedinstvenih flavonoida otkrivenih u biljkama (Middleton i sur., 2000; Harborne i sur., 1975; Harborne, 1986). Primarno se prepoznaju u jesen kao razliite nijasne žute, naranaste i crvene boje cvjetova (Middleton i sur., 2000; Timberlake i Henry, 1986; Brouillard i Cheminant, 1988). Najčešće su zastupljeni u voću, povrću, orašastim plodovima, sjemenkama, travama, za inima, stabljikama, cvjetovima, kao i uaju i crvenom vinu. Vrlo su zastupljeni i u citrusima (Middleton i sur., 2000; Kefford i Chandler, 1970), i drugim izvorima hrane koje svakodnevno konzumiramo. Flavonoidi su molekule malih molekularnih masa, a po kemijskom sastavu su fenilbenzo-pironi, s karakteristичnom strukturoom od tri prstena (slika 4). Obzirom na supstituente, dijele se na nekoliko skupina: 1) flavanoli, 2) antocijanidini te 3) flavoni, flavanoni i halkoni.

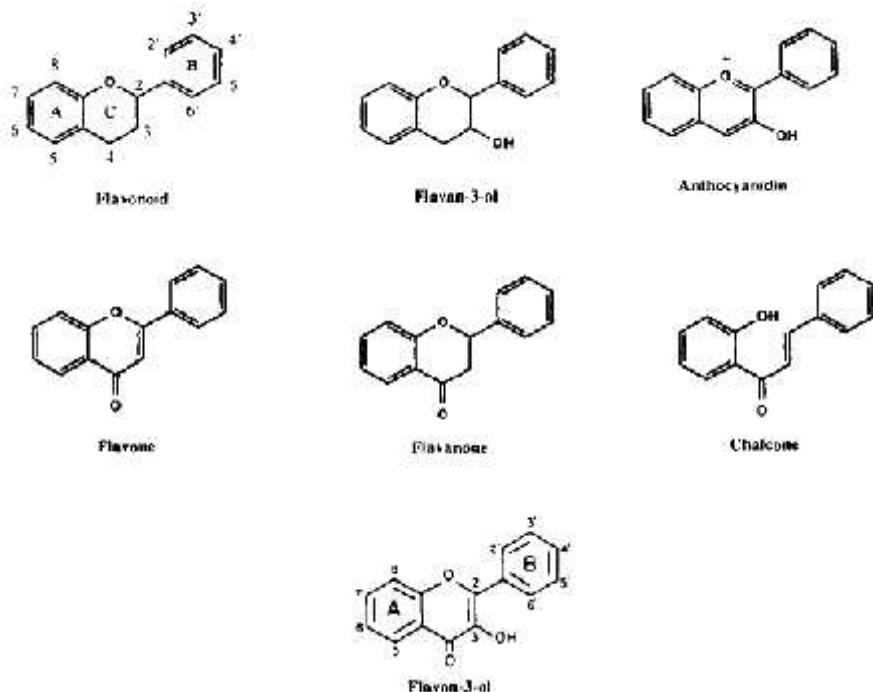
Tablica 1. Najčešće skupine flavonoida i supstituenti na C-atomima

Class	Flavonoids	Substituents					
		3	5	7	3'	4	5'
Flavan-3-ols	(+)-Catechin	OH	OH	OH	OH	OH	H
Anthocyanidins	Cyanidin	OH	OH	OH	OH	OH	H
Flavones	Pelargonidin	OH	OH	OH	OH	H	H
	Apigenin	H	OH	OH	H	OH	H
	Thiosin	H	OII	Ora	OII	Ora	H
	Luteolin	H	OII	OII	OII	OII	H
Flavanones	Naringenin	H	OH	OH	H	OH	H
	Naringin	H	OH	Ora	H	OH	H
	Hesperetin	H	OH	OH	OH	Ora	H
	Hesperedin	H	OII	Ora	OII	Ora	H
Chalcones	Phloretin	OII (2) <sup>a</sup>	OII (4)	OII (6)	H	H	OII (6')
	Phloridzin	Ogl (2)	H (4)	OH (6)	H	H	OH (6')
Flavon-3-ols	Quercetin	OH	OH	OH	H	OH	H
	Kaempferol	OH	OH	OH	H	OH	H
	Myricetin	OH	OH	OH	OH	OH	OH
	Fisetin	OII	H	OII	OII	OII	H
	Morin <sup>b</sup>	OH	OH	OH	H	OH	H

TA. TUTINISC.

