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/urn:nbn:hr:217:587005

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

FLAVONOIDI I ŠEĆERNA BOLEST

FLAVONOIDS AND SUGAR DISEASE

SEMINARSKI RAD

Iva Janković
Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršolić

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. NEUROPATIJA ----------10
2.6. UPALE ----------10-11
3. FLAVONOIDI ----------12-16
3.1. UČINAK FLAVONOIDA U LIJEČENJU ŠEĆERNE 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 PČELA 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 metabolički i hormonalni poremećaj za koji je karakteristična trajna hiperglikemija (visoka koncentracija šećera u krvi), a nastaje kao rezultat nedovoljnog izlučivanja 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. stoljeću je predloženo nekoliko reakcija za otkrivanje glukoze u urinu te su ovakva mjerenja postala uobičajena 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 žeđ (polidipsija), poliurija te umor. Budući da su simptomi upućivali na dijabetes, liječnik je zatražio kemijske analize i pregled kod liječnika za oči, jer se znalo da u slučaju bolesti dolazi do komplikacija s vidom (Dall'Olio i Dorizzi, 2000; Peumery, 1990). Analize (težina urina, relativna gustoća urina, metode po Mooreu, Trommeru i Fehlingu) su dokazale prisutnost glukoze u urinu, potvrđujući dijagnozu diabetes mellitusa. Dijabetes je danas najrasprostranjenija bolest na svijetu koja zahvaća gotovo 25% čitave populacije (Park i Min, 2005).

Uslijed nedostatka hormona inzulina, koji je esencijalan za prijenos glukoze iz krvi u mišićne stanice i ostala tkiva, dolazi do pojave dijabetesa. Inzulin izlučuju β-stanice Langerhansovih otočića u gušterači, kao odgovor na povećanu razinu glukoze u krvi.

Bez dovoljne razine inzulina, razina glukoze u krvi postaje abnormalno visoka (hiperglikemija) te na kraju može dosegnuti i graničnu vrijednost razine glukoze u bubrezima. Ako prijeđe tu razinu, glukoza prelazi u urin. U isto vrijeme, efektivni nedostatak glukoze kao izvora energije na staničnoj razini znači da se mora priskočiti nekim drugim oblicima izvora energije- zalihama masti, a ponekad čak i mišićnim tkivom. Zbog ovako poremećenog metabolizma glukoze javljaju se tipični simptomi karakteristični za dijabetes: povećana proizvodnja urina, žeđ te gubitak težine.

Postoji puno poznatih oblika dijabetesa, od kojih su najčešći i najbolje proučeni 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 karakteristična ili vrlo niska razina inzulina ili potpuni nedostatak β-stanica Langerhansovih otočića. Kako bi se kompenzirao ovaj nedostatak, bolesnici se liječe inzulinskim injekcijama. Faktori koji uzrokuju ovu bolest su još uvijek nedovoljno istraženi, no pretpostavlja se da veliku ulogu imaju virusi, autoimune bolesti i genetički faktori. Najčešći uzrok gubitka beta stanica je autoimuno razaranje, popraćena proizvodnjom antitijela (CD4+ i CD8+ T-stanice, kao odgovor na antigene prezentirane B-stanicama, makrofagima i dendritičkim stanicama) koja su usmjerena protiv inzulina i proteina beta stanica. Bez inzulina dolazi do razvoja ketoze, dijabetičke ketoze te dijabetičke ketoacidoze.

Tip 2 DM, koji se zove još i inzulin-neovisni DM (NIDDM) ili adultni DM, se javlja kao posljedica poremećenog izlučivanja inzulina i poremećenog odgovora stanica na inzulin (smanjena osjetljivost na inzulin). U početnim fazama bolesti predominantno se javlja smanjena osjetljivost na inzulin, praćena povišenom razinom inzulina u krvi. Hiperglikemija se u toj fazi liječi lijekovima koji povećavaju osjetljivost na inzulin ili smanjuju proizvodnju glukoze u jetri, no kako bolest napreduje, terapeutičko nadomještanje inzulina postaje neophodno. Ovaj tip dijabetesa je usko povezan sa genetičkim faktorima i prekomjernom debljinom. Najčešće se javlja u srednjoj i kasnoj dobi, no danas je sve više zastupljen i u mlađoj populaciji, pa čak i kod djece. Promjenom životnih i prehrambenih navika, bolesnici mogu ovakvu bolest držati pod kontrolom, premda su ponekad potrebni i lijekovi koji potiču pojačanu proizvodnju inzulina.

