



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών  
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Προσδιορισμός παραμέτρων αντιφλεγμονώδους δράσης  
εκχυλισμάτων αρωματικών φυτών και η συσχέτισή τους με  
τον Σακχαρώδη Διαβήτη**

POST GRADUATE THESIS

**Determination of parameters of anti-inflammatory action of aromatic  
plant extracts and their association with Diabetes Mellitus**

**ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ /NAME OF STUDENT**

**ΓΚΟΓΚΑ ΣΑΜΠΙΝΑ**

**GOGA SABINA**

**ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR**

**Μαρία Τράπαλη**

Dr. Maria Trapali

**ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2022**



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences  
Postgraduate program:  
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

## **Determination of parameters of anti-inflammatory action of aromatic plant extracts and their association with Diabetes Mellitus**

GOGA SABINA

Dml20005

[sabrinagoga1@gmail.com](mailto:sabrinagoga1@gmail.com)

FIRST SUPERVISOR

Dr. Maria Trapali

SECOND SUPERVISOR

Dr. Vasiliki Lagouri

THIRD SUPERVISOR

Dr. Anastasios Kriebardis

AIGALEO 2022

**Επιτροπή εξέτασης**

**Ημερομηνία εξέτασης: 08/07/2022**

**Ονόματα εξεταστών:**

1<sup>ος</sup> Εξεταστής            Μαρία Τράπαλη

2<sup>ος</sup> Εξεταστής            Βασιλική Λάγουρη



## **Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Σαμπίνα Γκόγκα του Φλαμούρ με αριθμό μητρώου Dm120005 φοιτητήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Σαμπίνα Γκόγκα



## Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας αυτόν τον κύκλο σπουδών, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην Επιβλέπουσα μου κ. Μαρία Τράπαλη, καθώς και στην κ. Βασιλική Λάγουρη για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση, που τόσο απλόχερα μου προσέφεραν. Επίσης, ευχαριστώ από την καρδιά μου την οικογένεια και τους φίλους μου για τη συνεχή υποστήριξη τους.



## **Αφιέρωσεις**

Στην οικογένεια μου....



## Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) έχει αναδειχθεί σε μια παγκόσμια κρίση για τη δημόσια υγεία, καθώς ευθύνεται για το θάνατο περίπου 1,6 εκατομμυρίων ατόμων ετησίως και θεωρείται ως ο τρίτος υψηλότερος παράγοντας κινδύνου για πρόωρη θνησιμότητα λόγω υπεργλυκαιμίας και οξειδωτικού στρες και φλεγμονής. Δεδομένου του υψηλού κόστους, αλλά και των αυξημένων παρενεργειών των υφιστάμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων, η χρήση των φυτών έχει προσελκύσει αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον ως εναλλακτική θεραπεία για το διαβήτη. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η *in vitro* αξιολόγηση των παραμέτρων της αντιφλεγμονώδους δράσης εκχυλισμάτων αρωματικών φυτών και δη της κανέλας και του κουρκουμά. Για τον προσδιορισμό των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων των εκχυλισμάτων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία αντιοξειδωτικής ικανότητας πλάσματος FRAP, ενώ για τις αντιδιαβητικές ιδιότητες η μέθοδος της αναστολής της δραστηριότητας της  $\alpha$ -αμυλάσης. Και τα δυο εκχυλίσματα παρουσίασαν υψηλές αντιοξειδωτικές και αντιδιαβητικές ιδιότητες, όμως ο κουρκουμάς φάνηκε να υπερτερεί της κανέλας, γεγονός που τον αναδεικνύει ως ένα πολλά υποσχόμενο φυτό για την αντιμετώπιση του διαβήτη. Δεδομένου, ότι ο διαβήτης πλήττει ολοένα και μεγαλύτερο αριθμό ανθρώπων παγκοσμίως, απαραίτητη κρίνεται η περαιτέρω διεξαγωγή μελετών για τη διερεύνηση της δυναμικής των αρωματικών φυτών στη διαχείριση του και την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.

**Λέξεις-κλειδιά:** Σακχαρώδης Διαβήτης, αρωματικά φυτά, κανέλα, κουρκουμάς, αντιοξειδωτικές ιδιότητες, αντιδιαβητικές ιδιότητες.



## **Abstract**

Diabetes Mellitus (DM) has emerged as a global public health crisis, accounting for the deaths of approximately 1.6 million people annually and is considered to be the third highest risk factor for premature mortality due to hyperglycemia, oxidative stress and inflammation. Given the high cost, but also the increased side effects of existing drugs, the use of plants has attracted increased research interest as an alternative treatment for diabetes. The purpose of this study was the *in vitro* evaluation of the parameters of the anti-inflammatory action of aromatic plant extracts, namely cinnamon and turmeric. The FRAP plasma antioxidant capacity test was used to determine the antioxidant properties of the extracts, while the method of  $\alpha$ -amylase activity inhibition was used for antidiabetic properties. Both extracts displayed high antioxidant and anti-diabetic properties, but turmeric seemed to outperform cinnamon, making it a promising plant for treating diabetes. As diabetes affects an increasing number of people worldwide, further studies are needed to investigate the potential of aromatic plants in its management and to achieve glycemic control.

**Key words:** Diabetes, herbs, cinnamon, turmeric, antioxidant properties, anti-diabetic properties.



## Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iii
Ευχαριστίες.....	vi
Αφιερώσεις.....	viii
Περίληψη.....	ix
Abstract .....	xi
Περιεχόμενα .....	xiii
Συνομογραφίες .....	xiv
Πρόλογος .....	1
Κεφάλαιο 1. Σακχαρώδης Διαβήτης .....	4
1.1 Σακχαρώδης Διαβήτης.....	4
1.2 Ταξινόμηση Σακχαρώδους Διαβήτη .....	5
1.3 Παράγοντες κινδύνου .....	7
1.4 Επιδημιολογικά Στοιχεία .....	10
1.5 Φυσική Εξέλιξη & Πρόγνωση .....	11
1.6 Επιπλοκές.....	14
1.6.1 Οξείες Επιπλοκές.....	15
1.6.2 Χρόνιες Επιπλοκές.....	17
1.7 Φλεγμονή & Σακχαρώδης Διαβήτης .....	19
1.8 Αλληλεπίδραση Οξειδωτικού Στρες και Φλεγμονής στο Σακχαρώδη Διαβήτη ...	24
1.9 Φαρμακολογική Διαχείριση Σακχαρώδους Διαβήτη & οι Επιπλοκές της.....	27
1.10 Ο ρόλος των αρωματικών φυτών ως εναλλακτικής θεραπείας του Σακχαρώδους Διαβήτη.....	28
Κεφάλαιο 2. Πειραματική Μεθοδολογία.....	35
2.1 Σκοπός .....	35
2.2 Υλικά .....	35
2.3 Περιγραφή Πειραματικής Μεθόδου για in vitro αξιολόγηση αντιφλεγμονώδους δράσης εκχυλισμάτων αρωματικών φυτών .....	35
2.3.1 Εκχυλίσεις αρωματικών φυτών.....	35
2.3.2 Μέθοδοι προσδιορισμού ιδιοτήτων αρωματικών φυτών .....	35
2.4 Στατιστική Ανάλυση.....	38
Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα .....	39
3.1 Κινητική μέθοδος FRAP .....	39
3.2 Αναστολή της δραστηριότητας της α-αμυλάσης .....	41
Κεφάλαιο 4. Συζήτηση.....	43
Συμπεράσματα .....	46
Αναφορές.....	47

## Συντομογραφίες

	<b>Αγγλική ορολογία</b>	<b>Ελληνική ορολογία</b>
AGE	Advanced Glycation End-product	Προηγμένα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης
BM ΔΜΣ	Body-Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
CAT	Catalase	Καταλάση
CRP	C-reactive Protein	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CVD	Cardiovascular Disease	Καρδιαγγειακό Νόσημα
DKA ΔΚΟ	Diabetic Ketoacidosis	Διαβητική Κετοξέωση
DM ΣΜ	Diabetes Melitus	Σακχαρώδης Διαβήτης
DMt1 ΣΔτ1	Diabetes Melitus type 1	Σακχαρώδης Διαβήτη τύπου 1
DMt2 ΣΔτ2	Diabetes Melitus type 2	Σακχαρώδης Διαβήτη τύπου 2
DPN ΠΔΝ	Diabetic peripheral neuropathy	Περιφερική Διαβητική Νευροπάθεια
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	Αναστολείς Διπεπτιδυλοπεπτιδάσης 4
GLT	Glutathione	Γλουταθειόνη
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	Πεπτίδιο 1 τύπου γλυκαγόνης
HDL	High-density Lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας
HSS ΥΥΚ	Hyperosmolar Hyperglycemic State	Υπερωσμωτική Υπεργλυκαιμική Κατάσταση
LDL	Low-density Lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1	Μονοκυτταρική Χημειοελκυστική Πρωτεΐνη-1
MET	Metformin	Μετφορμίνη
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young	Οψίμου Έναρξης Διαβήτης των Νέων
RNS	Reactive Nitrogen Species	Δραστικές Μορφές Αζώτου
PAD	Peripheral Artery Disease	Περιφερειακή Αρτηριακή Νόσος

ΠΑΝ		
PKC	Protein Kinase C	Πρωτεϊνική Κινάση C
RAGE	Receptor for AGE	Υποδοχέας προηγμένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης
ROS	Reactive oxygen species	Δραστικές Μορφές Οξυγόνου
SOD	Superoxide Dismutase	Υπεροξειδική Δισμουτάση
SUF	Sulfonylureas	Σουλφονουλουρίες
TLRs	Toll-like Receptors	Υποδοχείς τύπου Toll
TZDs	Thiazolidinediones	Θειαζολιδινεδιόνες
TNF-alpha	Tumor Necrosis Factor a	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου άλφα

## Πρόλογος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) έχει αναγνωριστεί ως μία από τις τέσσερις κύριες μη μεταδοτικές ασθένειες που απαιτεί επείγουσα προσοχή από τους ιθύνοντες στον τομέα της υγείας παγκοσμίως, προκειμένου να καταστεί δυνατή η διαχείριση του επιπολασμού του και των συναφών επιπλοκών (Oguntibeju, 2019). Ο ΣΔ έχει αναδειχθεί σε μια παγκόσμια επιβάρυνση για τη δημόσια υγεία, καθώς ευθύνεται για το θάνατο περίπου 1,6 εκατομμυρίων ατόμων ετησίως και θεωρείται ως ο τρίτος υψηλότερος παράγοντας κινδύνου για πρόωρη θνησιμότητα λόγω υπεργλυκαιμίας και οξειδωτικού στρες και φλεγμονής, που προκαλείται από υπεργλυκαιμία. Βάσει εκτιμήσεων, μέχρι το 2040, περίπου 642 εκατομμύρια άνθρωποι θα είναι διαβητικοί με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) ως τον κύριο τύπο διαβήτη (Zheng et al., 2018). Περιγράφεται ως ένα σύνθετο και πολυπαραγοντικό μεταβολικό σύνδρομο με κύριο χαρακτηριστικό το μη φυσιολογικό μεταβολισμό υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, που οδηγεί σε υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία (Rehman & Akash, 2017).

Διάφορες προτάσεις και υποθέσεις έχουν αναπτυχθεί για να περιγράψουν τους μηχανισμούς που συνήθως εμπλέκονται στη διάδοση του διαβήτη, εστιάζοντας κυρίως στο ΣΔτ2. Η αύξηση του επιπολασμού της νόσου έχει συσχετιστεί με μια σειρά από καλά προσδιορισμένους παράγοντες κινδύνου, όπως η υιοθέτηση ενός δυτικού τρόπου ζωής, η καθιστική ζωή, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και η παχυσαρκία (Tsalamandris et al., 2019). Η γενετική προδιάθεση, η εθνικότητα και η γήρανση αποτελούν μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για ΣΔτ2, ενώ άλλοι, όπως το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία, η ανθυγιεινή διατροφή, η ανεπαρκής φυσική δραστηριότητα και το κάπνισμα μπορούν να τροποποιηθούν μέσω συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών αλλαγών (Mansour et al., 2019). Ωστόσο, αυξανόμενα στοιχεία έχουν καταδείξει, ότι οι φλεγμονώδεις οδοί συνιστούν τους κοινούς, παθογενετικούς μεσολαβητές στη φυσική πορεία του διαβήτη υπό το ερέθισμα των παραγόντων κινδύνου, που περιγράφονται ανωτέρω (Tsalamandris et al., 2019; Oguntibeju, 2019). Η φλεγμονή είναι ένα πρωταρχικό συμβάν στον ΣΔτ1, όπου μολυσματικές (ιογενείς) ή/και αυτοάνοσες διεργασίες εκκινούν την ασθένεια. Αντίθετα, η χρόνια φλεγμονή είναι



χαρακτηριστική στον ΣΔτ2 και θεωρείται ως συνέπεια της αύξησης της αντίστασης στην ινσουλίνη και του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης (Rübsam et al., 2018; Forrester et al., 2020).

Εκτός από μια εξελισσόμενη ασθένεια, έχει αναφερθεί ότι ο διαβήτης εξελίσσεται από μια μεταβολική διαταραχή σε μια φλεγμονώδη κατάσταση. Πιο συγκεκριμένα, έχει προταθεί ότι η μακροχρόνια έμφυτη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα τη χρόνια φλεγμονή, επιφέρει ασθένεια έναντι επιδιόρθωσης, με πιθανή συνέπεια την ανάπτυξη και την εξέλιξη του ΣΔτ2 (Oguntibeju, 2019). Ενδιαφέρον παρουσιάζουν ορισμένες ερευνητικές μελέτες, οι οποίες έχουν καταδείξει ότι η χαμηλού βαθμού φλεγμονή σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2 και ότι η υποκλινική φλεγμονή συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη και συνδέεται με τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, που περιλαμβάνουν την υπεργλυκαιμία (Pitsavos et al., 2007; Hall et al., 2011; van Greevenbroek et al., 2013).

Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες έχει αναφερθεί ως γνωστή οδός στην παθογένεση των διαβητικών επιπλοκών (Asmat et al., 2016). Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία πιστεύεται, ότι αυξάνει τα επίπεδα των προφλεγμονωδών πρωτεϊνών με διηθημένα μακροφάγα, που εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες, οδηγώντας σε τοπική και συστηματική φλεγμονή. Έχει παρατηρηθεί, ότι η αυξημένη έκκριση του παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (TNF-alpha) συνδέεται με τη σχετιζόμενη με την παχυσαρκία αντίσταση στην ινσουλίνη, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔτ2 (Tsalamandris et al., 2019; Oguntibeju, 2019).

Αν και έχουν αναπτυχθεί διάφορα αντιδιαβητικά φάρμακα, οι σχετικές παρενέργειες, όπως γαστρεντερικά συμπτώματα, καρδιακή ανεπάρκεια, αύξηση βάρους, οίδημα, παγκρεατίτιδα διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας και λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων, κ.λπ., έρχονται να αναδειχθούν σε ένα πρόσφατο βάρος για τους ασθενείς. Ως εκ τούτου, απαιτούνται θεραπείες με λιγότερες παρενέργειες και τα φυτικά εκχυλίσματα μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση (Lee et al., 2021).

Μια κατηγορία φυτικών εκχυλισμάτων, που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην περίπτωση θεραπείας του διαβήτη είναι και εκείνα που

προέρχονται από διάφορα αρωματικά φυτά όπως η κουρκουμίνη και το τζίντζερ. Ενδεικτικά η κουρκουμίνη είναι ένα βιοδραστικό μόριο, που υπάρχει στο ρίζωμα του φυτού *Curcuma longa*, γνωστό και ως κουρκουμάς. Η κουρκουμίνη έχει διαφορετικές φαρμακολογικές και βιολογικές επιδράσεις που έχουν περιγραφεί τόσο από *in vitro* όσο και από *in vivo* μελέτες και περιλαμβάνουν αντιοξειδωτικά, καρδιοπροστατευτικά, αντιφλεγμονώδη, αντιμικροβιακά, νεφροπροστατευτικά, αντινεοπλασματικά, ηπατοπροστατευτικά, ανοσοτροποποιητικά, υπογλυκαιμικές και αντιρευματικές επιδράσεις. Σε ζωικά μοντέλα, το εκχύλισμα κουρκουμίνης έχει βρεθεί, ότι καθυστερεί την ανάπτυξη του διαβήτη, βελτιώνει τις λειτουργίες των β-κυττάρων, αποτρέπει τον θάνατο των β-κυττάρων και μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη (Pivari et al., 2019). Όσον αφορά το τζίντζερ, στη μελέτη των Arablou et al. (2014) αυτό επέφερε βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και ορισμένα κλάσματα του λιπιδικού προφίλ και μειωμένη CRP και PGE2 σε ασθενείς με ΣΔτ2, γεγονός που υποδηλώνει ότι το τζίντζερ μπορεί να θεωρηθεί ως αποτελεσματική θεραπεία για την πρόληψη των επιπλοκών του διαβήτη.

Δεδομένου ότι τα εκχυλίσματα αρωματικών φυτών είναι πολλά υποσχόμενα σκευάσματα όσον αφορά τη διαχείριση της φλεγμονώδους διαδικασίας που διαδραματίζει καίριο ρόλο στην ανάπτυξη, αλλά και εξέλιξη του ΣΔ, αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η *in vitro* διερεύνηση των παραμέτρων της αντιφλεγμονώδους δράσης τους, καθώς και της συσχέτισης αυτών με τον Σακχαρώδη Διαβήτη, που αποτελεί και το σκοπό της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

# Κεφάλαιο 1. Σακχαρώδης Διαβήτης

## 1.1 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια πολύπλευρη μεταβολική διαταραχή, που επηρεάζει την κατάσταση της γλυκόζης στο ανθρώπινο σώμα. Η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και η υπεργλυκαιμία αποτελούν τα κύρια κλινικά και διαγνωστικά χαρακτηριστικά και είναι το αποτέλεσμα απόλυτης ή σχετικής ανεπάρκειας ινσουλίνης ή αντίστασης στη δράση της. Η χρόνια υπεργλυκαιμία που σχετίζεται με τον διαβήτη μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία και ανεπάρκεια μιας σειράς οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς, των νεφρών, των νεύρων, της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων (Inzucchi, 2013). Ο ΣΔ μπορεί να εμφανιστεί με χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως η πολιδιψία, η πολουρία, η πολυφαγία, η θολή όραση και η απώλεια βάρους. Η διαταραχή της ανάπτυξης και η ευαισθησία σε ορισμένες λοιμώξεις ενδέχεται επίσης να συνοδεύουν τη χρόνια υπεργλυκαιμία. Συχνά, τα συμπτώματα δεν είναι σοβαρά ή μπορεί να απουσιάζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Κατά συνέπεια μπορεί να υπάρχει υπεργλυκαιμία επαρκής για να προκαλέσει παθολογικές και λειτουργικές μεταβολές για μεγάλο χρονικό διάστημα, πριν την πραγματοποίηση της σχετικής διάγνωσης (Kuldeep & Dinesh, 2018).

Οι οξείες και συχνά απειλητικές για τη ζωή συνέπειες του ανεξέλεγκτου διαβήτη περιλαμβάνουν την κετοξέωση ή μια μη κετωτική υπερωσμωτική κατάσταση, που με τη σειρά τους μπορούν να οδηγήσουν σε λήθαργο, κώμα και, ελλείψει αποτελεσματικής θεραπείας, θάνατο. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του ΣΔ περιλαμβάνουν την προοδευτική ανάπτυξη των ειδικών επιπλοκών της αμφιβληστροειδοπάθειας με πιθανή τύφλωση, τη νεφροπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια ή/και νευροπάθεια με κίνδυνο έλκους του ποδιού και ακρωτηριασμού, τις αρθρώσεις Charcot και χαρακτηριστικά αυτόνομης δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της σεξουαλικής δυσλειτουργίας (Bettencourt-Silva et al., 2019). Η κλινική σχέση μεταξύ του διαβήτη και της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου είναι καλά εδραιωμένη, με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο (CVD) να είναι σημαντικά αυξημένος σε ασθενείς με διαβήτη. Επιπλέον, η καρδιαγγειακή νόσος εμφανίζεται συνήθως μια έως δύο

δεκαετίες νωρίτερα σε άτομα με διαβήτη, με πιο επιθετική, σοβαρή και διάχυτη κατανομή (Katakami et al., 2018).

## 1.2 Ταξινόμηση Σακχαρώδους Διαβήτη

Παραδοσιακά, η πλειονότητα των περιπτώσεων διαβήτη εμπίπτει στις δυο ευρείες παθογενετικές κατηγορίες, ήτοι τον τύπο 1 (ΣΔτ1) και τον τύπο 2 (ΣΔτ). Ωστόσο, σε ορισμένα άτομα αυτή η άκαμπτη ταξινόμηση δεν είναι εφαρμόσιμη, επειδή στην παθογένειά του διαβήτη εμπλέκονται άλλα γενετικά, ανοσολογικά ή νευροενδοκρινολογικά μονοπάτια (Gothai et al., 2016). Η διάγνωση ενός ατόμου με ένα τύπο διαβήτη συχνά εξαρτάται από τις συνθήκες, που υφίστανται κατά τη στιγμή της διάγνωσης του και πολλά διαβητικά άτομα δεν εντάσσονται εύκολα σε μια κατηγορία. Για παράδειγμα, μια γυναίκα με σακχαρώδη διαβήτη κύησης μπορεί να συνεχίσει να είναι υπεργλυκαιμική μετά τον τοκετό και μπορεί να διαπιστωθεί, ότι στην πραγματικότητα πάσχει από ΣΔτ2 (Kuldeep & Dinesh, 2018).

Ο ΣΔτ1 είναι μια αυτοάνοση διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από επιλεκτική, ειδική καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων, που παράγουν ινσουλίνη, χωρίς εμφανείς παθολογικές αλλοιώσεις των άλλων κυττάρων Langerhans (Tsalamandris et al., 2019). Ο ΣΔτ1 σχετίζεται με απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης λόγω ενός μηχανισμού, που δεν είναι απόλυτα κατανοητός και όπου η ανοσολογική καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος είναι το χαρακτηριστικό της διαταραχής, με την υπεργλυκαιμία να εμφανίζεται μόνο όταν έχει απολεστεί περισσότερο από το 90% των βήτα κυττάρων (American Diabetes Association, 2018). Ωστόσο, ο ΣΔτ1 εμφανίζει σημαντική ετερογένεια ως προς την ηλικία έναρξης, τη σοβαρότητα της αυτοάνοσης απόκρισης και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ενώ έχει επίσης αποδειχθεί ότι τόσο η χυμική, όσο και η κυτταρική ανοσία εμπλέκονται στην παθογένεση του (Roep et al., 2021). Οι πρώτες θεωρίες σχετικά με την προδιάθεση σε αυτό τον τύπο διαβήτη, υποστηρίζουν, ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ενεργοποίησης στην πρώιμη ζωή, όπως οι λοιμώξεις, η διατροφή και οι χημικές ουσίες, που είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν ορισμένους καταρράκτες του ανοσοποιητικού, εξακολουθούν να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο, παρόλο που το αρχικό συμβάν είναι ακόμη ασαφές (Traversi et al., 2020).

Ο ΣΔτ2 είναι η πιο κοινή μορφή διαβήτη, αντιπροσωπεύοντας το 90-95% των περιπτώσεων. Η ανάπτυξή του είναι δευτερογενής σε μια σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης, αλλά το κύριο ελάττωμα είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη (American Diabetes Association, 2018). Έχουν διατυπωθεί διάφορες προτάσεις και υποθέσεις για την περιγραφή των μηχανισμών, που συνήθως εμπλέκονται στη διάδοση του διαβήτη. Η αύξηση του επιπολασμού της πάθησης έχει συσχετιστεί με καλά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, όπως η υιοθέτηση ενός δυτικού τρόπου ζωής, η καθιστική ζωή, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και μια υψηλή σε θερμίδες διατροφή (Al Mansour et al., 2019). Η γενετική προδιάθεση, η εθνικότητα και η γήρανση αποτελούν μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για το ΣΔτ2, ενώ άλλοι, όπως το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία, η ανθυγιεινή διατροφή, η ανεπαρκής φυσική δραστηριότητα και το κάπνισμα μπορούν να τροποποιηθούν μέσω συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών αλλαγών (Ismail, Materwala & Al Kaabi, 2021). Ωστόσο, αυξανόμενα στοιχεία έχουν δείξει, ότι οι φλεγμονώδεις οδοί είναι οι κύριοι, κοινοί παθογενετικοί μεσολαβητές στη φυσική πορεία του διαβήτη υπό το ερέθισμα των παραγόντων κινδύνου, που περιγράφονται ανωτέρω (Tsalamandris et al., 2019).

Ο τρίτος τύπος διαβήτη, είναι ο διαβήτης κύησης, που διαγιγνώσκεται στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και που δεν ήταν εμφανής πριν από την κύηση. Τέλος, υπάρχει μια σειρά από ειδικούς τύπους διαβήτη, που οφείλονται σε άλλες αιτίες, π.χ. σύνδρομο μονογονικού διαβήτη (όπως ο νεογνικός διαβήτης και ο διαβήτης οψίμου έναρξης στους νέους), οι παθήσεις του εξωκρινούς παγκρέατος (όπως η κυστική ίνωση και η παγκρεατίτιδα) και ορισμένοι τύποι διαβήτη, που προκαλούνται από έκθεση σε φάρμακα ή χημικά (όπως με τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, αντιρετροϊκών φαρμάκων για τη θεραπεία του HIV/AIDS ή μετά από μεταμόσχευση οργάνων) (American Diabetes Association, 2020). Μονογονιδιακά ελαττώματα που προκαλούν δυσλειτουργία των β-κυττάρων, όπως ο νεογνικός διαβήτης και ο οψίμου έναρξης διαβήτης των νέων MODY, αντιπροσωπεύουν ένα μικρό τμήμα των ασθενών με διαβήτη (<5%). Ο MODY χαρακτηρίζεται συχνά από εμφάνιση υπεργλυκαιμίας σε νεαρή ηλικία (συνήθως πριν από την ηλικία των 25 ετών, αν και η διάγνωση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε μεγαλύτερες ηλικίες). Χαρακτηρίζεται από μειωμένη έκκριση ινσουλίνης με

ελάχιστα ή καθόλου ελαττώματα στη δράση της ινσουλίνης (ελλείπει συνυπάρχουσας παχυσαρκίας). Κληρονομείται με αυτοσωμικό κυρίαρχο πρότυπο με ανωμαλίες σε τουλάχιστον 13 γονίδια σε διαφορετικά χρωμοσώματα, να έχουν εντοπιστεί μέχρι σήμερα (Kuldeep & Dinesh, 2018).

### **1.3 Παράγοντες κινδύνου**

Ο ΣΔτ1 είναι μια αυτοάνοση διαταραχή, που επηρεάζει εκατομμύρια άτομα σε όλο τον κόσμο. Η συχνότητα του ΣΔτ1 στα παιδιά αυξάνεται παγκοσμίως με ταχύτατους ρυθμούς, γεγονός που δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά από γενετικούς παράγοντες (Katsarou et al., 2017). Πρόκειται για μια χρόνια αυτοάνοση νόσος, που έχει ως αποτέλεσμα την καθορισμένη ανοσολογική καταστροφή των β-κυττάρων, που παράγουν ινσουλίνη και σχετίζεται με σημαντικές ψυχολογικές, οικογενειακές και κοινωνικές διαταραχές (DiMeglio et al., 2018). Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως ορισμένοι διατροφικοί παράγοντες και ιοί πιστεύεται, ότι ενεργοποιούν την αυτοάνοση διαδικασία, οδηγώντας στην καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και κατά συνέπεια την έναρξη του ΣΔτ1. Η γενετική προδιάθεση είναι μια άλλη προϋπόθεση, που επιτρέπει στην αυτοάνοση διαδικασία να προχωρήσει (Ismail et al., 2020).