<sup>a</sup> Number in parentheses denotes additional similar substituent at the position indicated by the number.

<sup>b</sup> Morin has one more OII group at position 2'.



stanica, stani noj pokretljivosti i njihovom obliku. Akiyama i suradnici (1987) su dokazali da genistein inhibira PTK.

### 3.1.1.2. FOSFOLIPAZA A<sub>2</sub>

Fofsoliapaza A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) je enzim uklju en u brojne aktivacijske stani ne procese, katalizira hidrolizu fosfolipida koji su esterificirani na drugom C-atomu glicerolske oksnice. Arahidonska kiselina je obi no esterificirana na ovoj poziciji te aktivnost PLA<sub>2</sub> otpušta arahidonsku kiselinu kako bi se mogla uklju iti u puteve djelovanja ciklooksigenaze (CO) i lipooksigenaze (LO). PLA<sub>2</sub> je vjerojatno važan unutar- i izvanstani ni posrednik u uplanim procesima (Middleton i sur., 2000; Pruzanski i Vadas, 1991). Lee i suradnici (1982) su dokazali da je kvercetin inhibitor PLA<sub>2</sub> u ljudskim leukocitima.

### 3.1.1.3. FOSFOLIPAZA C

Premda nije direktno odre en utjecaj flavonoida na aktivonst PLC, poznato je da je za aktivaciju PLC- potrebna fosforilacija pomo u PTK. Posljedi no, inhibicijom PTK flavonoidima, inhibira se i aktivacija PLC, a time i nastanak inozitol 3-fosfata (IP<sub>3</sub>) i diacilglicerola (DAG). Ranije istraživanje Cockcrofta (1982) inidirektno je pokazalo inhibiciju PLC kvercetinom, no mehanizam još uvijek nije poznat.

### 3.1.1.4. ALDOZA-REDUKTAZA

Enzim aldoza reduktaza je uklju en u patogenezu katarakte kod jedinki oboljelih od dijabetesa. Ovaj enzim katalizira redukciju glukoze i galaktoze do njihovih poliolnih oblika (sorbitol), uz oksidaciju NADPH do NADP<sup>+</sup>. Unutarstani na akumulacija sorbitola doprinosi kroni nim poreme ajima dijabetesa, kao što su periferna neuropatija, retinopatija i katarakt (Koukoulitsa i sur., 2005; Kinoshita i Nishimura, 1988). Iwu i suradnici (1989) su pokazali da bioflavonoidi imaju inhibiraju u aktivnost na ovaj

enzim. Koukoulitsa i suradnici (2006) su istražili djelovanje pet različitih bioflavonoida izoliranih iz biljke *Origanum vulgare* L. ssp. *hirtum* na aktivnost alodaza reduktaze: kafeinske kiseline, ružmarinske kiseline, litospermi ke kiseline, 12-hidroksijasmonska kiselina 12-O- -glukopiranozida i *p*-menth-3-ene-1,2-diol 1-O- -glukopiranozida. Svaki od ovih spojeva je uzrokovao značajnu inhibiciju aldoza reduktaze, dok se kao najjači inhibitor pokazala litospermska kiselina.