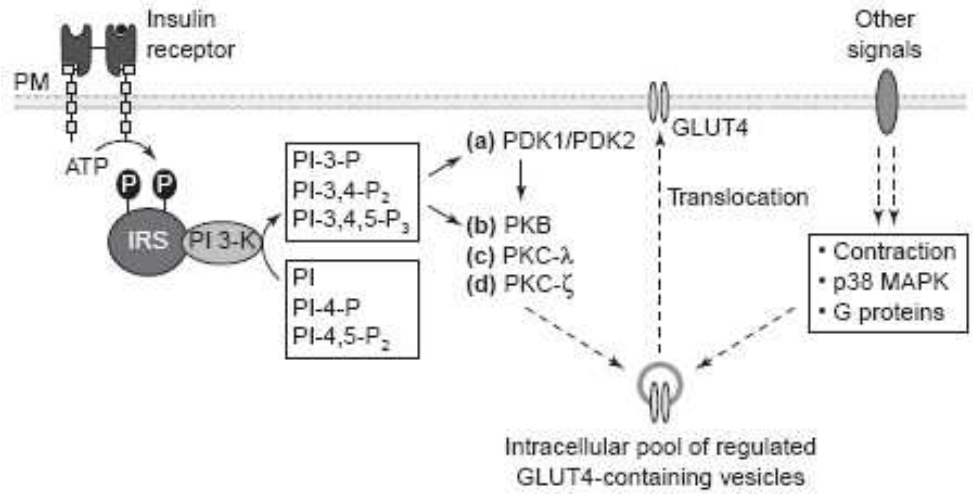
Tip 3 dijabetesa je vrlo sličan tipu 2, također se javlja kao posljedica kombinacije nedovoljnog izlučivanja inzulina i nedovoljne osjetljivosti stanica na inzulin. Javlja se tijekom trudnoće te se nakon poroda može ili pogoršati ili potpuno nestati. Iako može biti kratkotrajan, ovaj tip dijabetesa može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

1.1. DIABETES MELLITUS: MOLEKULARNI PRISTUP

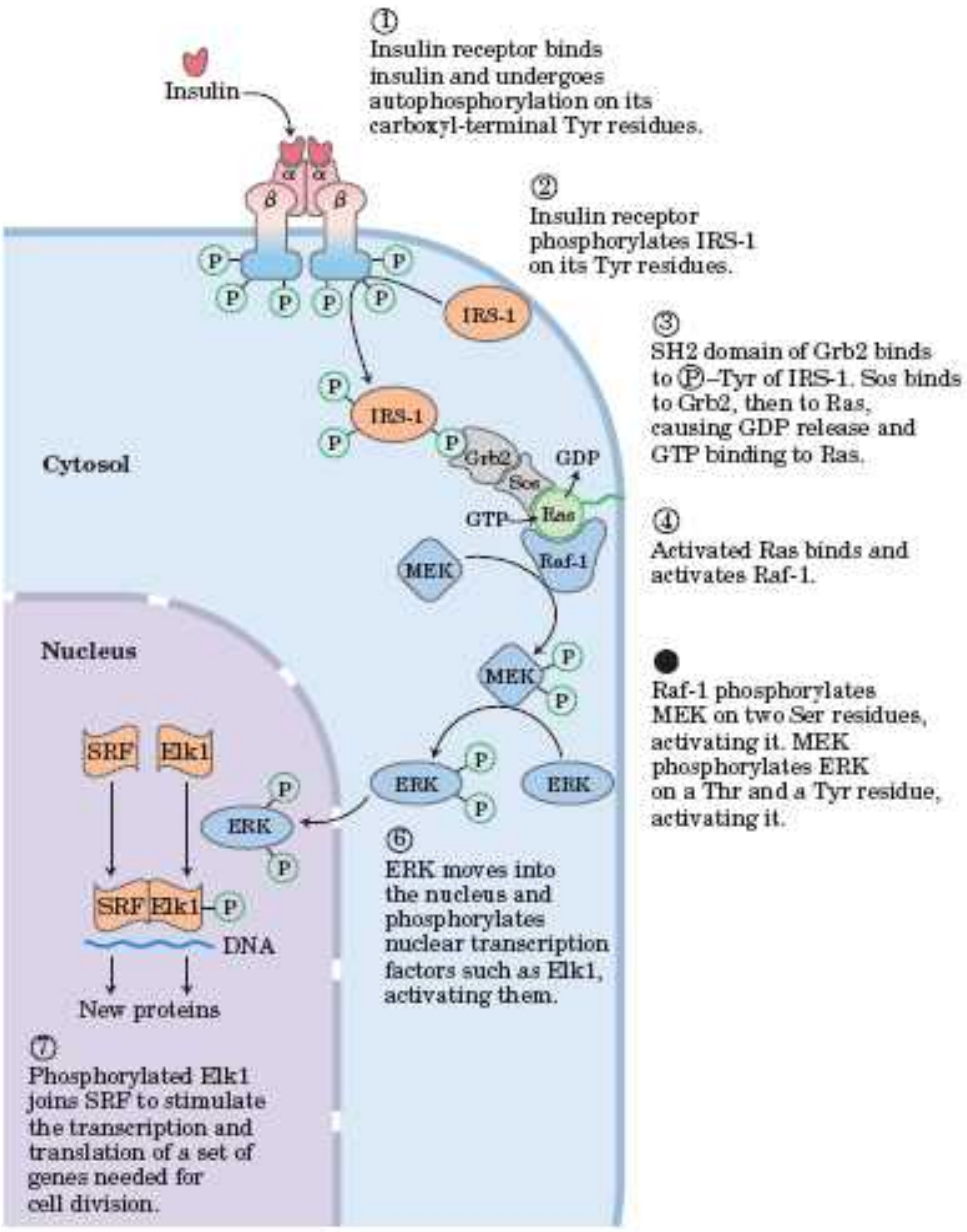
Primarna fiziološka uloga inzulina je održavanje homeostaze glukoze, koja se postiže inhibicijom glukoneogeneze i stimulacijom primanja glukoze u inzulin-senzitivna tikva- adipozna tkiva, skeletne mišiće i srčani mišić (Cheatham, 2000). Sposobnost