Τα άτομα, που προορίζονται να αναπτύξουν ΣΔτ1 θεωρείται, ότι ξεκινούν τη ζωή τους με πλήρη λειτουργικότητα των β-κυττάρων. Ωστόσο, μια προσβολή, πιθανώς περιβαλλοντικής φύσεως, έρχεται να ενεργοποιήσει μια διαδικασία, που μεταξύ άλλων περιλαμβάνει τη στρατολόγηση κυττάρων, που παρουσιάζουν αντιγόνα. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα δεσμεύουν αυτοαντιγόνα, που απελευθερώνονται από τραυματισμένα β-κύτταρα και μεταφέρονται στους παγκρεατικούς λεμφαδένες, όπου στη συνέχεια παρουσιάζονται σε αυτοαντιδραστικά T κύτταρα (Atkinson et al., 2015). Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις, ότι οι υποκείμενοι μηχανισμοί στην παθογένεση των διαβητικών επιπλοκών περιλαμβάνουν ορισμένες γενετικές και επιγενετικές τροποποιήσεις, διατροφικούς παράγοντες και την καθιστική ζωή (Kautzky-Willer, Harreiter & Pacini, 2016). Η ηλικία της μητέρας > 35 ετών κατά τον τοκετό, η παρουσία διαβήτη κύησης, η προεκλαμψία και η λήψη φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης έχουν

συσχετιστεί με την εμφάνιση ΣΔτ1. Επιπλέον, τα παιδιά με χαμηλό βάρος γέννησης (< 2.500 γραμμάρια) και εκείνα που έπασχαν από νεογνικές παθήσεις (αναπνευστική δυσχέρεια, ίκτερο και λοίμωξη) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ1. Η κατανάλωση αγελαδινού γάλακτος κατά το 1<sup>ο</sup> έτος της ζωής έχει επίσης αναδειχθεί ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΣΔτ1. Ωστόσο, το συμπλήρωμα βιταμίνης D και η αυξημένη διάρκεια του θηλασμού θεωρούνται σημαντικοί προστατευτικοί παράγοντες (Ismail et al., 2020).

Οι παράγοντες κινδύνου για ΣΔτ2 περιλαμβάνουν έναν πολύπλοκο συνδυασμό γενετικών, μεταβολικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους συμβάλλοντας στον επιπολασμό του. Αν και η ατομική προδιάθεση για ΣΔτ2 λόγω μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (εθνικότητα και οικογενειακό ιστορικό/γενετική προδιάθεση) έχει ισχυρή γενετική βάση, στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν, ότι πολλές περιπτώσεις ΣΔτ2 μπορούν να προληφθούν βελτιώνοντας τους κύριους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου (παχυσαρκία, χαμηλή φυσική δραστηριότητα και ανθυγιεινή διατροφή) (Galicia-Garcia et al., 2020).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η επίπτωση και ο επιπολασμός του ΣΔτ2 διαπιστώθηκε, ότι ποικίλλει ευρέως ανάλογα με την εθνικότητα και τη γεωγραφική περιοχή με τους Ιάπωνες (NCD Risk Factor Collaboration, 2016; Mukai et al., 2018), τους Ισπανόφωνους Αμερικανούς (Aguayo-Mazzucato et al., 2019) και τους ιθαγενείς Αμερικανούς (Bullock et al., 2020) να παρουσιάζουν τον υψηλότερο κίνδυνο. Επίσης, έχουν βρεθεί υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης του ΣΔτ2 στους Ασιάτες εν συγκρίσει με το λευκό πληθυσμό (Sattar et al., 2015; Fan et al., 2017), ενώ αντίστοιχα υψηλότερος είναι και ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔτ2 μεταξύ των ατόμων αφρικανικής καταγωγής (Layton et al., 2018). Αν και δεν έχει βρεθεί η σαφής αιτιολογία, έχει υποτεθεί, ότι στις εθνοτικές διαφορές στην ευπάθεια στο ΣΔτ2 συμβάλλουν παράγοντες όπως ο σύγχρονος τρόπος ζωής (που προάγουν την παχυσαρκία), η κοινωνικοοικονομική και άμεση γενετική προδιάθεση ή οι περιβαλλοντικές αλληλεπιδράσεις των γονιδίων. Η γενετική προδιάθεση δε, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2. Την τελευταία δεκαετία, αρκετές μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος του ΣΔτ2 έχουν δείξει την πολύπλοκη πολυγονιδιακή φύση της νόσου, στην οποία οι περισσότεροι

από αυτούς τους τόπους (loci) αυξάνουν τον κίνδυνο ΣΔτ2 μέσω πρωτογενών επιδράσεων στην έκκριση ινσουλίνης και μια μειωτική δράση μέσω της μείωσης της δράσης της ινσουλίνης (Fuchsberger et al., 2016). Οι Dimas et al. (2014) ομαδοποίησαν αυτές τις παραλλαγές με βάση τους πιθανούς ενδιάμεσους μηχανισμούς τους στην παθοφυσιολογία ΣΔτ2, με τέσσερις παραλλαγές που ταιριάζουν με ένα σαφές μοτίβο αντίστασης στην ινσουλίνη: δύο τόποι μειώνουν την έκκριση της ινσουλίνης με υπεργλυκαιμία νηστείας, εννέα μειώνουν την έκκριση της ινσουλίνης με φυσιολογική γλυκαιμία νηστείας και ένας παρεμβαίνει στην επεξεργασία της ινσουλίνης. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, η γενετική αρχιτεκτονική του ΣΔτ2 είναι εξαιρετικά πολυγονιδιακή και απαιτούνται πρόσθετες μελέτες συσχέτισης για τον εντοπισμό των περισσότερων τόπων γονιδιακής ευαισθησίας στον ΣΔτ2 (Flannick & Florez, 2016). Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των τόπων ευαισθησίας και των περιβαλλοντικών παραγόντων θα μπορούσαν να αποτελούν τη βάση της άγνωστης κληρονομικότητας του ΣΔτ2, επομένως η επίδραση μιας δεδομένης γενετικής παραλλαγής μπορεί να ρυθμιστεί από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες (και αντίστροφα), όπως αποδεικνύεται τόσο από μελέτες παρατήρησης, όσο και από κλινικές δοκιμές (Li et al., 2020).

Η παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος [ΔΜΣ] $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για το ΣΔτ2 (Bellou et al., 2018) και σχετίζεται με μεταβολικές ανωμαλίες, που καταλήγουν σε αντίσταση στην ινσουλίνη (Okura et al., 2018). Υπάρχει μια αντίστροφη γραμμική σχέση μεταξύ του ΔΜΣ και της ηλικίας κατά τη διάγνωση του ΣΔτ2 (Tanamas et al., 2016; Edqvist et al., 2018). Οι ακριβείς μηχανισμοί, με τους οποίους η παχυσαρκία προκαλεί ΣΔτ2 και αντίσταση στην ινσουλίνη παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Ωστόσο, πολλοί παράγοντες φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αυτής της παθολογικής διαδικασίας, η οποία περιλαμβάνει τόσο αυτόνομους κυτταρικούς μηχανισμούς, όσο και ενδοοργανικές επικοινωνίες. Ο καθιστικός τρόπος ζωής είναι ένας άλλος παράγοντας κινδύνου για το ΣΔτ2. Υπάρχει μια εμφανής σχέση μεταξύ της έλλειψης φυσικής δραστηριότητας, της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου (Lim & Pranata, 2020). Έχουν εντοπιστεί τρία κύρια οφέλη της φυσικής δραστηριότητας στην καθυστέρηση εμφάνισης του διαβήτη. Πρώτον, η σύσπαση των κυττάρων των σκελετικών μυών προκαλεί αύξηση της ροής του αίματος στους μύς, ενισχύοντας



την πρόσληψη γλυκόζης από το πλάσμα. Δεύτερον, η φυσική δραστηριότητα μειώνει το περιβόητο ενδοκυτταρικό λίπος, το οποίο είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου που προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη (Pedersen, 2017). Τρίτον, η άσκηση μέτριας έντασης έχει αποδειχθεί, ότι βελτιώνει την πρόσληψη γλυκόζης κατά 40% (Motiani et al., 2017). Η φυσική δραστηριότητα βελτιώνει την πρόσληψη γλυκόζης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αλλά μπορεί επίσης να βελτιώσει ή ακόμα και να αναστρέψει τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, που είναι προδιαθεσικοί παράγοντες του ΣΔτ2 (Pedersen, 2017).

Το κάπνισμα έχει προταθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για το ΣΔτ2 τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες (Xie, Wang & Lu, 2018; Campagna et al., 2019). Σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, φλεγμονή και δυσλιπιδαιμία, και συσσωρευμένα στοιχεία υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο διαβήτη, που σχετίζεται με το κάπνισμα (Yuan et al., 2019). Αρκετές προηγούμενες μετα-αναλύσεις έχουν καταδείξει, ότι τόσο το ενεργητικό, όσο και το παθητικό κάπνισμα είναι σημαντικοί τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για ΣΔτ2 (Qin et al., 2013; Pan et al., 2015).

#### **1.4 Επιδημιολογικά Στοιχεία**

Η πρώτη παγκόσμια έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για τον διαβήτη, που δημοσιεύτηκε το 2016 καταδεικνύει, ότι ο αριθμός των ενηλίκων που ζουν με διαβήτη έχει σχεδόν τετραπλασιαστεί από το 1980 σε 422 εκατομμύρια ενήλικες και αναμένεται να αυξηθεί σε 552 εκατομμύρια έως το 2030 (WHO, 2016). Επομένως, η ανάγκη για αποτελεσματικές νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία ή/και την πρόληψη του διαβήτη και της αθηροσκληρωτικής νόσου είναι ζωτικής σημασίας (Tsalamandris et al., 2019).

Τα επιδημιολογικά δεδομένα καταλήγουν σε ορισμένες ανησυχητικές εκτιμήσεις και προβλέπουν ένα μάλλον δυσοίωνο μέλλον, καθώς ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και του ΣΔτ2 συνεχίζει να αυξάνεται παγκοσμίως. Αυτή η δυσμενής εξέλιξη οφείλεται στην υιοθέτηση ολοένα και περισσότερο τρόπων ζωής, που συνδέονται με χαμηλή ενεργειακή δαπάνη και υψηλή θερμιδική πρόσληψη, ιδιαίτερα σε χώρες με χαμηλότερο εισόδημα και σε αναπτυσσόμενες χώρες. Εκτιμάται, ότι ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από ΣΔτ2 θα αυξηθεί από 415

εκατομμύρια σε 642 εκατομμύρια έως το 2040 (Ogurtsova et al., 2017). Περαιτέρω, ο ΣΔτ2 έχει τεκμηριωθεί ως ο τρίτος συνηθέστερος παράγοντας κινδύνου για χρόνια ζωής προσαρμοσμένα στην αναπηρία παγκοσμίως (GBD 2015 Risk Factors Collaborators; 2016), ενώ οι ιατρικές δαπάνες που σχετίζονται με αυτόν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος προβλέπεται να τριπλασιαστούν έως και τρεις φορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Bommer et al., 2018).

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF), το 2019, ο διαβήτης προκάλεσε 4,2 εκατομμύρια θανάτους και 463 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας μεταξύ 20 και 79 ετών ζούσαν με διαβήτη, αριθμός που πιθανότατα θα ανέλθει στα 700 εκατομμύρια μέχρι το 2045. Ο διαβήτης ήταν η υποκείμενη αιτία υγειονομικών δαπανών τουλάχιστον 720 δισεκατομμυρίων δολαρίων ΗΠΑ το 2019. Επιπλέον, η πραγματική επιβάρυνση της νόσου του ΣΔτ2 είναι πιθανό να υπο-εκτιμάται, καθώς 1 στους 3 διαβητικούς υποδιαγνώστηκαν και ως εκ τούτου ο αριθμός των υποδιαγνωσμένων ατόμων ισοδυναμεί με 232 εκατομμύρια άτομα. Ο μεγαλύτερος αριθμός ατόμων που πάσχουν από διαβήτη είναι ηλικίας μεταξύ 40 και 59 ετών. Η επίπτωση και ο επιπολασμός του ΣΔ2 ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, με περισσότερο από το 80% των ασθενών να ζουν σε χώρες χαμηλού έως μεσαίου εισοδήματος, γεγονός που θέτει πρόσθετες προκλήσεις στην αποτελεσματική θεραπεία του. Τέλος, οι ασθενείς με ΣΔτ2 έχουν 15% αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη με τη καρδιαγγειακή νόσο να αναδεικνύεται ως η σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας, που σχετίζεται με το ΣΔτ2 (Galicia-Garcia et al., 2020).

## **1.5 Φυσική Εξέλιξη & Πρόγνωση**

Ανεξάρτητα από την ιδιαίτερη παθοφυσιολογία του τύπου διαβήτη, από τον οποίο πάσχει ένα άτομο, το κοινό χαρακτηριστικό της συντριπτικής πλειοψηφίας των μορφών διαβήτη είναι η υπεργλυκαιμία, που προκύπτει από την καταστροφή ή τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων. Υπάρχει ένα συνεχές προοδευτικής δυσγλυκαιμίας, καθώς η ανεπάρκεια ινσουλίνης αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου. Η κατανόηση της φυσικής ιστορίας, που σχετίζεται με τη μάζα και τη λειτουργία των β-κυττάρων είναι το κλειδί για την ταξινόμηση των ασθενειών και τον εντοπισμό

των καλύτερων παρεμβάσεων για την πρόληψη ή την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου και των επιπλοκών της (Skyler et al., 2017).