### 3.1.2. ANTIOKSIDACIJSKA SVOJSTVA FLAVONOIDA

Obrana od ROS pomoći u antioksidacijskog sustava (enzimskog i neenzimskog) je bitna za preživljavanje organizma. Enzimski dio antioksidacijskog sustava uključuje aktivnost enzima superoksid-dismutaze, katalaze i glutation-peroksidaze. Neenzimski antioksidansi su manje specifični, no takođe sudjeluju u skupljanju slobodnih radikala. Dijele se na antioksidanse topljive u vodi (askorbinska kiselina i urati) te antioksidanse topljive u lipofilnim otopinama (ubikvinoli, retinoidi, karotenoidi i tokoferoli). Rice-Evans i Miller (1999) dokazali su da kvercetin, mirecitin, kampferol i katehin djeluju u inkovito u sakupljanju slobodnih radikala. *In vivo* istraživanja pokazala su da katehini zelenog ajca djeluju na ukupno povećanje aktivnosti antioksidacijskog sustava plazme (Crespy i Williamson, 2004; Yokozawa i sur., 2002; Skrzydlewski i sur., 2002). Fu-Liang i suradnici (2006) su proučavali utjecaj puerarina na aktivnost antioksidacijskog sustava. Puerarin je flavonoid izoliran iz kineske biljke *Pueraria lobata*, a pokazalo se da ima zaštitnu ulogu protiv H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induciranog stresa u stanicama guštera e. Poznata je i zaštitna uloga reservatrola (fitoaleksina koji je dosta zastupljen u grožđu i crvenom vinu) u stanju oksidativnog stresa. Prehrana bogata voćem i povrćem je povezana sa smanjenim rizikom od bolesti koronarnih arterija, reumatoidnog artiritisa i karcinoma, zbog zaštitnog antioksidativnog djelovanja vitamina C, E i β-karotena (Prior, 2003). Antocijani i antocijanidini imaju antioksidativna svojstva (Prior, 2003; Wang i sur., 1997). Najzastupljeniji antocijanidin je cijanidin, pronađen u više od 90% vrsta voća (Prior, 2003; Macheix i sur., 1990). Koncentracija antocijanina (mg/100 g svježe mase) varira od 0,25 kod krušaka do 500 u borovnicama (Prior, 2003; Macheix i sur., 1990), dok je

antocijaninima (>20 mg/100 g svježe tvari) najbogatije jako obojeno (tamno-ljubi asto i crno) bobi asto vo e.

Flavonoidi imaju zaštitnu ulogu u bolestima koronarnih arterija, djeluju i na nekoliko procesa: smanjuju oksidaciju LDL, povećavaju razinu HDL te smanjuju kardiovaskularne upale. Dokazano je da flavonoidi iz zelenog aja imaju aktivnosti slične inzulinu (Tsung i Cheng, 2005, cit. Anderson i Polanski, 2002). Ojewole (2006) je proučio pozitivno u inak sastojaka iz kore drveta *Harpephyllum caffrum*, koje se tradicionalno koristi u narodnoj medicini u Africi. HCE (engl. *Harpephyllum caffrum* extract) pokazuje pozitivni učinak u liječenju dijabetesa (ima hipoglikemijska svojstva) te snizuje krvni tlak (tj. djeluje antihipertenzivno). Budući da je primijeđeno da ekstrakt smanjuje ili zaustavlja u inak noradrenalina, moglo bi se pretpostaviti da mehanizam djelovanja, makar djelomično, ide preko adrenergičnog puta. Međutim, detaljnija istraživanja su svakako potrebna. Poznato je da *H. caffrum* posjeduje mnoštvo polifenolnih spojeva, kampferol i druge flavonoide, stoga nije nerazumno pretpostaviti da su neki od ovih polifenolnih spojeva i flavonoida odgovorni za primjeđena hipoglikemijska i hipotenzivna svojstva ekstrakta (Ojewole, 2006).