inzulina da stimulira primanje glukoze počiva na kompleksnoj signalnoj kaskadi (Slika 1) koja dovodi do translokacije glukoznog transportera proteina 4 (GLUT4) koji se iz unutarstaničnog 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 fosoforiliran 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 ogranak u IRS-1 veže za SH2 domenu proteina Grb2. Grb2 također 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 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 članovi 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, MAP kinazom kinaze (MEK pripada ovoj skupini proteina), dok je MAP kinaza kinaze aktivirana MAP kinazom kinaze 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 (PIP_2) u fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat (PIP_3). Kad je vezana za PIP3, protein kinaza B (PKB) je

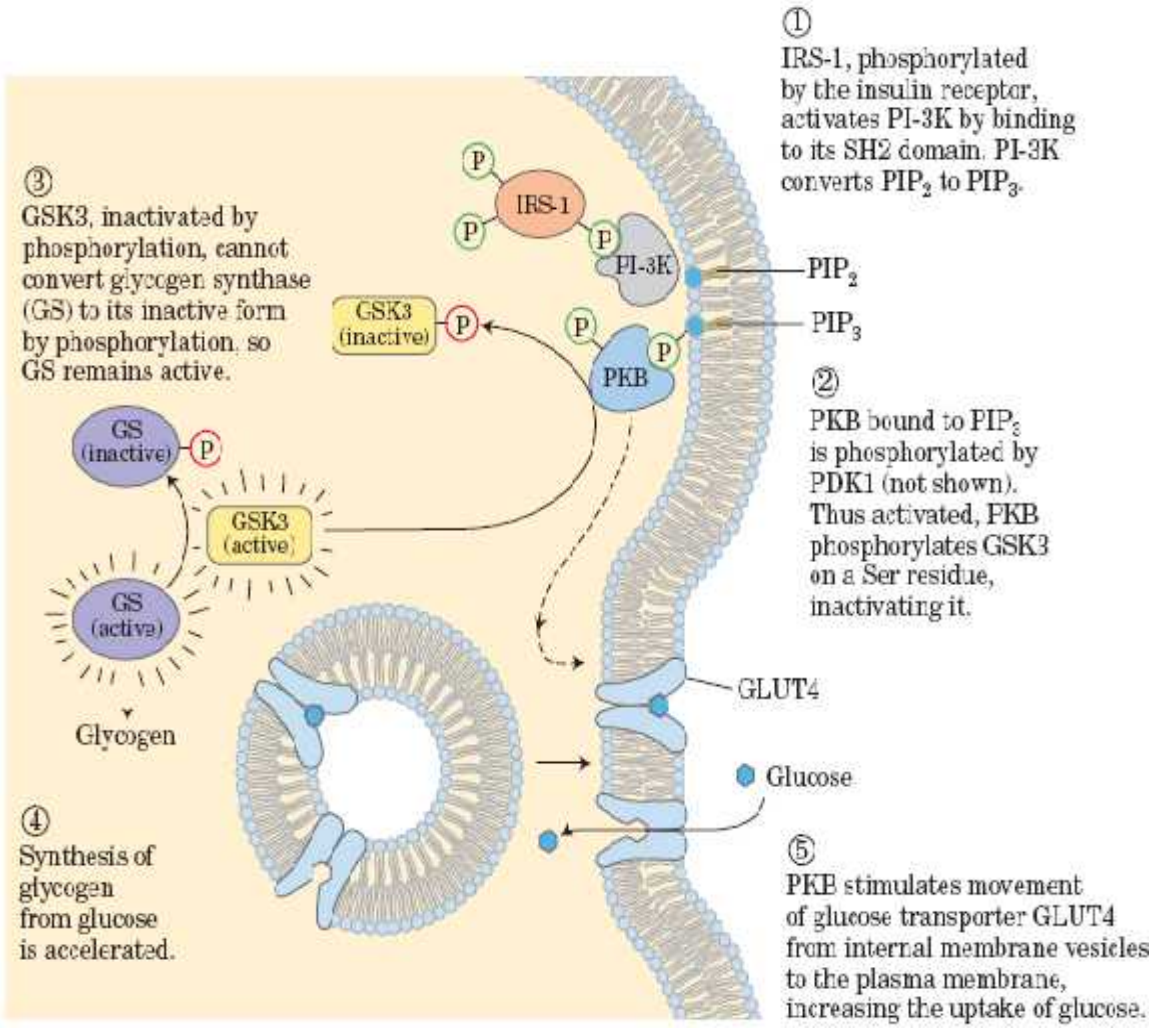
fosforilirana i aktivirana te fosforilira Ser i Thr ostatke na ciljnim proteinima, od kojih je jedan kinaza glikogen sintaze 3 (GSK3). U svojoj aktivnoj, nefosforiliranoj formi, GSK3 fosforilira glikogen sintazu te ju na taj način inaktivira i pridonosi sporijoj sintezi glikogena. Nemogućnost inzulina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