Ενώ ο τύπος ΣΔτ1 προκύπτει από την ανοσο-μεσολαβούμενη καταστροφή των β-κυττάρων και ο ΣΔτ2 σχετίζεται κυρίως με ελαττώματα έκκρισης ινσουλίνης ειδικά για τη γλυκόζη, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις σημαντικής επικάλυψης σε όλο το φάσμα του διαβήτη. Για παράδειγμα, η μάζα των β-κυττάρων μειώνεται επίσης σε άτομα με ΣΔτ2 (Chen et al., 2017). Τόσο στον διαβήτη τύπου 1, όσο και τύπου 2, η απόκριση στο στρες, που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία μπορεί να παίζει ρόλο στην απόπτωση των β-κυττάρων (Hasnain et al., 2016). Οι αλλαγές στον φαινότυπο των β-κυττάρων, που σχετίζονται με την υπεργλυκαιμία μπορεί να αντικατοπτρίζουν μια αποδιαφοροποίηση τους, που είναι σημαντική για τη φυσική ιστορία και τη σταδιοποίηση του διαβήτη (Moin & Butler, 2019). Σαφώς, ο ανεπαρκής αριθμός ή η λειτουργική μείωση των β-κυττάρων είναι κεντρικός για την υπεργλυκαιμία και τις κατάντη επιπλοκές του διαβήτη (Skyler et al., 2017).

Η μη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης μπορεί να συμβεί πολύ πριν από τη διάγνωση του ΣΔτ1, με σταδιακή μείωση που αρχίζει τουλάχιστον 2 χρόνια πριν από τη διάγνωση και επιταχύνεται κατά το εγγύς στη διάγνωση, χρονικό διάστημα. Μια μείωση στην ευαισθησία των β-κυττάρων στη γλυκόζη φαίνεται να συμβαίνει σε παρόμοιο χρονικό πλαίσιο. Καθώς η πρώιμη απόκριση ινσουλίνης υποχωρεί, η μεταγενέστερη απόκριση στην ινσουλίνη γίνεται μεγαλύτερη, υποδεικνύοντας έναν πιθανό αντισταθμιστικό μηχανισμό. Η επιταχυνόμενη απώλεια της ανταπόκρισης στην ινσουλίνη συνεχίζεται στην πρώιμη μεταδιαγνωστική περίοδο (Sosenko et al., 2013; Pozzilli & Signore, 2019).

Η μείωση της έκκρισης ινσουλίνης κατά τα πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση έχει περιγραφεί ως διφασική, πιο απότομη κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους από ό,τι κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους, μετά τη διάγνωση. Τα δεδομένα δείχνουν επίσης, ότι ο ρυθμός μείωσης είναι πιο βραδύς στους ενήλικες. Η απώλεια της έκκρισης ινσουλίνης μπορεί να συνεχιστεί για χρόνια μετά τη διάγνωση, έως ότου παραμείνει μικρή ή καθόλου έκκριση ινσουλίνης (Yuan et al., 2021). Ωστόσο, χαμηλά επίπεδα C-πεπτιδίου είναι ανιχνεύσιμα στην πλειοψηφία των ασθενών μετά από 30 έτη από τη διάγνωση ΣΔτ1 (Januszewski et al., 2021).

Τα επίπεδα γλυκόζης είναι επίσης συχνά αυξημένα χρόνια, πριν από τη διάγνωση του ΣΔτ1. Ακόμη και εντός του φυσιολογικού εύρους, τα υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης είναι προγνωστικά της νόσου, ενώ υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της (Lucier & Weinstock, 2022). Μεταβολικοί δείκτες της εξέλιξης του διαβήτη, όπως η εμφάνιση δυσγλυκαιμίας, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ακριβέστερη πρόβλεψη της εμφάνισης διαβήτη σε άτομα σε κίνδυνο (Insel et al., 2015).

Η ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης είναι κεντρική στην παθοφυσιολογία του ΣΔτ2. Προκειμένου να διατηρηθούν τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης, η έκκριση ινσουλίνης ποικίλλει σε μεγάλο εύρος ως απόκριση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η σχέση μεταξύ έκκρισης ινσουλίνης και ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι καμπυλόγραμμη και εκφράζεται ως δείκτης έκκρισης ινσουλίνης/ινσουλινοαντίστασης (disposition index). Τα άτομα με ΣΔτ2 δεν μπορούν να αυξήσουν επαρκώς την έκκριση ινσουλίνης, ώστε να υπερνικήσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και έχουν χαμηλό disposition index (Galicia-Garcia et al., 2020). Κατά συνέπεια, ενώ τα απόλυτα επίπεδα ινσουλίνης μπορεί να είναι υψηλότερα σε παχύσαρκα άτομα με ΣΔτ2, που είναι ανθεκτικά στην ινσουλίνη από ό, τι σε νορμοβαρή άτομα, που είναι αντίστοιχα ευαίσθητα στην ινσουλίνη, είναι χαμηλότερα από τα ενδεδειγμένα επίπεδα για τον βαθμό αντίστασης τους στην ινσουλίνη. Η έκκριση ινσουλίνης πρώτης φάσης, ειδικά ως απόκριση στη διέγερση από τη γλυκόζη, είναι σημαντικά μειωμένη ή χαμένη (Lu et al., 2020). Η μέγιστη έκκριση ινσουλίνης και η ενίσχυση των αποκρίσεων ινσουλίνης από υπεργλυκαιμία σε ερεθίσματα, που δεν σχετίζονται με τη γλυκόζη, μειώνονται σημαντικά και η αναλογία προϊνσουλίνης προς ινσουλίνη (C-πεπτίδιο) είναι υψηλή στον ΣΔτ2 (Then et al., 2020). Με την πάροδο του χρόνου, η υπεργλυκαιμία τείνει να γίνεται πιο σοβαρή και πιο δύσκολη να θεραπευτεί. Αυτή η προοδευτική φύση του διαβήτη ΣΔτ2 οφείλεται συνήθως σε συνεχή επιδείνωση της λειτουργίας των β-κυττάρων (Skyler et al., 2017).

Ενώ ο προδιαβήτης και ο διαβήτης διαγιγνώσκονται με απόλυτες τιμές αναφοράς, η δυσγλυκαιμία εξελίσσεται συνεχώς και συνεπώς ο πρώιμος έλεγχος προσφέρει ένα παράθυρο για θεραπεία, που μπορεί να αποτρέψει ή να καθυστερήσει την εξέλιξη της νόσου και τις επιπλοκές της (US Preventive Services

Task Force et al., 2021). Στον προδιαβήτη, η διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη ή η μειωμένη γλυκόζη νηστείας υποδηλώνει επίπεδα γλυκόζης υψηλότερα από τα φυσιολογικά, αλλά όχι εντός του εύρους του διαβήτη. Επί του παρόντος, οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί δεν θεραπεύουν αυτούς τους ασθενείς, ώστε να ελέγξουν πλήρως τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ακόμη και μετά την έναρξη της θεραπείας στο διαγνωσμένο διαβήτη, η εντατικοποίηση της θεραπείας συχνά καθυστερεί, εκθέτοντας τους ανθρώπους σε υπεργλυκαιμία για πολλά χρόνια (Beulens et al., 2019).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει, ότι η θεραπεία με αλλαγή τρόπου ζωής ή φαρμακευτική αγωγή μπορεί να μειώσει την εξέλιξη από τον προδιαβήτη στον διαβήτη (Glechner et al., 2018; Sheng et al., 2019). Επιπλέον, ένα κλινικό όφελος από την πρώιμη θεραπεία είναι ο περιορισμός της αμφιβληστροειδοπάθειας και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Kumar & Suresh, 2020). Αυτά τα στοιχεία υποδηλώνουν, ότι ο εντοπισμός του προδιαβήτη σε πρώιμο στάδιο και η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης κοντά στο φυσιολογικό θα μπορούσε να αλλάξει τη φυσική ιστορία της νόσου (Skyler et al., 2017).

## **1.6 Επιπλοκές**

Οι επιπλοκές του διαβήτη μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε οξείες και χρόνιες. Οι οξείες επιπλοκές περιλαμβάνουν την υπογλυκαιμία, τη διαβητική κετοξέωση και την υπερωσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση (ΥΥΚ). Οι χρόνιες επιπλοκές περιλαμβάνουν τη μικροαγγειακή και μακροαγγειακή νόσο (Ojo, 2016). Η μικροαγγειακή νόσος οδηγεί σε αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια, οι οποίες είναι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με διαβήτη (Migdalís et al., 2022). Η μακροαγγειακή (ή καρδιαγγειακή) νόσος των μεγαλύτερων αρτηριών είναι μια σύνθετη φλεγμονώδης διαδικασία, που οδηγεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερειακή αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) (Petrie et al., 2018).

### **1.6.1 Οξείες Επιπλοκές**

#### **1.6.1.1 Υπογλυκαιμία**

Οι ιατρογενείς επιπλοκές της ακατάλληλης χορήγησης δόσης ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία (Iqbal & Heller, 2016). Σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη, αυτή η κατάσταση ορίζεται ως η ασυνήθιστα χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα, που εκθέτει το άτομο σε πιθανή βλάβη (Agrawal et al., 2022). Υπολογίζεται ότι οι ασθενείς με ΣΔτ1 υποφέρουν από συμπτωματικά υπογλυκαιμικά επεισόδια δύο φορές την εβδομάδα και τουλάχιστον μια φορά το χρόνο με ένα σοβαρό επεισόδιο. Περίπου το 2–4% των θανάτων ασθενών με ΣΔ οφείλονται σε υπογλυκαιμικά επεισόδια. Ωστόσο, οι ασθενείς με ΣΔτ2 παρουσιάζουν επί της ουσίας λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια εν συγκρίσει με εκείνους, που πάσχουν από ΣΔτ1 (Paluchamy, 2019).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει, ότι η αναποτελεσματική διαχείριση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμπτωμάτων (Leon & Maddox, 2015). Σε πιο σοβαρά στάδια, λόγω της στέρησης του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα άτομα με υπογλυκαιμία χρειάζονται τη βοήθεια κάποιου άλλου ατόμου, προκειμένου να χορηγήσει φάρμακα ή/και υδατάνθρακες, ώστε να αυξηθούν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (Amiel et al., 2019). Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί, ότι τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας και η σοβαρότητά τους μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ασθενών ή μπορεί να εμφανίζονται διαφορετικά κάθε φορά (Agrawal et al., 2022).

#### **1.6.1.2 Διαβητική Κετοξέωση (ΔΚΟ)**

Η Διαβητική Κετοξέωση (ΔΚΟ) είναι μια απειλητική για τη ζωή επιπλοκή του διαβήτη. Εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με ΣΔτ1, αλλά δεν είναι ασυνήθιστη σε ορισμένους ασθενείς με ΣΔτ2. Η ΔΚΟ είναι μια κατάσταση απόλυτης ή σχετικής ανεπάρκειας ινσουλίνης, που ενισχύεται από την περίσσεια αντιρυθμιστικής ορμόνης γλυκόζης. Οι πιο συχνές αιτίες είναι η ανεπαρκής θεραπεία με ινσουλίνη, η ασθένεια και η νέα έναρξη διαβήτη. Η ΔΚΟ αποτελείται από την τριάδα της υπεργλυκαιμίας, της κετοναϊμίας και της μεταβολικής οξέωσης ενός χάσματος ανιόντων. Η σοβαρότητα της ΔΚΟ ταξινομείται ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή με βάση

την ένταση της μεταβολικής οξέωσης και την παρουσία αλλοιωμένης ψυχικής κατάστασης (Brandstaetter et al., 2019).

Ενώ μελέτες από τη Δανία, το Κουβέιτ, τον Καναδά και τη Γερμανία έχουν εκτιμήσει τα ποσοστά της ΔΚΟ σε προσφάτως διαγνωσμένο ΣΔτ1 σε 17,9%, 24,8%, 25,6% και 35,2%, αντίστοιχα, στα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα, το ποσοστό της ανέρχεται σε 80% (Shaltout et al., 2016; Manuwald et al., 2019; Robinson et al., 2019). Παρά τις ιατρικές προόδους στη διάγνωση και τη διαχείρισή της, η ΔΚΟ παραμένει σημαντική αιτία εισαγωγών στα νοσοκομεία και θνησιμότητας σε παιδιά και ενήλικες, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στην πραγματικότητα, πρόσφατα, υπήρξε σημαντική αύξηση στα ποσοστά εισαγωγών σε νοσοκομεία που σχετίζονται με ΔΚΟ σε αρκετές περιοχές παγκοσμίως (Benoit et al., 2018; Zhong et al., 2018). Οι πιο συχνά αναφερόμενοι δείκτες που σχετίζονται με τη νοσηλεία για ΔΚΟ είναι ο φτωχός γλυκαιμικός έλεγχος, η χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η παρουσία ψυχιατρικών παθήσεων και το γυναικείο φύλο (Eledrisi & Elzouki, 2020).