## **4. PROIZVODI PELA U KONTROLI DM**

### **4.1. PROPOLIS**

Propolis je ljepljivi smolasti materijal koji pere (*Apis mellifera L.*) sakupljaju iz različitih biljaka te ga miješaju sa voskom i drugim sekretima. Po svojem kemijskom sastavu, propolis je uglavnom sa injen od flavonoida, aromatskih kiselina i estera, aldehyda i ketona, masnih kiselina i estera, terpena, steroida, ugljikovodika, alkohola, hidroksibenzena i drugih spojeva (Fuliang i sur., 2004; Marcucci i sur., 2001; Marcucci, 1995). Propolis se i u prošlosti koristio u narodnoj medicini zbog osobitih bioloških i farmakoloških svojstava: protuupalnih (Okutan i sur., 2004; Michaluart i sur., 1999), antioksidacijskih (Okutan i sur., 2004; Rao i sur., 1992; Sud'ina i sur., 1993), antikarcinogenih (Okutan i sur., 2004; Chen i sur., 2001), antivirálnih (Okutan i sur., 2004; Fesen i sur., 1994) i imunoprijenosnih (Okutan i sur., 2004; Park i Khang, 1999). Nedavna istraživanja pokazuju da propolis ima antidiabetička svojstva te da može biti bitan faktor u kontroli razine glukoze u krvi. Dokazano je da su najvažniji farmakološki sastojci propolisa flavonoidi, premda rezultati ukazuju i na postojanje nekih drugih supstanci koje su topljive u vodi, jer je poznato da postoje različiti protuupalni mehanizmi ovisno o tome je li uzorak propolisa dobiven ekstrakcijom s etanolom ili vodom (Fuliang i sur., 2004; Hu i sur., 2003).

Jedan od glavnih sastojaka propolisa je CAPE (engl. caffeyic acid phenethyl ester), spoj sličan flavonoidima. Kako bi istražili antioksidacijska svojstva propolisa, Okutan i suradnici (2004) pratili su u inak CAPE na antioksidativni status srčanog tkiva u štakora sa STZ-induciranim DM. Mjerili su razinu malondialdehida (MDA)-završnog proizvoda u reakcijama lipidne peroksidacije, aktivnost superoksid-dismutaze (SOD), katalaze (CAT) i glutation-perkositaze (GSH-Px). Smanjena razina MDA u štakora obrađenih s CAPE u odnosu na kontrolnu skupinu ukazuje na to da je CAPE glavni faktor u zaštiti srčanog tkiva od oksidacijskog stresa izazvanim dijabetesom. Pojava ana aktivnost CAT (aktivna u uvjetima povišene koncentracije vodikovog peroksida) i SOD (štiti stanice od toksičnih u inaka superoksidnih radikalaca) ukazuje na visoku razinu oksidativnog stresa u srčanom tkivu štakora sa DM. Međutim, u štakora koji su obrađeni

s CAPE je aktivnost CAT i SOD smanjena, što upu uje na zaklju ak da CAPE veže na sebe slobodne kisikove radikale i sprije ava oksidativni stres u sr anom tkivu. Drugo istraživanje je pokazalo da CAPE uzrokuje vidljivo smanjenje aktivnosti GSH-Px i povišenje razine GSH u mozgu štakora sa STZ-induciranim DM (Celik i Erdogan, 2008). Istraživanje Fuliang i suradnika (2004) pokazalo je da propolis ne samo da poja ava aktivnost i ubrzava regeneraciju i popravak stanica guštera e i ostalih tkiva, nego da ima i terapeutска svojstva u lije enju dijabetesa, jer privremeno može smanjiti razinu glukoze u krvi. Isto tako, propolis mijenja razinu lipida u krvi, smanjuje ukupnu razinu kolesterola u krvi, smanjuje viskoznost krvi te na taj na in usporava aterosklerozu i poboljšava cirkulaciju (Fuliang i sur., 2004; Stefano i Francesco, 2002; Burdock, 1998; Lin i sur., 1999, Frang i sur., 2000; Karsten, 2001). Na kraju, propolis zna ajno smanjuje razinu NO i NOS, što upu uje na to da smanjuje aktivnost NOS (a na taj na in i razinu NO) i tako štiti endotelne stanice krvnih žila.