Slika 1. Model signalnog puta u tranlokaciji vezikula 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 ($O^{\bullet -2}$, OH, H_2O_2, $^1O_2$, HOCl) pomoću 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 lipoksigenaze (Walsh, 1984). Niske razine lipoksigenaznih peroksida stimuliraju izlučivanje inzulina, no kad koncentracija endogenih peroksida poraste, može započeti nekontorliranu lipidnu peroksidaciju, koja dovodi do oštećenja beta stanica Langerhansovih otočića. Lipidna perkosidacija ima utjecaj na stanične membrane: dovodi do povećanja membranske fluidnosti te mijenja aktivnost mambranskih proteina i receptora. Proizvodi reakcija lipidne peroksidacije, lipidni radikali i lipidni peroksidi, 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 uvijek se ne zna točni stanični mehanizam kojim dolazi do ovakvih oštećenja. Ipak, pretpostavlja se da su u mehanizam 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 oštećenja kromosomske DNA, što na kraju rezultira nemogućnošću izlučivanja inzulina. Kod tipa 2 DM, hiperglikemija dovodi do prekomjerne proizvodnje reaktivnih oblika kisika, koji uzrokuju stanična oštećenja preko nespecifičnih modifikacija i oštećenja proteina, fosfolipida i nukleinskih kiselina.

2.2. ATEROSKLEROZA

Ateroskleroza je bolest velikih i srednje velikih areterija, pri kojoj se na unutrašnjoj površini aretrijske stijenke odlažu masne naslage (ateromatozne ploče). Poremećaji metabolizma pojedinih lipoproteinskih čestica zbog pretjerane sinteze ili onemogućene razgradnje uzrokuju nakupljanje određenih vrsta čestica u krvi. To se naziva hiperlipoproteinemija. Proliferacija glatkih mišićnih stanica je glavni proces u razvoju ateroskleroze. Akumulacija glatkih mišićnih stanica u intimi je posljedica njihove proliferacije i usmjerene migracije. Dokazano je da je progresija aterosklerotičkih lezija ubrzana kod dijabetesa, premda molekularni mehanizam nije do kraja razjašnjen. Osim glatkih mišićnih stanica, u razvoju ateroskleroze sudjeluje i LDL (engl. low density lipoprotein). Kolesterolske naslage i stanična proliferacija mogu biti toliko veliki da ploča koja strši u lumen potpuno začepi krvnu žilu ili znatno smanji krvni protok. Sklerotične arterije postanu slabije rastegljive, a zbog degeneriranih područja u njihovoj stijenci lako pucaju.