### **1.6.1.3 Η υπεροσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση (ΥΥΚ)**

Στην ΥΥΚ, υπάρχει μικρή ή καθόλου συσσώρευση κετοξέος, η συγκέντρωση γλυκόζης στον ορό συχνά υπερβαίνει τα 1000 mg/dL (56 mmol/L), η ωσμωτικότητα του πλάσματος (Posm) μπορεί να φτάσει τα 380 mOsmol/kg και συχνά υπάρχουν νευρολογικές ανωμαλίες (συμπεριλαμβανομένου κώματος σε 25-50% των περιπτώσεων) (Gosmanov et al., 2021). Η ΥΥΚ είναι μια απειλητική για τη ζωή ενδοκρινική επείγουσα κατάσταση, που επηρεάζει συχνότερα τους ενήλικες με ΣΔτ2. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης αυξήθηκε κατά 52,4% μεταξύ των παιδιών από το 1997 έως το 2009. Η ΥΥΚ εμφανίζεται σε ασθενείς με ΣΔτ2, οι οποίοι μπορούν ακόμη να παράγουν ινσουλίνη (σε αντίθεση με τη ΔΚΟ, η οποία εμφανίζεται σε άτομα με ΣΔτ1 και σε ορισμένα με ΣΔτ2) (Stoner, 2017). Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της ΥΥΚ περιλαμβάνουν βαθιά αφυδάτωση, έντονη υπεργλυκαιμία, ποικίλους βαθμούς νευρολογικής βλάβης και ήπια ή καθόλου κέτωση. Αν και η ΔΚΟ και η ΥΥΚ έχουν περιγραφεί ως διακριτές οντότητες, το ένα τρίτο των ασθενών εμφανίζει ευρήματα και των δύο. Μπορεί να αντιπροσωπεύουν τα αντίθετα άκρα του φάσματος του μη αντιρροπούμενου διαβήτη, που διαφέρουν

ως προς τον χρόνο εμφάνισης, τον βαθμό αφυδάτωσης και τη σοβαρότητα της κέτωσης (ανάλογα με τον βαθμό ινσουλινοπενίας) (Karslioglu French et al., 2019).

Τα αυξημένα επίπεδα αντιρυθμιστικών ορμονών (γλυκαγόνο, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη και αυξητική ορμόνη) εκκινούν την ΥΥΚ διεγείροντας την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης μέσω γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης, οδηγώντας σε υπεργλυκαιμία, ενδοκυτταρική εξάντληση του ύδατος και σε επακόλουθη οσμωτική διούρηση. Τα υψηλά επίπεδα κατεχολαμινών σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης μειώνουν την περιφερική πρόσληψη γλυκόζης. Η γλυκοζουρία προκαλεί μεγαλύτερη απώλεια νερού παρά νατρίου, με αποτέλεσμα υπερωσμωτικότητα και αφυδάτωση. Ο μειωμένος ενδαγγειακός όγκος, συχνά σε συνδυασμό με υποκείμενη νεφρική νόσο, μειώνει τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, μειώνοντας έτσι την κάθαρση της γλυκόζης και αυξάνοντας περαιτέρω τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (Stoner, 2017; Gosmanov et al., 2021).

## **1.6.2 Χρόνιες Επιπλοκές**

### **1.6.2.1 Διαβητική Νεφροπάθεια**

Η διαβητική νεφροπάθεια αντιπροσωπεύει μια από τις πιο κοινές χρόνιες επιπλοκές και την κύρια αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου σε ασθενείς με διαβήτη (Saran et al., 2017). Συγκεκριμένα, η συχνότητα εμφάνισης της σε ασθενείς με ΣΔτ1 και ΣΔτ2 είναι 40-50% και 30% αντίστοιχα. Επομένως, η διαβητική νεφροπάθεια προκαλεί βαρύ παγκόσμιο βάρος ασθενειών (Gnudi, Coward & Long, 2016).

Κλινικά χαρακτηρίζεται από προοδευτική πρωτεϊνουρία με αξιοσημείωτη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, που αμφότερες υποδηλώνουν επιδείνωση της λειτουργίας των νεφρών. Η σχετιζόμενη με τον διαβήτη υπεργλυκαιμία και υπέρταση διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην πυροδότηση της παθοφυσιολογικής ανάπτυξης πολλών γεγονότων στους νεφρούς, συμπεριλαμβανομένης της σπειραματικής υπερδιήθησης, της σπειραματικής υπερτροφίας, της σπειραματοσκλήρωσης και της φλεγμονής των σωληναρίων (Sternlicht & Bakris, 2016; Chen 2020). Η χρόνια φλεγμονή έχει αποδειχθεί, ότι είναι ένας βασικός παράγοντας, που οδηγεί την παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας. Μια σειρά προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων



των IL-1, IL-6, καθώς και του TNF-α, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται στενά με τη σοβαρότητα της. Οι θεραπευτικές στρατηγικές, που στοχεύουν στη φλεγμονώδη απόκριση και τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες έχουν αποδειχθεί ευεργετικές σε ζωικά μοντέλα διαβητικής νεφροπάθειας, προσφέροντας έτσι πληροφορίες για νέους θεραπευτικούς στόχους (Jung & Moon, 2021).

#### **1.6.2.2 Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια**

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η κύρια αιτία τύφλωσης σε ασθενείς με διαβήτη (Flaxman et al., 2017). Ο εκτιμώμενος παγκόσμιος επιπολασμός της με την επακόλουθη εξέλιξη των επιπλοκών, που απειλούν την όραση ανέρχεται σε 34% σε άτομα με οποιοδήποτε τύπο διαβήτη (Tilahun et al., 2020). Διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχει αποδειχθεί, ότι σχετίζονται στενά με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της μεγαλύτερης διάρκειας του διαβήτη, του ανεπαρκούς ελέγχου της γλυκόζης του αίματος και της παρατεταμένης υπέρτασης. Έχει τεκμηριωθεί επαρκώς, ότι η ενεργοποίηση μιας φλεγμονώδους απόκρισης αντιπροσωπεύει την κοινή συνέπεια αυτών των παραγόντων κινδύνου που προάγουν την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (Jia et al., 2016). Ένα ευρύ φάσμα προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών ως αποτέλεσμα μιας έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση της, ενεργοποιώντας τον NF-κΒ και άλλους προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, οδηγώντας έτσι σε αλλοιωμένη δομή και δυσλειτουργία του αμφιβληστροειδούς (Kong et al., 2021).

#### **1.6.2.3 Περιφερική Διαβητική Νευροπάθεια (ΠΔΝ)**

Η Περιφερική Διαβητική Νευροπάθεια (ΠΔΝ) είναι μια σοβαρή χρόνια επιπλοκή, που επηρεάζει περισσότερο από το 50% των διαβητικών ατόμων. Εμφανίζεται επιλεκτικά στο αισθητήριο και αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η εξέλιξη της συνδέεται στενά με την υπεργλυκαιμία, την ανεπάρκεια/αντίσταση στην ινσουλίνη και τη δυσλιπιδαιμία (Iqbal et al., 2018). Η ΠΔΝ προάγει την ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών, που χαρακτηρίζονται από την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C και ενισχυμένη φλεγμονή. Η παθογένεση της περιλαμβάνει αξονική ατροφία, απομυελίνωση και απώλεια νευρωνικής ίνας (Pop-Busui et al., 2017). Πράγματι, τα

τραυματισμένα περιφερικά νεύρα συμβάλλουν στην ενισχυμένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων φλεγμονωδών δεικτών, όπως ο TNF-α (Selvarajah et al., 2019).

#### **1.6.2.4 Καρδιαγγειακά νοσήματα**

Η υπέρταση και ο ΣΔτ2 συνιστούν κοινές συννοσηρότητες. Η υπέρταση εμφανίζεται με διπλάσια συχνότητα στους ασθενείς με διαβήτη σε σύγκριση με αυτούς που δεν έχουν διαβήτη. Επιπλέον, οι ασθενείς με υπέρταση συχνά εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη από ό,τι τα άτομα με φυσιολογική πίεση. Η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στον διαβήτη είναι η καρδιαγγειακή νόσος, η οποία επιδεινώνεται από την υπέρταση (Petrie et al., 2018). Η κύρια παθολογική διαδικασία, που σχετίζεται με τη μακροαγγειακή νόσο είναι η αθηροσκλήρωση, η οποία στον διαβήτη επιταχύνεται με εκτεταμένη κατανομή των αγγειακών βλαβών (Kattoor et al., 2017).

Ένα σημαντικό μέρος της επιβάρυνσης που επιφέρει ο ΣΔ, οφείλεται στις καρδιαγγειακές επιπλοκές του, όπως η στεφανιαία νόσος, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η περιφερειακή αρτηριακή νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια (Dal Canto et al., 2019). Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο στο ΣΔτ1, όσο και ΣΔτ2 (Miller et al., 2019). Πέρα από την εγγενή αύξηση της θνησιμότητας στα διαβητικά άτομα, όταν ο ΣΔ συνδυάζεται με εκδηλώσεις καρδιαγγειακής νόσου, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό, το ποσοστό θνησιμότητας σχεδόν διπλασιάζεται, οδηγώντας σε εκτιμώμενη μείωση του προσδόκιμου ζωής  $\approx 12$  ετών (Pennells et al., 2019). Ο ΣΔτ2 δε, προσδίδει κατά προσέγγιση διπλάσια αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, ισοδύναμη με εκείνη ενός προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΔτ2 έχουν χειρότερη έκβαση μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και υψηλότερα ποσοστά επανεμφράγματος και καρδιακής ανεπάρκειας (Roznyak et al., 2020).

### **1.7 Φλεγμονή & Σακχαρώδης Διαβήτης**

Η φλεγμονή έχει αναγνωριστεί ως βασικός παράγοντας στην παθοφυσιολογία τόσο του ΣΔτ1, όσο και του ΣΔτ2, καθώς και των δευτερογενών επιπλοκών του. Η χρόνια

φλεγμονή χαμηλού βαθμού και η ενεργοποίηση των διαφόρων αντιδράσεων του ανοσοποιητικού εμπλέκονται ιδιαίτερα στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη, που σχετίζεται με την παχυσαρκία και την ανάπτυξη ΣΔτ2. Οι ενεργοποιημένοι φλεγμονώδεις δείκτες είναι κύριοι παράγοντες για την έναρξη και την ανάπτυξη επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη, όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια, ισχαιμική καρδιακή νόσο, ΠΑΝ και εγκεφαλοαγγειακή νόσο κ.λπ. (Gothai et al., 2016). Πρόσφατα, έχει καθιερωθεί η άποψη, ότι ο ΣΔ εξελίσσεται από μια μεταβολική νόσο σε μια φλεγμονώδη κατάσταση. Η τρέχουσα βιβλιογραφία αναγνωρίζει, ότι η χρόνια χαμηλού βαθμού υποκλινική φλεγμονή αποτελεί μέρος της αντίστασης στην ινσουλίνη και σχετίζεται στενά με τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου (Wu & Ballantyne, 2020).

Επιπλέον, οι φλεγμονώδεις διεργασίες εμπλέκονται στις μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής νεφροπάθειας και της αμφιβληστροειδοπάθειας (Oguntibeju, 2019). Οι φλεγμονώδεις παράγοντες, οι οποίοι διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροθρόμβωσης, βρίσκονται συχνά σε αυξημένα επίπεδα σε διαβητικούς ασθενείς. Ως εκ τούτου, η διόρθωση και η στόχευση της φλεγμονής και των οδών σηματοδότησης μπορεί να είναι ένας ενεργός στόχος για την πρόληψη/διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη και των σχετικών επιπλοκών του (Kothari et al., 2016). Τα υφιστάμενα θεραπευτικά σχήματα, που χορηγούνται για το διαβήτη, ενισχύουν τις διάφορες δευτερεύουσες επιπλοκές, όπως καρδιαγγειακή νόσο, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική βλάβη, ζάλη, ψυχικές διαταραχές, αύξηση βάρους και δερματικές παθήσεις (Pollack et al., 2016; Tsalamandris et al., 2019).

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ΣΔτ1, παράλληλα με τις εξελίξεις στον τομέα της ανοσολογίας. Η επικρατέστερη θεωρία υποστηρίζει, ότι οι παγκρεατικές νησίδες των βήτα κυττάρων σε ασθενείς με ΣΔτ1 υφίστανται φλεγμονή, που ονομάζεται ινσουλίτιδα, καθ' όλη την πορεία του ΣΔτ1 (Gothai et al., 2016). Μια αυτοάνοση απόκριση ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μιας μεγάλης σειράς γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων δρα ως ο βασικός μεσολαβητής στην επαγωγή της εξασθενημένης επιβίωσης των β-κυττάρων και της ελαττωματικής έκκρισης

ινσουλίνης. Η διήθηση των παγκρεατικών νησίδων από τελεστικά ανοσοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των T-λεμφοκυττάρων CD4+ και CD8+, των μακροφάγων, των δενδριτικών κυττάρων και των B κυττάρων έχει αποδειχθεί, ότι είναι δραματικά αυξημένη στο ΣΔτ1 (Clark et al., 2017). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα κυτταροτοξικά T κύτταρα πιστεύεται, ότι είναι οι βασικοί παράγοντες, που κατά κύριο λόγο εκκινούν και ενισχύουν την εξέλιξη του ΣΔτ1. Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα που έχουν απομονωθεί από ασθενείς με ΣΔτ1 εμφανίζουν ενισχυμένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, εύρημα που υποστηρίζεται και από μοντέλα τρωκτικών, που δείχνουν αξιοσημείωτη αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1β, IL-6 και TNF-α) (Lu et al., 2020).

Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες μεσολαβούν στη βλάβη στα β-κύτταρα του παγκρέατος από κυτταροτοξικές επιδράσεις. Σε αντίθεση με τα α-κύτταρα, τα παγκρεατικά β-κύτταρα διαθέτουν μεγάλη αφθονία σε υποδοχείς ειδικούς για διάφορες κυτοκίνες και συμβάλλουν σημαντικά στην αυξημένη ευαισθησία στην επαγόμενη από τις κυτοκίνες κυτταροτοξικότητα και τον επακόλουθο κυτταρικό θάνατο (Kong et al., 2021). Οι μηχανισμοί που αναφέρονται παραπάνω υποδηλώνουν έντονα, ότι μπορεί να υπάρχουν πολλαπλές οδοί, που συμβάλλουν στον θάνατο των βήτα κυττάρων του παγκρέατος. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, ο έλεγχος και η ρύθμιση της παραγωγής τοπικών φλεγμονωδών κυτοκινών είναι πιθανό να αποτελούν κρίσιμους παράγοντες για τον προσδιορισμό της έκβασης της αυτοάνοσης εξέλιξης. Οι διασπαστικές επιδράσεις της φλεγμονώδους και αυτοάνοσης προσβολής παγκρεατικών νησίδων μπορεί να οδηγήσουν σε έναν φαύλο κύκλο, όπου το αρχικό στρες, που προκαλούν οι κυτοκίνες μπορεί να προκαλέσει μεταβολικό στρες και μια πρόσθετη απώλεια στη λειτουργία των β-κυττάρων (Tsalamandris et al., 2019).