#### **4.2.MED**

Med se koristi u lije enju bolesti respiratornog, urinarnog i gastrointestinalnog sustava, kožnih ireva, rana, ekcema, psorijaze i peruti (Oršoli i Baši , 2008; Al-Waili i sur., 1999; Molan, 1999; Zaghloul i sur., 2001). Reducira upale, edeme, lu enje, ubrzava ozdravljenje, stimulira regeneraciju tkiva, ubrzava zacjeljenje rana i poti e epithelializaciju (Oršoli i Baši , 2008; Bergman i sur., 1993; Oryan i Zaker, 1998). Med poti e i proliferaciju B i T limfocita i stimulira monocite na otpuštanje citokina, koji aktiviraju imunološki odgovor.

Kemijski sastav meda je vrlo složen. Sastozi se od še era i mnogih drugih potencijalno aktivnih spojeva. Na vodu otpada 18-20% sastava meda, koji se sastozi od glukoze, fruktoze, vitamina A, B-kompleksa, C, D, E, K i -karotena, kao i minerala, antioksidanasa, aminokiselina i enzima. Neobra eni med ima najve e medicinske i nutritivne vrijednosti. Minerali uklju uju kalcij, bakar, željezo, magnezij, mangan, fosfor, kalij, natrij i cink. Unos meda prehranom djeluje na metabolizam glukoze kako kod zdravih osoba, tako i kod bolesnika oboljelih od dijabetesa. Kod zdravih osoba, unosom saharoze u organizam se postižu puno ve e razine še era u krvi, nego li unosom meda

(Oršoli i Bašić, (2008); Samanta i sur., 1985). Istraživanje koje su proveli Waili i suradnici (1999) je pokazalo da inhalacijom meda u koncentraciji od 60% kod zdravih jedinki dolazi do smanjenja razine glukoze u krvi, porasta razine inzulina i C-peptida u plazmi te blagog porasta PEFR (engl. peaked expiratory flow rate). Kod osoba oboljelih od dijabetesa je inhalacija meda uzrokovala značajno smanjenje razine glukoze u krvi. Kod pacijenata koji boluju od hipertenzije, inhalacija meda je uzrokovala smanjenje sistoli kog i dijastoli kog tlaka.

Med sadrži mnoge sastojke, uključujući i glukozu i fruktozu. Mehanizam kojim djeluje na razinu glukoze u krvi, krvni tlak i PEFR nije do kraja razjašnjen, no zna se da male količine fruktoze djeluju na povećanje primanja glukoze u jetri, i pohrane glikogena, kao i da smanjuju glikemiju i razinu inzulina.

Shamala i suradnici (2000) pokazali su da med potiče rast bakterija koje iskorištavaju mlijeko kiselinu u crijevnoj mikrofloriji (*Lactobacilli* i *Bifidobacteria*). Pretpostavlja se da je mehanizam probiotika kog djelovanja određen kompeticijom za adhezijske receptore na crijevnom epitelu, kompeticijom za nutrijente, stvaranjem antibakterijskih supstanci i stimulacijom imunološkog sustava. Prema Bazzaru i suradnicima (1983), kulture iz jogurta imaju hipokolesterolemiju u inicijalnoj fazи. Poznato je da crijevna mikroflora razgrađuje žučne kiseline. Kolesterol je prekursor žučnih kiselina, koje su esencijalne za metabolizam masti. Kad uslijed ekskrecije opadne razina kiselina, veća količina kolesterola može biti usmjerena u proizvodnju žučnih kiselina. Zahvaljujući crijevnoj mikrofloriji, javlja se smanjena razina kolesterola, što može rezultirati smanjenjem bolesti srca i krvožilnog sustava te jetrenih tegoba.

#### **4.3.VOSAK**

Polikosanol je voštani C<sub>20</sub>-C<sub>34</sub> alkohol koji se prirodno nalazi u pelenama vosku, riži, zelenom povrću, pšenici, palmi *Serenoa repens* i šećernoj trske. Nedavno su kubanski znanstvenici otkrili da 5-20 mg polikosanola dnevno može znatno utjecati na razinu lipida u serumu. Polikosanol smanjuje ukupni kolesterol (engl. total cholesterol; TC) i LDL te povećava HDL (engl. high density cholesterol), tako što inhibira sintezu i potiče degradaciju LDL.