Najvažniji čimbenik u nastanku ateroskleroze je velika koncentracija kolesterola u krvnoj plazmi u obliku lipoproteina male gustoće (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 povećava učinkovitost lipaze ovisne o hormonu i oslobađanje masnih kiselina iz masnog tkiva. Neenzimatska glikacija LDL, prirodna kemijska modifikacija liznskih ogranaka apolipoproteina B (apo-B), ima utjecaj na povećani 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 potiče njihovu proliferaciju u intimu. Smatra

se da je glikacija proteina početni događaj vaskularnih komplikacija kod dijabetesa. Tijekom procesa proliferacije se uključuje 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 kanaliće filtrira više glukoze nego što se može reapsorbirati, stoga se ona prelijeva u mokraću (pojava povišene koncentracije glukoze u urinu se naziva glukozurija) i uzrokuje poliuriju (pojačanu diurezu). Dijabetes je poremećaj koji je najviše povezan sa nastankom ESRD (engl. end stage renal disease) u SAD-u, Europi, Južnoj Americi, Japanu, Indiji i Afrci. Dijabetička nefropoatija je glavni poremećaj koji se javlja uslijed DM, a rezultira visokom stopom smrtnosti (Park i Min, 2005). Do nefropatije dolazi zbog poremećaja stanica proksimalnih tubula (Park i Min, 2005; Park i sur., 2001; 2002). Nefropatija izazvana dijabetesom započinje mikroalbuminurijom, prelazi u azotemiju te kulminira ESRD-om.

2.4. RETINOPATIJA

Dijabetička retinopatija posljedica je djelovanja povećane razine šećera u krvi na krvne žile oka. Budući da je očna leća tkivo koje ne ovisi o inzulinu, povećana koncentracija glukoze dovodi do aktivacije brojnih metaboličkih puteva za razgradnju glukoze. Jedan od najbolje proučenih puteva je sorbitolski put. Djelovanjem enzima aldozne reduktaze glukoza se pretvara u sorbitol te dolazi do njegovog unutarstaničnog nagomilavanja i povećanja unutarstanične osmolalnosti. Posljedica je ulazak vode u stanicu i stanično bubrenje koje remeti njezinu funkciju i uzrokuje oštećenje.

Najraniji stadij te bolesti poznat je pod nazivom neproliferativna dijabetička retinopatija. U toj fazi, arterije mrežnice postaju oslabljene i počinju propuštati plazmu i krvne stanice, zbog čega nastaju sitna, točkasta krvarenja. U makuli (žutoj pjegi) može se pojaviti zadebljanje (edem) što dovodi do smanjenja vidne oštrine.

Teži stupanj bolesti naziva se proliferativna dijabetička retinopatija. Zbog smanjene opskrbe mrežnice kisikom i posljedične 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 kvalitete i lako pucaju te može doći do krvarenja u staklovinu (unutrašnjost oka) zbog čega osoba može vidjeti "lebdeće mutnine" i mrlje pred zahvaćenim okom, a vid može biti i znatnije 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 (oštećenje vidnog živca zbog povišenog očnog tlaka) s posljedičnim potpunim gubitkom vida.

2.5. NEUROPATIJA

Nastanak slobodnih kisikovih radikala, kao posljedica hiperglikemije, ima glavnu ulogu u patogenezi dijabetičke neuropatije (Celik i Erdogan, 2008; Brownlee, 2001). Ovisno o tome koji su živci zahvaćeni, pacijenti koji boluju od dijabetičke neuropatije osjećaju simptome kao što su ukočenost, trnci ili bol u stopalima, nogama, rukama i šakama, znojenje, dijareja ili konstipacija, vrtoglavice i slabost. Mnogi patogeni faktori koji uzrokuju dijabetičku 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 Na^+/K^+ adenozintrifosfataze. Posljedično, dolazi do zadržavanja natrija, staničnih edema i lize stanice (Kannan, 2000; King i Brownlee, 1997). Lokalna ishemija potiče stanjivanje bazalnih membrane, proliferaciju endotelnih stanica, anomalije u kontraktilnosti krvnih žila, hipoksiju i okluziju. Redoks status stanice je smanjen, dok je povećana razina reaktivnih oblika kisika. Proizvodi pojačane glikacije potiču autooksidaciju glukoze, promjene endotela, promjene makrofaga i smanjivanje NO.