Η παθολόγηση του ΣΔτ2 είναι πολυπαραγοντική. Έχει διεξαχθεί εντατική έρευνα για την παθοφυσιολογία του και τη συσχέτισή του με την παχυσαρκία και τον βιολογικό ρόλο του λιπώδους ιστού. Όπως προαναφέρθηκε, η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί βασικό συστατικό στην εξέλιξη του ΣΔτ2. Το ήπαρ και οι μύες έχουν αναγνωριστεί από καιρό ως κύριοι παράγοντες συστηματικής αντίστασης στην ινσουλίνη (da Silva Rosa et al., 2020). Η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ (στεάτωση) προηγείται της διάγνωσης με ΣΔτ2, συνδέεται συνήθως με την

παχυσαρκία και θεωρείται καθοριστικός παράγοντας της μειωμένης ηπατικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία νηστείας (Dharmalingam & Yamasandhi, 2018). Επιπλέον, είναι πλέον ευρέως αποδεκτό, ότι η συσσώρευση ενέργειας λόγω υπερβολικής πρόσληψης θερμίδων και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας οδηγεί αρχικά σε συσσώρευση λίπους στον υποδόριο ιστό και αργότερα σε ιστούς σε άλλα όργανα όπως το ήπαρ, το πάγκρεας, οι μύες και το περικάρδιο. Αυτή η συσσώρευση λίπους αυξάνει την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, ενώ η συσσώρευση λίπους στο πάγκρεας καθορίζει περαιτέρω τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων (Tsalamandris et al., 2019; Yokokawa et al., 2021).

Η περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί αυξημένη παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ και μειωμένη κατανάλωση γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες και τον λιπώδη ιστό. Αυτή από κοινού με την έντονη δυσλειτουργία των β-κυττάρων οδηγεί τελικά σε υπεργλυκαιμία (Holman, Clark & Rorsman, 2020). Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων μπορεί να προάγει την ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης στα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, συμβάλλοντας στην αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. Αρχικά, η IL-1β που προέρχεται από μακροφάγα μπορεί να διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης, η οποία είναι αντισταθμιστική για την αντίσταση στην ινσουλίνη, και να προάγει τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων. Ωστόσο, καθώς γίνεται παρατεταμένη ή υπερβολική, η IL-1β θα προκαλέσει την παραγωγή ενός ευρέος φάσματος κυτοκινών και χημειοκινών όπως IL-6, IL-8 και IL-33. Αυτές στρατολογούν μακροφάγα και ανοσοκύτταρα στα νησίδια και περαιτέρω ξεκινούν έναν φαύλο κύκλο αυτοδιέγερσης της IL-1β (Schulze et al., 2020). Επιπλέον, αυτά τα μακροφάγα μπορούν να παράγουν υψηλό επίπεδο IL-1β και κυτταροτοξικών παραγόντων που σε συνδυασμό με τις μοριακές οδούς, οδηγούν στην οριστική μείωση της μάζας των β-κυττάρων και στην εξασθενημένη λειτουργία τους (Pollack et al., 2016). Η τάση των διαβητικών ασθενών να έχουν υψηλότερα επίπεδα φλεγμονής έχει σοβαρές συνέπειες που συμβάλλουν τόσο σε μικροαγγειακές, όσο και σε μακροαγγειακές επιπλοκές. Μεταξύ των δύο τύπων επιπλοκών, οι μακροαγγειακές επιπλοκές, ήτοι οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι απειλητικές για την ανθρώπινη ζωή, εφόσον περίπου το 80% των διαβητικών ασθενών πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο και τις σχετικές επιπλοκές (Gothai et al., 2016).

Επιπλέον, η παχυσαρκία σχετίζεται με αλλοιώσεις στο μικροβίωμα του εντέρου από κοινού με αυξημένη διαρροή των λιποπολυσακχαριτών του βακτηριακού τοιχώματος (ενδοτοξίνες), που μπορεί να προάγουν περαιτέρω τη φλεγμονή των ιστών. Οι ενδοτοξίνες, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (πιθανώς σε συνδυασμό με τη φετουΐνη) και η χοληστερόλη προκαλούν φλεγμονή ενεργοποιώντας μονοπάτια του υποδοχέα τύπου Toll (TLR) και, στη συνέχεια, με τη μεσολάβηση πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NF-κΒ) απελευθέρωση ενός ευρέος φάσματος κυτοκινών και χημειοκινών συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF), της IL-1b, της IL-8 και της MCP-1, που προάγουν τη συσσώρευση διαφόρων ανοσοκυττάρων σε διαφορετικούς ιστούς (Pollack et al., 2016; Tsalamandris et al., 2019). Η μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1 (MCP-1) είναι μια βασική χημειοκίνη, που παράγεται κυρίως από λιποκύτταρα κατά τη στρατολόγηση των μακροφάγων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η αυξημένη απελευθέρωση της κυκλοφορούσας MCP-1 στο πλαίσιο της παχυσαρκίας, προάγει την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, με αποτέλεσμα να βλάπτει τη φλεγμονή που σχετίζεται με το ΣΔτ2 (Mahmoud et al., 2021). Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι στην παχυσαρκία, αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να διεγείρουν όχι μόνο το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά και το επίκτητο ή προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο μπορεί να συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη (Gérard & Vidal, 2019). Η φλεγμονή του λιπώδους ιστού μπορεί επίσης να προκληθεί από τοπική υποξία, που προκαλείται από την ταχεία επέκταση του λιπώδους ιστού με ανεπαρκή αγγειακή προσαρμογή (Zatterale et al., 2020).

Τέλος, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης μπορεί επίσης να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στη φλεγμονή, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αγγειακή βλάβη. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν, ότι αυτό το σύστημα ενδεχομένως εμπλέκεται στη φλεγμονή των νησιδίων και στη δυσλειτουργία των β-κυττάρων, ανεξάρτητα από τις επιδράσεις του στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Η αγγειοτενσίνη II έχει αποδειχθεί, ότι επάγει την έκφραση των χημειοκινών MCP-1 και IL-6, οδηγώντας σε μειωμένη μιτοχονδριακή λειτουργία και έκκριση ινσουλίνης, καθώς και αυξημένη απόπτωση των β-κυττάρων (Pollack et al., 2016; Ramalingam et al., 2017).

## 1.8 Αλληλεπίδραση Οξειδωτικού Στρες και Φλεγμονής στο Σακχαρώδη Διαβήτη

Το οξειδωτικό στρες σε συνδυασμό με τη φλεγμονή επηρεάζει ένα πλήθος κυτταρικών αποκρίσεων σε διάφορα συστήματα οργάνων και η εξέλιξη της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι γνωστό, ότι σχετίζεται με χρόνια συστηματική φλεγμονή και υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες. Ο κύκλος που περιλαμβάνει τη χρόνια συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την εξέλιξη της αντίστασης στην ινσουλίνη συμβάλλει σε διάφορες επιπλοκές, που σχετίζονται με τον διαβήτη, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, νεφροπάθεια, νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, ουρολογικές παθήσεις και καρκίνο. Η διαταραχή της σύνθεσης, της απελευθέρωσης και/ή της δράσης της ινσουλίνης (αντίσταση στην ινσουλίνη), χαρακτηριστικό της διαβητικής κατάστασης, έχει ως αποτέλεσμα αρκετές δευτερεύουσες καταστάσεις. Η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη συχνά συνοδεύεται από αντισταθμιστική αύξηση του επιπέδου ινσουλίνης, επιβαρύνοντας επιπλέον τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Εκτός από τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα, η ινσουλίνη έχει μια διεγερτική επίδραση στην ανάπτυξη. Η εξαρτώμενη από την IRS/PI3-Κινάση καθοδική σηματοδότηση της ινσουλίνης σχετίζεται κυρίως με την πρόσληψη γλυκόζης και τις μεταβολικές επιδράσεις, ενώ η εξαρτώμενη από τη MEK/ERK σηματοδότηση είναι υπεύθυνη για τη μιτογόνο δράση της. Η αντίσταση δεν αναπτύσσεται εξίσου στη μεταβολική και μιτογόνο σηματοδότηση της ινσουλίνης, και επομένως η υπερινσουλιναϊμία έχει ως αποτέλεσμα την υπερενεργοποίηση της μιτογόνου σηματοδότησης και έχει δυσμενείς επιπτώσεις σε διαφορετικά συστήματα ιστών. Η αυξημένη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, η δυσλιπιδαιμία και η γλυκοτοξικότητα με επιπλέον φόρτο εργασίας στα β-κύτταρα τελικά συγκλίνουν σε ένα σημείο, όπου τα β-κύτταρα δεν είναι πλέον σε θέση να ανταποκριθούν στη συνεχώς αυξανόμενη ζήτηση ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ανιχνεύσιμου διαβήτη (Vikram et al., 2014; Yaribeygi et al., 2020).

Οι ελεύθερες ρίζες είναι ενεργά βιομόρια, που δημιουργούνται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια μεταβολικών οδών ή/και από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Staveness et al., 2016). Διαδραματίζουν φυσιολογικούς ρόλους σε

πολλά μοριακά μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων της κυτταρικής σηματοδότησης, της συναπτικής πλαστικότητας, του σχηματισμού μνήμης, της άμυνας έναντι των παθογόνων εισβολέων, των κυτταρικών αλληλεπιδράσεων, της ανάπτυξης των κυττάρων, της αυτοφαγίας, των αποπτωτικών διεργασιών και της γήρανσης (Angelona & Abramov, 2018; Vicente-Gutierrez et al., 2021). Όταν η παραγωγή ελεύθερων ριζών αυξάνεται πάνω από το φυσιολογικό εύρος, έρχεται να υπερκεράσει τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς των κυττάρων και να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες (Angelona & Abramov, 2018). Τα περισσότερα βιολογικά κύτταρα έχουν έναν εγγενή αμυντικό μηχανισμό, που περιλαμβάνει διάφορα ένζυμα όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η καταλάση (CAT) και η γλουταθειόνη (GLT), τα οποία προστατεύουν τα κύτταρα από την επίθεση των ελεύθερων ριζών (Yaribeygi et al., 2020).

Οι ελεύθερες ρίζες είναι ενεργά παράγωγα είτε του μορίου του οξυγόνου, όπως οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS: υδροϋπεροξύλιο, υπεροξείδιο, υπεροξείδιο του υδρογόνου και ρίζες υδροξυλίου) και μόρια αζώτου, όπως οι δραστικές μορφές αζώτου (RNS). Ορισμένα παράγωγα βαρέων μετάλλων όπως ο σίδηρος (σιδηρούχα) και ο χαλκός παρουσιάζουν ιδιότητες ελεύθερων ριζών (Beckhauser et al., 2016). Αυτά τα υπερκινητικά στοιχεία έχουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια στο εξωτερικό στρώμα των μορίων τους και ως εκ τούτου μπορούν να συνδεθούν με άλλα βιομόρια και να τα τροποποιήσουν (Staveness et al., 2016). Μπορούν να οξειδώσουν πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα και να παράγουν τοξικά υποπροϊόντα, που οδηγούν σε δυσλειτουργία των ιστών (Radi et al., 2018). Επίσης, αλλάζουν τις δομές των βιολογικών μορίων ή μπορούν ακόμη και να τα διασπάσουν (Sies, Berndt & Jones, 2017). Η διάσπαση του DNA είναι μια γνωστή επίδραση του οξειδωτικού στρες, η οποία επηρεάζει την έκφραση των περισσότερων γονιδίων και την επιβίωση των κυττάρων. Οι ελεύθερες ρίζες όχι μόνο έχουν άμεσες βλαβερές επιδράσεις, αλλά μπορούν επίσης να βλάψουν έμμεσα τα κύτταρα ενεργοποιώντας μια ποικιλία ευαίσθητων στο στρες ενδοκυτταρικών οδών σηματοδότησης όπως ο πυρηνικός παράγοντας Nf-kb, οι από μιτογόνα ενεργοποιούμενες πρωτεϊνικές κινάσες p38 MAPK, η οδός JNK /SAPK (ενεργοποιημένη από στρες πρωτεϊνική κινάση/c-Jun NH(2)-τερματική κινάση), μονοπάτια εξοζαμίνης, οι αλληλεπιδράσεις της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), οι



αλληλεπιδράσεις AGE/ RAGE (προηγμένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης/ υποδοχείς AGE) και τη σύνθεση σορβιτόλης. Οι διάφοροι βιοδείκτες για το οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με διαβήτη περιλαμβάνουν τη μηλονοδιαλδεΐδη (MDA), την ολική χοληστερόλη και τα δραστικά υδροϋπεροξειδία (ROOH) (Doingueti et al., 2016).