## **5. LITERATURA**

Park, S.H., Min, T.S. (2006): Caffeic acid phenethyl ester ameliorates changes in IGFs secretion and gene expression in streptozotocin-induced diabetic rats. Life sciences 78: 1741-1747.

Okutan, H., Ozcelik, N., Ramazan Yilmaz, H., Efkan, U. (2005): Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. Clinical Biochemistry 38: 191-196.

Celik, S., Erdogan, S. (2008): Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects brain against oxidative stress and inflammation induced by diabetes in rats. Mol Cell Biochem 312: 39-46.

Fuliang, H.U., Hepburn, H.R., Hongzhuan, X., Chen, M., Daya, S., Radloff, S.E. (2005): Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. Pharmacological research 51: 147-152.

Al-Waili, N. (2003): Intrapulmonary administration of natural honey solution, hyperosmolar dextrose or hypoosmolar distill water to normal individuals and to patients with type-2 diabetes mellitus or hypertension: their effects on blood glucose level, plasma insulin and C-peptide, blood pressure and peaked expiratory flow rate. Eur J Med Res 8 (7): 295-303.

Samanta, A., Burden, A.C., Jones, G.R. (1985): Plasma glucose responses to glucose, sucrose, and honey in patients with diabetes mellitus: an analysis of glycaemic and peak incremental indices. Diabetic Medicine 2 (5): 371-373.

Middleton, E., Kandaswami, Theoharides, T.C. (2000): The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease and Cancer. Pharmacological Reviews 52: 673-751.

Cao, G., Sofic, E., Prior, R.L. (1997): Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids:structure-activity relationships. Free Radical Biology&Medicine 22 (5): 749-760.

Cheatham, B. (2000): GLUT4 and Company: SNAREing Roles in Insulin-regulated Glucose Uptake. TEM 11 (9): 356-361.

Tsuda, T., Ueno, Y., Yoshikawa, T., Kojo, H., Osawa, T. (2006): Microarray profiling of gene expression in human adipocytes in response to anthocyanins. Biochemical Pharmacology 71: 1184-1197.

Rizvi, S.I., Zaid, M.A. (2005): Impairment of sodium pump and Na/H exchanger in erythrocytes from non-insulin dependent diabetes mellitus patients: effect of tea catechins. Clinica Chimica Acta 354: 59-67.

Zaveri, N.T. (2006): Green tea and its poliphenolic catechins: medicinal uses in cancer and noncancer applications. Life Sciences 78: 2073-2080.

Fu-Liang, X., Wiao-Hui, S., Lu, G., Xiang-Liang, Y., Hui-Bi, X. (2006): Puerarin protects rat pancreatic islets from damage by hydrogen peroxide. European Journal of Pharmacology 529: 1-7.

Ara, C., Kirimlioglu, H., Karabulut, A.B., Coban, S., Ay, S., Harputluoglu, M., Kirimlioglu, V., Yilmaz, S. (2005): Protective Effect of Resveratrol Against Oxidative Stress in Cholestasis. Journal of Surgical Research 127: 112-117.

Cheng, O.C. (2006): All teas are not created equal: The Chinese green tea and cardiovascular health. International Journal of Cardiology 128: 301-308.

McLennan, S.V., Bonner, J., Milne, S., Lo, L., Charlton, A., Kurup, S., Jia, J., Yue, D.K., Twigg, S.M. (2008): The anti-inflammatory agent Propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. *Wound Repair Regeneration* 16: 706-713.

Dall'Olio, G., Dorizzi, D.M. (2000): Diagnosis of diabetes mellitus at the hospital of Venice in 1863. *Clinica Chimica Acta* 297: 17-27.

Peumery, J.J. (1990): *Storia illustrata del diabetes*. Milan: Editiemme.