2.6. UPALE

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

u jedinki oboljelih od dijabetesa uključuju povišenu razinu prototipskog upalnog biljega C-reaktivnog proteina, kao i proupalnih citokina TNFα i interleukina 6 (IL-6) (Devaraj i sur., 2005; Jialal i sur., 2002). Od svih proupalnih 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 aterosklerotičnim lezijama dolazi do iznimnog povećanja razine IL-6 mRNA i proteina (Devaraj i sur., 2005; Sukovich i sur., 1998). IL-6 je glavni induktor odogovora u ranoj fazi (C-raktivnog proteina i amiloida A) te potiče otpornost na inzulin (Devaraj i sur., 2005; Pickup, 2001). Isto tako, zamijećena je povišena razina IL-6 u pacijenata oboljelih od DM tipa 1. U molekularnom mehanizmu kojim se pojačano otpušta IL-6 iz monocita u stanju hiperglikemije posreduju PKC preko p38MAPK I NF-κB, 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-α. Stoga je Devaraj dokazao da inihibitori ROS ne uspijevaju potaknuti oslobađanje IL-6 iz monocita u stanju povišene razine glukoze.

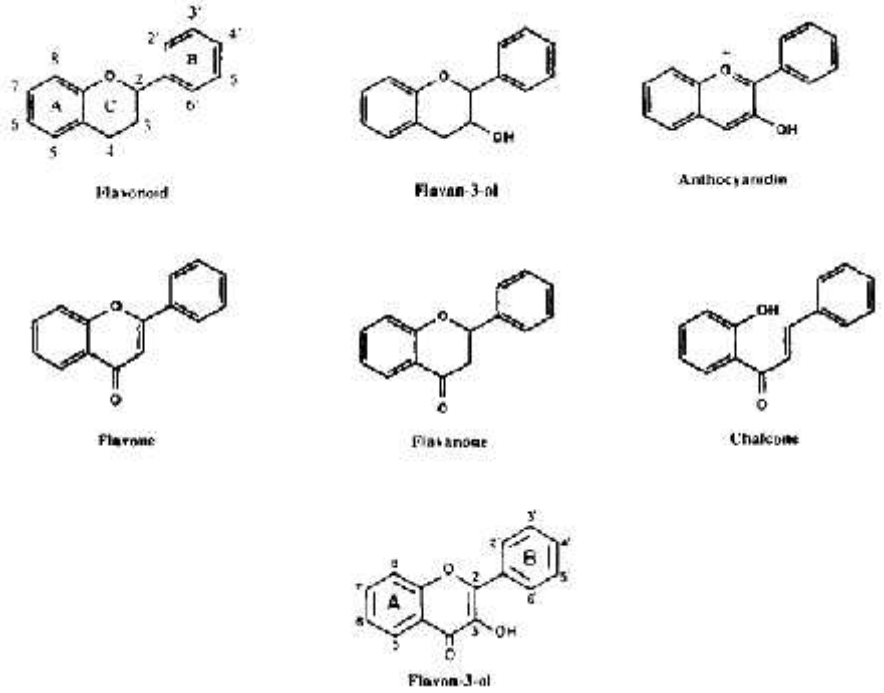
3. FLAVONOIDI

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 različite nijasne žute, narančaste 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, začinima, stabljikama, cvjetovima, kao i u čaju 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 fenilobenzo-pironi, s karakterističnom strukturom 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
	Pelargonidin	OH	OH	OH	OH	H	H
Flavones	Apigenin	H	OH	OH	H	OH	H
	Diosmin	H	OH	Oru	OH	Ome	H
	Luteolin	H	OH	OH	OH	OH	H
Flavanones	Naringenin	H	OH	OH	H	OH	H
	Naringin	H	OH	Oru	H	OH	H
	Hesperetin	H	OH	OH	OH	Ome	H
	Hesperedin	H	OH	Oru	OH	Ome	H
Chalcones	Phloretin	OH (2)[a]	OH (4)	OH (6)	H	H	OH (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	OH	H	OH	OH	OH	H
	Morin[b]	OH	OH	OH	H	OH	H

ru, rutinose.
[a] Number in parentheses denotes additional similar substituent at the position indicated by the number.
[b] Morin has one more OH group at position 2'.



Slika 4. Glavne skupine flavonoida (kemijske strukture) (Preuzeto iz: Middleton I suradnici, 2000).

3.1. UČINAK FLAVONOIDA U LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI

3.1.1. POZITIVNO DJELOVANJE FLAVONOIDA NA ENZIMSKE SUSTAVE

3.1.1.1. KINAZE

Protein kinaza C (PKC) je Ser i Thr-fosoforilirajući enzim, koji sudjeluje u brojnim staničnim funkcijama, uključujući poticanje tumora, mitogenezu, sekrecijskie procese, funkcije upalnih stanica i T-limfocita (Middleton i sur., 2000; Nishizuka, 1986; 1988; 1995). Graziani i suradnici su dokazali da kverecin, iz porodice flavonoida, djeluje na smanjenje aktivnosti ovog enzima vežući se za ATP i GTP vezno mjesto (kompeticija).