Brownlee, M. (2001): Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414: 813–820.

Roghania, M., Baluchnejadmojaradb, T., Vaez-Mahdavia, M.R., Roghani-Dehkordi, F. (2005): Mechanisms underlying quercetin-induced vasorelaxation in aorta of subchronic diabetic rats: an in vitro study. *Vascular Pharmacology* 42: 31-35.

Prior, R.L. (2003): Fruits and vegetables in prevention of cellular oxidative damage. *The American Journal of Clinical Nutrition* 78: 570-578.

Ojewole, J.A: (2006): Hypoglycaemic and hypotensive effects of *Harpephyllum caffrum* Bernh ex CF Krauss (Anacardiaceae) stem-bark aqueous extract in rats. *Cardiovascular Journal of South Africa* 17 (2): 67-72.

Devaraj, S., Venugopal, S.K., Singh, U., Jialal, I. (2005): Hyperglycemia Induces Monocytic Release of Interleukin-6 via Induction of Protein Kinase C- $\alpha$  and - $\beta$ . *Diabetes* 54: 85-91.

Koukoulitsa, C., Zika, C., Geromichalos, G.D., Demopoulos, V.J., Skaltsa, H. (2006): Evaluation of aldose reductase inhibition and docking studies of some secondary metabolites, isolated from *Origanum vulgare* L. ssp. *Hirtum*. *Bioorganic & Medical Chemistry* 14: 1653-1659.

Kannan, V. (2000): Molecular mechanisms of diabetic neuropathy. International Journal for Diabetes Dev. Countries 20: 101-103.

King., I., Brownlee, M. (1997): Complication of Diabetics, Endocrinology Metabolism Clinic 27: 250-269.

Walsh, M.F., Pek, S.B. (1984). Diabetes 33 (10): 929-936.

Pickup, J.C. (2001). Diabetes care 27: 813-823.

Jialal, I., Devaraj, S., Venugopal, S.K. (2002). Free Radicals Research 6: 1331-1336.

Dandona, P., Aljada, A., Bandyopadhyay, A. (2004). Trends Immunology 25: 4-7.

Jain, S.K., Kannan, K., Lim, G., Matthews-Greer, J., McVie, R., Bocchini Jr., J.A. (2003). Diabetes Care 26: 2139 -2143.

Timberlake, C.F., Henry, B.S. (1986): Plant pigments as natural food colours. Endeavour 10:31–36.

Nishizuka, Y. (1986): Studies and perspective of protein kinase C. Science (Wash DC) 233: 305–312.

Akiyama, T., Ishida, J., Nakagawa, S., Ogawara, H., Watanabe, S., Itch, N., Shibuya, M., Fukami, Y. (1987): Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. Journal of Biological Chemistry 262: 5592–5595.

Pruzanski, W., Vadas, P. (1991): Phospholipase A2—A mediator between proximal and distal effectors of inflammation. Immunology Today 12:143–144.

- Lee, P.S., Shimizu K., Rossi, T.M., Cumella, J.C. (1988): Selectivity of quercetin inhibition on stimulated amylase release in rat pancreatic acini. *Pancreas* 3: 17–23.
- Cockcroft, S. (1982): Phosphatidylinositol metabolism in mast cells and neutrophils. *Cell Calcium* 3: 337–349.
- Iwu, M.M., Igboko, O.A., Okunji, C.O., Tempesta, M.S. (1989): Antidiabetic and aldose reductase activities of biflavanones of Garcinia kola. *Journal Pharmaceutical Pharmacology* 42: 290–292.
- Shamala, T.R., Shri Jyothi, Y., Saibaba, P. (2000). *Lett. Appl. Microbiol.* 30: 453–455.
- Bazzarre, T.L., Wu, S.M.L., Yuhas, J.A. (1983). *Nutrition Reports International* 28: 1225-1232.
- Al-Waili, N.A., Lootah, Shaheen, W. (1999). *FASEB J.* 13: A846
- Nelson, D.L., Cox, M.M. (2004): *Lehninger principles of biochemistry*, 4th edition, W.H. Freeman and Company, New York.