Opisan je i veliki broj protein tirozin kinaza (PTK), koje sudjeluju u regulaciji staničnih transformacija i staničnog rasta, genskoj ekspresiji, interakcijama između

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

3.1.1.2. FOSFOLIPAZA A_2

Fofsoliapaza A_2 (PLA_2) je enzim uključen u brojne aktivacijske stanične procese, katalizira hidrolizu fosfolipida koji su esterificirani na drugom C-atomu glicerolske oksnice. Arahidonska kiselina je obično esterificirana na ovoj poziciji te aktivnost PLA_2 otpušta arahidonsku kiselinu kako bi se mogla uključiti u puteve djelovanja ciklooksigenaze (CO) i lipooksigenaze (LO). PLA_2 je vjerojatno važan unutar- i izvanstanični posrednik u uplanim procesima (Middleton i sur., 2000; Pruzanski i Vadas, 1991). Lee i suradnici (1982) su dokazali da je kvercetin inhibitor PLA_2 u ljudskim leukocitima.

3.1.1.3. FOSFOLIPAZA C

Premda nije direktno određen utjecaj flavonoida na aktivonst PLC, poznato je da je za aktivaciju PLC-γ potrebna fosforilacija pomoću PTK. Posljedično, inhibicijom PTK flavonoidima, inihibira se i aktivacija PLC, a time i nastanak inozitol 3-fosfata (IP_3) 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 uključen u patogenezu katarakte kod jedinki oboljelih od dijabetesa. Ovaj enzim katalizira redukciju glukoze i galaktoze do njihovih poliolnih oblika (sorbitol), uz oksidaciju NADPH do $NADP^+$. Unutarstanična akumulacija sorbitola doprinosi kroničnim poremećajima 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 inhibirajuću 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, litospermičke kiseline, 12-hidroksijasmonska kiselina 12-O-β-glukopiranozida i *p*-menth-3-ene-1,2-diol 1-O-β-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 pomoću 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 također 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 učinkovito u sakupljanju slobodnih radikala. *In vivo* istraživanja pokazala su da katehini zelenog čaja djeluju na ukupno povećanje aktivnosti antioksidacijskog sustava plazme (Crespy i Williamson, 2004; Yokozawa i sur., 2002; Skrzydlewsa i sur., 2002). Fu-Liang i suradnici (2006) su proučavali utjecaj puerarina na ativnost antioksidacijskog sustava. Puerarin je flavonoid izoliran iz kineske biljke *Pueraria lobata*, a pokazalo se da ima zaštitnu ulogu protiv H_2O_2-induciranog stresa u stanicama gušterače. 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 povezana je 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-ljubičasto i crno) bobičasto voće.

Flavonoidi imaju zaštitnu ulogu u bolestima koronarnih arterija, djelujući na nekoliko procesa: smanjuju oksidaciju LDL, povećavaju razinu HDL te smanjuju kardiovaskularne upale. Dokazano je da flavonoidi iz zelenog čaja imaju aktivnosti slične inzulinu (Tsung i Cheng, 2005, cit. Anderson i Polanski, 2002). Ojewole (2006) je proučio pozivitvan učinak 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 primijećeno da ekstrakt smanjuje ili zaustavlja učinak 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 primijećena hipoglikemijska i hipotenzivna svojstva ekstrakta (Ojewole, 2006).

4. PROIZVODI PČELA U KONTROLI DM

4.1.PROPOLIS

Propolis je ljepljivi smolasti materijal koji pčele (*Apis mellifera* L.) sakupljaju iz različitih biljaka te ga miješaju sa voskom i drugim sekretima. Po svojem kemijskom sastavu, propolis je uglavnom sačinjen od flavonoida, aromatskih kiselina i estera, aldehida 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), antiviralnih (Okutan i sur., 2004; Fesen sur., 1994) i imunoprijenosnih (Okutan i sur., 2004; Park i Khang, 1999). Nedavna istraživanja pokazuju da propolis ima antidijabetička 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 ekstakcijom s etanolom ili vodom (Fuliang i sur., 2004; Hu i sur., 2003).

Jedan od glavnih sastojaka propolisa je CAPE (engl. caffeic acid phenethyl esther), spoj sličan flavonoidima. Kako bi istražili antioksidacijska svojstva propolisa, Okutan i suradnici (2004) pratili su učinak CAPE na antioksdativni status srčanog tkiva u štakora sa STZ-induciranim DM. Mjerili su razinu malondialdehida (MDA)-završnog proizvoda u reakcijama lipidne peroksdacije, aktivnost superoksid-dismutaze (SOD), katalaze (CAT) i glutation-perkosidaze (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. Pojačana aktivnost CAT (aktivna u uvjetima povišene koncentracije vodikovog peroksida) i SOD (štiti stanice od toksičnih učinaka superoksidnih radikala) 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 upućuje na zaključak da CAPE veže na sebe slobodne kisikove radikale i spriječava oksidativni stres u srčanom 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 Fulianga i suradnika (2004) pokazalo je da propolis ne samo da pojačava aktivnost i ubrzava regeneraciju i popravak stanica gušterače i ostalih tkiva, nego da ima i terapeutska svojstva u liječenju 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 način 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 značajno smanjuje razinu NO i NOS, što upućuje na to da smanjuje aktivnost NOS (a na taj način i razinu NO) i tako štiti endotelne stanice krvnih žila.

4.2.MED

Med se koristi u liječenju bolesti respiratornog, urinarnog i gastrointestinalnog sustava, kožnih čireva, rana, ekcema, psorijaze i peruti (Oršolić i Bašić, 2008; Al-Waili i sur., 1999; Molan, 1999; Zaghloul i sur., 2001). Reducira upale, edeme, lučenje, ubrzava ozdravljenje, stimulira regeneraciju tkiva, ubrzava zacjeljenje rana i potiče epitelizaciju (Oršolić i Bašić, 2008; Bergman i sur., 1993; Oryan i Zaker, 1998). Med potiče i proliferaciju B i T limfocita i stimulira monocite na otpuštanje citokina, koji aktiviraju imunološki odgovor.

Kemijski sastav meda je vrlo složen. Sastoji se od šećera i mnogih drugih potencijalno aktivnih spojeva. Na vodu otpada 18-20% sastava meda, koji se sastoji od glukoze, fruktoze, vitamina A, B-kompleksa, C, D, E, K i β-karotena, kao i minerala, antioksidanasa, aminokiselina i enzima. Neobrađeni med ima najveće medicinske i nutritivne vrijednosti. Minerali uključuju 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 veće razine šećera u krvi, nego li unosom meda

(Oršolić 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 sistoličkog i dijastoličkog 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 mliječnu kiselinu u crijevnoj mikroflori (*Lactobacilli* i *Bifidobacteria*). Pretpostavlja se da je mehanizam probiotičkog 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 hipokolesteromične učinke. 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, veće količine kolesterola će biti usmjerene u proizvodnju žučnih kiselina. Zahvaljujući crijevnoj mikroflori, javlja se smanjena razina kolesterola, što može rezultirati smanjenjem bolesti srca i krvožilnog sustava te jetrenih tegoba.

4.3.VOSAK

Polikosanol je voštani C_{20}-C_{34} alkohol koji se prirodno nalazi u pčelinjem vosku, riži, zelenom povrću, pšenici, palmi *Serenoa repens* i šećernoj trski. 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 ilustrata 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 avegetables in prevetion of cellular oxidative damage. The American Journal of Clinical Nutirtion 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-α and – β. 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 melliuts 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 β-stanice Langerhansovih otočića u gušterači kao odgovor na povećanu razinu glukoze u krvi. Hiperglikemija može toliko uznapredovati da dosegne i graničnu vrijednost razine glukoze u bubrezima, nakon čega prelazi u urin. Isto tako, nedostatak glukoze kao izvora energije na staničnoj razini znači da organizam mora prijeći na druge izvore energije-masti, pa čak i mišićno tkivo. Zbog ovako poremećenog metabolizma javljaju se tipični simptomi karakteristični za dijabetes: povećana proizvodnja urina, žeđ 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 čaj, 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 neenzimskizh procesa na molekularnoj razini. Upravo zbog tih svojstava mogu biti korisni u usporavanju razvoja bolesti, pa čak 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 cjelokupni organizam.

7. SUMMARY

Diabetes mellitus is metabolic and hormonal disorder characterized by persistent hyperglycaemia, resulting either from inadequate secretion of hormon insulin, an inadequate response of taregt 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. Hyperglyceamia may improve and if this level exceeds renal treshold, 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: poyuria, thirst and loss of weight. Consequently, diabetic patients develope various diseases, such as atherosclerosis, coronary artery diseases, neuropathy, nephropathy, katarats 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 citruses. It has been experimentally demonstrated that all of these plants contain lots of flavonoids, natural plant pigments that have strong antioxidant activity. Since that they act as an 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 of many diseases. Altohugh today we know pretty much about mechanisms trough which flavonoids act on a molecular level, extensive investigations are needed how we could be sure of their positive effects on the whole organism.