## **6. SAŽETAK**

Diabetes mellitus je metabolički i hormonalni poremećaj za koji je karakteristična trajna hiperglikemija. Nastaje kao rezultat nedovoljnog izlučivanja hormona inzulina, nedovoljnog odgovora ciljnih stanica na inzulin, ili kombinacije ovih dvaju faktora. Inzulin izlučuju -stanice Langerhansovih otočića u gušteru i kao odgovor na povećanu razinu glukoze u krvi. Hiperglikemija može toliko uznapredovati da dosegne i graničnu vrijednost razine glukoze u bubrežima, nakon čega prelazi u urin. Isto tako, nedostatak glukoze kao izvora energije na stanicama još razini znači da organizam mora prije i na druge izvore energije-masti, pa tako i miši no tkivo. Zbog ovako poremećenog metabolizma javljaju se tipični simptomi karakteristični za dijabetes: povećana proizvodnja urina, što te gubitak težine. Kao posljedica dijabetesa se javljaju razne bolesti, od kojih su najviše zastupljene ateroskleroza i bolesti koronarnih arterija, neuropatija, nefropatija, katarakta i različiti upalni procesi.

Još u pradavna vremena ljudi su prepoznali da neke biljke imaju povoljne učinke u liječenju bolesti te se tako počela razvijati narodna medicina. Biljke koje se najčešće koriste u narodnoj medicini su voće, povrće, orašasti plodovi, sjemenke, trave, začini, cvjetovi, zeleni ljekovi, crveno vino te citrusi. Eksperimentalno je dokazano da sve ove biljke obiluju flavonoidima, prirodnim biljnim pigmentima za koje se ispostavilo da imaju jaka antioksidativna djelovanja. Budući da u prvom redu djeluju kao antioksidansi, flavonoidi imaju izuzetno povoljne učinke na ljudsko zdravlje, jer osiguravaju normalno odvijanje različitih enzimskih i neenzimskih procesa na molekularnoj razini. Upravo zbog tih svojstava mogu biti korisni u usporavanju razvoja bolesti, pa tako i u prevenciji. Iako su danas prilično poznati mehanizmi kojima flavonoidi djeluju na molekularnom nivou, potrebno je još puno istraživanja kako bi se do kraja razjasnilo njihovo pozitivno djelovanje na cijelokupni organizam.

## **7. SUMMARY**

Diabetes mellitus is metabolic and hormonal disorder characterized by persistent hyperglycaemia, resulting either from inadequate secretion of hormone insulin, an inadequate response of target cells to insulin, or a combination of these factors. Insulin is secreted by the beta cells of the islands of Langerhans in the pancreas in response to increased levels of glucose in the blood. Hyperglycemia may improve and if this level exceeds renal threshold, it passes into the urine. Also, the lack of glucose as an energy source at the cellular level means that the organism has to use its stores of fat and even muscle tissue as an alternative energy source. As a result of such degenerated metabolism, there are typical symptoms of diabetes: polyuria, thirst and loss of weight. Consequently, diabetic patients develop various diseases, such as atherosclerosis, coronary artery diseases, neuropathy, nephropathy, ketoacidosis and inflammatory diseases.

In ancient times humans recognized that some plants have beneficial effects in treatment of various diseases. Plants that are most commonly used in folk medicine are fruits, vegetables, nuts, seeds, herbs, spices, green tea, red wine and citrus. It has been experimentally demonstrated that all of these plants contain lots of flavonoids, natural plant pigments that have strong antioxidant activity. Since they act as antioxidants, flavonoids have beneficial effect on human health, because they ensure normal progression of various enzymatic and nonenzymatic reactions at a molecular level. Exactly because of these characteristics they can be useful in preventing many diseases. Although today we know pretty much about mechanisms through which flavonoids act on a molecular level, extensive investigations are needed how we could be sure of their positive effects on the whole organism.