Στην περίπτωση του ΣΔ, η περίσσεια παραγωγή ROS οδηγεί στην καταστολή των μη ενζυματικών αντιοξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ενζύμων σε διάφορους ιστούς, προκαλώντας ενισχυμένο οξειδωτικό στρες σε χρόνιες υπεργλυκαιμικές καταστάσεις (Asmat et al., 2016). Ένας αριθμός μοριακών οδών και παραγόντων διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην επαγωγή του οξειδωτικού στρες, το οποίο τείνει να ρυθμίζει προς τα πάνω τον διαβήτη (Singh et al., 2022). Το οξειδωτικό στρες έχει καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία διαφόρων επιπλοκών του διαβήτη μέσω της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, της βλάβης του DNA και της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων (Yaribeygi et al., 2018; Yaribeygi et al., 2019). Εμπλέκεται επίσης σε πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις, καθώς και σε διαταραχές που σχετίζονται με την ηλικία, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, χρόνια νεφρική νόσο, νευροεκφυλιστικές ασθένειες και καρκίνο. Η γήρανση και οι σχετικές διαταραχές αναγνωρίζονται ως η προοδευτική απώλεια της λειτουργίας των ιστών μέσω διαφορετικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων ειδών ελεύθερων ριζών. Πολλοί ερευνητές πιστεύουν, ότι η θεωρία περί οξειδωτικού στρες βρίσκεται στο επίκεντρο της παθοφυσιολογίας της γήρανσης και των επιπλοκών που σχετίζονται με την ηλικία (Liguori et al., 2018). Ως εκ τούτου, η διατήρηση της φυσιολογικής κατάστασης της οξειδοαναγωγικής βιολογίας είναι σημαντική για την πρόληψη των επιπλοκών, που προκαλούνται από το οξειδωτικό στρες, καθώς επίσης την αντίσταση στην ινσουλίνη (Samuel & Shulman, 2016).

Το οξειδωτικό στρες είναι ένα ανάντη (upstream) συμβάν για τη φλεγμονή, καθώς επάγει την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και των μακροφάγων και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, που εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη και το ΣΔ (Bae et al., 2017; Zhang et al., 2017). Επίσης ρυθμίζει προς τα πάνω την έκφραση των προκυτοκινών και ως εκ τούτου αυξάνει τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές τόσο στο Mrna, όσο και στα επίπεδα πρωτεΐνης. Ως εκ τούτου, η φλεγμονή που

προκαλείται από ελεύθερες ρίζες είναι ένας άλλος πιθανός σύνδεσμος μεταξύ του οξειδωτικού στρες και της αντίστασης στην ινσουλίνη (Yaribeygi et al., 2020).

## **1.9 Φαρμακολογική Διαχείριση Σακχαρώδους Διαβήτη & οι Επιπλοκές της**

Επί του παρόντος, υπάρχουν πολλές φαρμακολογικές θεραπευτικές επιλογές για διαβητικούς ασθενείς. Η μετφορμίνη (MET) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως προσέγγιση πρώτης γραμμής για ασθενείς με ΣΔτ2 λόγω των ανθεκτικών αντι-υπεργλυκαιμικών επιδράσεων της, του χαμηλού κινδύνου υπογλυκαιμίας, του ισχυρού προφίλ καρδιαγγειακής ασφάλειας και του χαμηλού κόστους της. Ωστόσο, το 25% των ασθενών δεν μπορεί να ανεχθεί το φάρμακο σε επαρκείς ποσότητες λόγω γαστρεντερικών παρενεργειών, εφόσον η μετφορμίνη μπορεί να έχει άμεση σεροτονινεργική δράση ή να μεταβάλλει τη μεταφορά της σεροτονίνης, η οποία σχετίζεται με ναυτία, έμετο και διάρροια (McCreight et al., 2017).

Οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs) μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη απευθείας μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα  $\gamma$  που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστή υπεροξυσωμάτων (PPAR $\gamma$ ), ο οποίος έχει πρωταρχικές επιδράσεις στον λιπώδη ιστό και μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη (Rizos et al., 2016). Ωστόσο, οι επιπλοκές της θεραπείας με TZD περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας, κατάγματα οστών, αύξηση βάρους, κατακράτηση υγρών και οίδημα (Lebovitz, 2019).

Οι σουλφονουλουρίες (SUF) δεσμεύουν τα εξαρτώμενα από το ATP κανάλια  $K^+$  στη μεμβράνη των βήτα-κυττάρων, προκαλώντας επομένως την εκπόλωση της πλασματικής μεμβράνης. Κατά συνέπεια, ανοίγουν κανάλια  $Ca^{2+}$  με πύλη τάσης και η αιχμή των ενδοκυτταρικών επιπέδων  $Ca^{2+}$  πυροδοτεί την έκκριση ινσουλίνης. Παρόλο που μπορούν να μειώσουν αποτελεσματικά τη γλυκόζη στο αίμα και να αυξήσουν την έκκριση ινσουλίνης, το υψηλότερο δυναμικό μείωσης της γλυκόζης ενέχει αναπόφευκτα κίνδυνο σοβαρής υπογλυκαιμίας, ειδικά σε ηλικιωμένα άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Επιπλέον, οι SUF συνήθως οδηγούν σε μέτρια αύξηση βάρους (Bester, Ton & Korownyk, 2018).

Οι αναστολείς διπεπτιδυλοπεπτιδάσης 4 (DPP-4) είναι η αντικαταστάσιμη θεραπεία με σουλφονουλουρίες. Οι αναστολείς DPP-4 παρουσιάζουν προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, παρόμοια αντι-υπεργλυκαιμικά αποτελέσματα με χαμηλά ποσοστά υπογλυκαιμίας και ουδέτερα ως προς το βάρος αποτελέσματα. Ωστόσο, σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας και φλεγμονώδους νόσου του εντέρου μετά από θεραπεία με αναστολείς DPP-4 (Makrilakis, 2019).

Οι αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου 1 τύπου γλυκαγόνης (GLP-1) είναι αντιδιαβητικά φάρμακα που χορηγούνται υποδορίως. Έχουν μεγαλύτερες επιδράσεις στη μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα εν συγκρίσει με τα από του στόματος αντιδιαβητικά και μειώνουν την αρτηριακή πίεση και το βάρος, ενώ προσφέρουν καρδιο- και νεφρική προστασία. Ωστόσο, η παροδική ναυτία, ο έμετος και η διάρροια συμπεριλαμβάνονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες, που προκαλούνται από τους αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 (Landgraf et al., 2019).

Οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (SGLT-2) αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματικοί στη μείωση της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης στα εγγύς σωληνάκια του νεφρού. Οι αναστολείς SGLT2 έχουν προταθεί από τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές ως πιθανές φαρμακολογικές προσεγγίσεις για θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά από αποτυχία ή δυσανεξία στη μετφορμίνη (Zou et al., 2019). Ωστόσο, σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκαν σημαντικά αυξημένοι κίνδυνοι λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων κατόπιν θεραπείας με αναστολείς SGLT-2 (Landgraf et al., 2019).

### **1.10 Ο ρόλος των αρωματικών φυτών ως εναλλακτικής θεραπείας του Σακχαρώδους Διαβήτη**

Τα φυτοχημικά είναι ενώσεις, που δίνουν στα φυτά το χρώμα, τη γεύση και τη μυρωδιά τους. Αυτές οι ενώσεις πιστεύεται, ότι είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνες για τις φαρμακευτικές ιδιότητες και τα οφέλη για την υγεία, που συνοδεύουν τα φαρμακευτικά βότανα. Ωστόσο, τα φυτοχημικά περιλαμβάνουν επίσης δηλητηριώδεις και τοξικές χημικές ουσίες. Παρά το εκτεταμένο ερευνητικό

ενδιαφέρον για την ανάπτυξη νέων χημικών ουσιών για τη θεραπεία του διαβήτη, ο επιπολασμός και οι σχετικές επιπλοκές του παραμένουν εξαιρετικά υψηλές, υπογραμμίζοντας την ανικανοποίητη και επείγουσα ανάγκη για νέες υποψήφιες ουσίες με επαρκή αποτελεσματικότητα (Gothai et al., 2016; Kong et al., 2021). Επί του παρόντος, τα φυτοχημικά, που προέρχονται από τα βότανα αναδεικνύονται ως πολλά υποσχόμενα φάρμακα για την πρόληψη και τη θεραπεία διαφόρων μεταβολικών διαταραχών, ιδιαίτερα της υπεργλυκαιμίας και της δυσλιπιδαιμίας (Mollazadeh & Hosseinzadeh, 2016; Zhao et al., 2018; Zhao et al., 2019). Αυτές οι φυσικές ενώσεις ταξινομούνται ανάλογα με τη χημική τους δομή. Τα φυτοχημικά (φυτικά φάρμακα και οι βιοδραστικές τους ενώσεις), που έχουν σημαντικές υπογλυκαιμικές επιδράσεις και παίζουν ρόλο στην πρόληψη των αγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη, σχετίζονται με λιγότερη τοξικότητα και λιγότερες παρενέργειες εν συγκρίσει με την υφιστάμενη φαρμακολογική θεραπεία (He et al., 2016; Kong et al., 2021).

Η πλειονότητα αυτών των τροφών, πλούσιων σε φυτοβιοδραστικές ενώσεις, μπορεί να καταναλωθεί σε καθημερινή βάση, γεγονός που μπορεί να ενισχύσει τις αντιδιαβητικές τους επιδράσεις. Αυτά τα εκχυλίσματα πλούσια σε φυτοβιοδραστικές ενώσεις είτε ως μεμονωμένα, είτε ως συνδυασμός των πολλαπλών εκχυλισμάτων έχουν δείξει ενισχυμένη αντιδιαβητική δράση. Αυτή η συνδυαστική θεραπεία εκχυλισμάτων βοηθά σε πολλαπλές δράσεις αυτών των βιοδραστικών ενώσεων με μεμονωμένες θεραπείες, ενισχύοντας έτσι τις ευεργετικές τους ιδιότητες, οι οποίες, με τη σειρά τους, μειώνουν το φορτίο φαρμάκου στους ασθενείς. Μεταξύ των φαρμάκων που έχουν εγκριθεί για την αντιδιαβητική τους δράση τα τελευταία 10 χρόνια, το 49% είναι φυτικής προέλευσης. Συνολικά, 1.200 φυτά πλούσια σε φυτοβιοδραστικές ενώσεις έχουν αναφερθεί ως έχοντα αντιδιαβητική τους δράση. Οι φυτοβιοδραστικές ενώσεις περιλαμβάνουν τη σαπωνίνη, τη μυρσελίνη, τα φλαβονοειδή, την πηκτίνη και τις γλυκοσίδες. Οι αντιδιαβητικές δραστηριότητες αυτών των φυτοενώσεων μπορούν να ποικίλλουν με βάση τους μηχανισμούς δράσης τους για μείωση της γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένης της απορρόφησης γλυκόζης, της αντίστασης στην ινσουλίνη στόχου και των λειτουργιών του παγκρέατος (Gothai et al., 2016; Kong et al., 2021).

Εκτεταμένες έρευνες έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα των φυτικών εκχυλισμάτων στη ρύθμιση της μεταφοράς και του μεταβολισμού της γλυκόζης. Επί παραδείγματι, το αιθανολικό εκχύλισμα *Cassia angustifolia* Vahl και το εκχύλισμα *Rosmarinus officinalis* L. έχει φανεί, ότι αυξάνουν το επίπεδο της GLUT4, το οποίο ρυθμίστηκε από αυξημένη φωσφορυλίωση των Akt και AMPK (Zhao et al., 2018). Το υδατικό εκχύλισμα *Dendropanax morbifera* και το εκχύλισμα *Helminthostachys zeylanica* έχουν βρεθεί αποτελεσματικά στην ομαλοποίηση της λιπιδικής γένεσης μέσω της μείωσης της ρύθμισης των SREBP-1c, C/EBPα και C/EBPβ, τα οποία είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων (Song et al., 2018; Chang et al., 2019). Περαιτέρω, το εκχύλισμα οξέος *Coptischinensis* franch και το υδατικό εκχύλισμα *Dendropanax morbifera* έδειξαν αντιφλεγμονώδεις δράσεις με τη ρύθμιση των PARP-1 και FAS, αντίστοιχα (Jiang et al., 2017).

Μια κατηγορία φυτικών εκχυλισμάτων, που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην περίπτωση θεραπείας του διαβήτη είναι και εκείνα που προέρχονται από διάφορα αρωματικά φυτά όπως η κουρκουμίνη, το τζίντζερ και η κανέλα. Το *Curcuma longa*, ήτοι το φυτό κουρκουμάς, που χρησιμοποιείται συνήθως στην παρασκευή τροφίμων ως μπαχαρικό, έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας. Αυτό το φυτό χαρακτηρίζεται από πορτοκαλί κονδυλώδη ριζώματα και είναι ευρέως γνωστό και καλλιεργείται στη Νοτιοανατολική Ασία (Matias et al., 2021). Χρησιμοποιείται, από την αρχαιότητα ακόμα, ως φυσικό θεραπευτικό φάρμακο για διάφορες παθολογικές καταστάσεις σε αυτές τις περιοχές. Το μοναδικό χαρακτηριστικό αυτού του φυτού είναι η παρουσία κουρκουμίνης, η οποία παρουσιάζει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Kunnumakara et al., 2017). Εκτός αυτού, η κουρκουμίνη έχει έναν πιθανό ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία πολλών ασθενειών λόγω διαφόρων δράσεων όπως οι αντιβακτηριδιακές, οι αντιδιαβητικές, οι αντι-ικές και οι αντικαρκινικές ιδιότητες της (Perrone et al., 2015; Sultana et al., 2021). Τα κουρκουμινοειδή έχει αποδειχθεί, ότι βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης, αυξάνουν την απελευθέρωση αδιπονεκτίνης και μειώνουν τα επίπεδα λεπτίνης, ρεζιστίνης, ιντερλευκίνης (IL)-6, IL-1b και του TNF-α σε ασθενείς με ΣΔτ2 (Hajavi et al., 2017). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν, ότι αυτές οι ενώσεις μπορούν να επηρεάσουν την

ομοιόσταση της γλυκόζης και τις διαβητικές επιπλοκές, καθώς και τον αγγειακό κίνδυνο ασθενών με ΣΔτ2 (Katsiki, Mikhailidis & Banach, 2018). Σε ζωικά μοντέλα, το εκχύλισμα κουρκουμίνης έχει βρεθεί, ότι καθυστερεί την ανάπτυξη του διαβήτη, βελτιώνει τις λειτουργίες των β-κυττάρων, αποτρέπει τον θάνατο των β-κυττάρων και μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη (Pivari et al., 2019). Επιπλέον, η κουρκουμίνη βελτιώνει τη δυσλειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων αναστέλλοντας τη φλεγμονώδη απόκριση και τα σήματα κυτταρικού στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο και τα μιτοχόνδρια για την πρόληψη της απόπτωσης (Rashid et al., 2015). Η θεραπεία με κουρκουμίνη φαίνεται επίσης πως βελτιώνει την επαγόμενη από διαβήτη αγγειακή φλεγμονή καταστέλλοντας την υπερπαραγωγή ROS και την αλληλεπίδραση μεταξύ λευκοκυττάρων και ενδοθηλίου (Wongekin et al., 2014; Kong et al., 2021).

Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συμπλήρωση με κουρκουμινοειδή βελτιώνει το λιπιδικό προφίλ και αυξάνει τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα των ασθενών με ΣΔτ2 (Panahi et al., 2017; Altobelli et al., 2021), υποστηρίζοντας έτσι άλλα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με το ρόλο των κουρκουμινοειδών στην τροποποίηση του καρδιομεταβολικού κίνδυνου (Cicero et al., 2017; Johnston et al., 2017; Ward et al., 2017). Τα ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης των Marton et al. (2021), υποδηλώνουν ότι η αντιδιαβητική δράση της κουρκουμίνης μπορεί να οφείλεται στην ικανότητά της να καταστέλλει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονώδη διαδικασία. Στην ίδια μελέτη, αυτή μείωσε σημαντικά τη γλυκόζη αίματος νηστείας, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τον δείκτη μάζας σώματος. Η νανοκουρκουμίνη σχετίζεται επίσης με σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων, των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, της ολικής χοληστερόλης, της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL), της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ορού και της μηλοναδεΐδης του πλάσματος. Ως εκ τούτου, μπορεί να ληφθεί υπόψη στη θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με ΣΔ.

Το τζίντζερ λαμβάνεται από ένα κίτρινο φυτό με μοβ φλέβες με την επιστημονική ονομασία *Zingiber officinale*. Αν και το τζίντζερ αναφέρεται συνήθως ως η ρίζα του φυτού, το μέρος που χρησιμοποιείται είναι ουσιαστικά το διογκωμένο υπόγειο στέλεχος του φυτού. Το τζίντζερ είναι ένα γένος της χλωόδους πολυετούς

οικογένειας Zingiberaceae με περίπου 70 είδη ιθαγενή στη νοτιοανατολική Ασία με στενούς μίσχους που μοιάζουν με άχυρο και λαμπερά πράσινα φύλλα, που αναπτύσσονται από κονδυλώδη ρίζωμα (Otunola & Afolayan, 2019). Η κυρίαρχη πικάντικη γεύση προκαλείται από μια ένωση κετόνης που ονομάζεται zingerone (Pakan et al., 2021).

Μεταξύ των ιδιοτήτων του τζίντζερ μπορεί να αναφερθεί η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, η προστατευτική δράση κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου, η αντιθυρεοειδική δράση σε εγκύους, η ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, η αποτοξίνωση του ήπατος, η αντιυπεργλυκαιμία κ.ά. (Wang et al., 2017; Morvaridzadeh et al., 2020). Το τζίντζερ έχει προστατευτική δράση και βοηθά στη βελτίωση της νεφρικής βλάβης των διαβητικών ασθενών (Foroutan et al., 2021). Για παράδειγμα, τα αντιοξειδωτικά του τζίντζερ είναι η τζίντζερόλη και ορισμένα φαινολικά παράγωγα κετονών, με αποτέλεσμα την εξάλειψη των ελεύθερων ριζών στα όργανα του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών (Wang et al., 2017; Si et al., 2018).

Το εκχύλισμα τζίντζερ μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση του μακροπρόθεσμου ελέγχου του διαβήτη, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση και απελευθέρωση ινσουλίνης, καθώς και την αυξημένη κάθαρση γλυκόζης στους περιφερειακούς ιστούς, που ανταποκρίνονται στην ινσουλίνη. Η προστατευτική δράση του τζίντζερ στους νεφρούς μπορεί να είναι παρόμοια με εκείνη της μετφορμίνης και να αποτρέψει τη φωσφορυλίωση λόγω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης (Lu et al., 2019). Μια ουσία στο τζίντζερ που ονομάζεται τζίντζερόλη, είναι η κύρια δραστική ένωση του τζίντζερ, που μπορεί να αυξήσει την πρόσληψη γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα. Έτσι μμείται τη δράση της ινσουλίνης, ως προς τη διατήρηση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα (Pakan et al., 2021). Επιπλέον, φαίνεται, ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξάνεται δραστικά και επομένως η ινσουλίνη ορού μειώνεται κατά τη χρήση της. Επιπλέον, τα επίπεδα της χοληστερίνης LDL και των τριγλυκεριδίων στο αίμα των διαβητικών ασθενών φαίνεται πως μειώνονται με τη λήψη του τζίντζερ (Foroutan et al., 2021). Πράγματι, έχει αναφερθεί, ότι η δραστική ένωση που εξάγεται από το τζίντζερ μπορεί να αλληλεπιδράσει με τους υποδοχείς σεροτονίνης και να αναστρέψει την επίδρασή τους στην έκκριση ινσουλίνης. Αντίστοιχα, η θεραπεία με τζίντζερ μειώνει το

επίπεδο της γλυκόζης κατά 35% και αυξάνει την ινσουλίνη στο πλάσμα κατά 10%. Επίσης, το τζίντζερ αναστέλλει τη σύνθεση φλεγμονωδών παραγόντων, ενώ έχει αντίστροφη επίδραση από αυτή της υπεργλυκαιμίας στο σώμα (Ebrahimzadeh et al., 2022).

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Huang et al. (2019), που διερευνούσε την αποτελεσματικότητα του τζίντζερ στο γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔτ2, η ανάλυση δεν έδειξε σημαντική διαφορά στη γλυκόζη νηστείας με την κατανάλωση τζίντζερ. Ωστόσο, αυτό βελτίωσε σημαντικά την HbA1c από την έναρξη έως την παρακολούθηση, δείχνοντας ότι αυτό το φυσικό φάρμακο μπορεί να έχει αντίκτυπο στον έλεγχο της γλυκόζης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε ασθενείς με ΣΔτ2. Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Ebrahimzadeh et al. (2022) εντοπίστηκαν σημαντικές μειώσεις του σακχάρου αίματος νηστείας, της HbA1C, της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από λήψη συμπληρώματος με τζίντζερ σε ασθενείς με ΣΔτ2 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς σημαντικές αλλαγές στα λιπίδια του ορού.

Η *Cinnamomum cassia*, γνωστή και ως *C. aromaticum*, κινέζικη κανέλα ή κινέζικη κασσία, έχει μακρά ιστορία χρήσης στην παραδοσιακή ιατρική. Η κανέλα είναι γνωστό, ότι έχει αντιδιαβητικές, καθώς επίσης αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιβακτηριδιακές ιδιότητες (Medagama, 2015). Προέρχεται από τον εσωτερικό φλοιό των τροπικών αειθαλών δέντρων κανέλας και περιέχει αρκετές βιοδραστικές ενώσεις με πιθανές επιπτώσεις στην υγεία. Η *C. cassia* L. είναι γνωστή για τα οφέλη της στη δυσανεξία στη γλυκόζη και τον διαβήτη, την αντιμικροβιακή δράση της και την αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία διαφόρων καρκινικών κυτταρικών γραμμών (Zaidi et al., 2015; Talaei & Bahreini, 2019). Υπάρχουν δύο ποικιλίες κανέλας: η *C. Zeylanicum* (κανέλα Κεϋλάνης), που προέρχεται από τη Σρι Λάνκα και η *C. cassia* (κινεζική κασσία), που προέρχεται είτε από την Κίνα, είτε από την Ινδονησία (Wang et al., 2021). Οι βιοδραστικές ενώσεις, που είναι υπεύθυνες για τις υποτιθέμενες επιδράσεις της, βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση, γεγονός που καθιστά δύσκολη την οριοθέτηση μιας σαφούς σχέσης μεταξύ του διαβήτη και της κανέλας. Μια στατιστική μελέτη σε 295 συνταγογραφήσεις Παραδοσιακής Κινεζικής Ιατρικής, κατέδειξε, ότι ο φλοιός της *C.*



cassia χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας από την αρχαιότητα. Ωστόσο, πολλά πρωτότυπα άρθρα και μετα-αναλύσεις, που ερευνούν τις επιδράσεις της κανέλας στο διαβήτη έχουν τεκμηριώσει αντιφατικά αποτελέσματα (Talaei & Bahreini, 2019).

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* υποδηλώνουν, ότι μια ένωση ή ενώσεις στο υδατικό εκχύλισμα κανέλας βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, τον γλυκαιμικό έλεγχο και τα επίπεδα λιπιδίων μέσω πολλαπλών μηχανισμών, όπως η ενεργοποίηση του υποδοχέα ινσουλίνης με αυξημένη αυτό-φωσφορύλωση, η αυξημένη σύνθεση και ενεργοποίηση του υποδοχέα του μεταφορέα της γλυκόζης-4 (GLUT-4), η αναστολή της παγκρεατικής και εντερικής αμυλάσης και γλυκοσιδάσης και η αυξημένη σύνθεση γλυκογόνου στο ήπαρ (Qin et al., 2012; Beejmohun et al., 2014; Megadama, 2015). Σε μια μελέτη, που διεξήχθη από τους Wang et al. (2021), η κατανάλωση κανέλας δεν άλλαξε τη μεταγευματική γλυκαιμική απόκριση σε συμμετέχοντες με φυσιολογικό βάρος, αλλά αύξησε τη γλυκόζη εντός 60 λεπτών από την κατανάλωση φαγητού σε υπέρβαρους/παχύσαρκους συμμετέχοντες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Συνοπτικά, η κατανάλωση κανέλας επηρέασε διαφορετικά τις ορμονικές αποκρίσεις μετά το φαγητό σε φυσιολογικούς και υπέρβαρους/παχύσαρκους συμμετέχοντες.

## **Κεφάλαιο 2. Πειραματική Μεθοδολογία**

### **2.1 Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η *in vitro* αξιολόγηση των παραμέτρων της αντιφλεγμονώδους δράσης εκχυλισμάτων αρωματικών φυτών και δη της κανέλας και του κουρκουμά.

### **2.2 Υλικά**

### **2.3 Περιγραφή Πειραματικής Μεθόδου για *in vitro* αξιολόγηση αντιφλεγμονώδους δράσης εκχυλισμάτων αρωματικών φυτών**

#### **2.3.1 Εκχυλίσεις αρωματικών φυτών**

Για την εκχύλιση του κουρκουμά ελήφθησαν αυθεντικά ριζώματα (κονιοποιημένα) κουρκουμά, 4 g. Στη συνέχεια παρασκευάστηκαν:

- 4 g + MeOH 24h με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου.
- 4 g + MeOH: H<sub>2</sub>O σε αναλογία 70:30 (28 mL MeOH + 12 mL H<sub>2</sub>O) με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου.

Περαιτέρω, πραγματοποιήθηκε εκχύλιση 2 ειδών κανέλας, Κεϋλάνης και Κασίας. Και για τα δυο είδη ελήφθησαν 2 g και 400 mL νερό. Όλα τα παρασκευασμένα δείγματα τοποθετήθηκαν σε κλίβανο σε θερμοκρασία 60°C, προκειμένου να επιτευχθεί η εξάτμιση.

Από την ανωτέρω διαδικασία ελήφθησαν:

- 1,12 g εκχυλίσματος για την κανέλα Κασίας.
- 1,55 g εκχυλίσματος για την κανέλα Κεϋλάνης.

Και στα δυο εκχυλίσματα προστέθηκαν 3 mL MeOH.

Όσον αφορά τον κουρκουμά ελήφθησαν:

- 1,77 g εκχυλίσματος κουρκουμά MeOH.
- 3,01 g εκχυλίσματος κουρκουμά MeOH / H<sub>2</sub>O.

Και στα δυο εκχυλίσματα προστέθηκαν 5 mL MeOH.

#### **2.3.2 Μέθοδοι προσδιορισμού ιδιοτήτων αρωματικών φυτών**

##### **2.3.2.1 Δοκιμασία αντιοξειδωτικής ικανότητας πλάσματος FRAP**

**Αρχή μεθόδου:**

Προκειμένου να μετρηθούν τα επίπεδα συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας των εκχυλισμάτων πραγματοποιήθηκε μέτρηση της ικανότητας αναγωγής του συμπλόκου  $\text{Fe}^{3+}$ - TPTZ σε  $\text{Fe}^{2+}$ - TPTZ από τα αντιοξειδωτικά του πλάσματος. Σε χαμηλό pH, η αναγωγή του συμπλόκου τρισθενούς σιδήρου-τριπυριδυλοτριαζίνη ( $\text{Fe}^{3+}$ - TriPyridyltriazine) σε σύμπλοκο δισθενούς σιδήρου-TPTZ ( $\text{Fe}^{2+}$ -TPTZ) (που διαθέτει ένα έντονο μπλε χρώμα) μπορεί να μετρηθεί από την αλλαγή στην απορρόφηση σε μήκος κύματος 593nm (Benzie & Devaki, 2018).

Η αντίδραση είναι μη ειδική, υπό την έννοια οποιαδήποτε ημιαντίδραση, που διαθέτει χαμηλότερο οξειδοαναγωγικό δυναμικό, υπό τις αναγωγικές συνθήκες της αντίδρασης τρισθενούς-δισθενούς σιδήρου θα οδηγήσει στη δημιουργία ιόντων  $\text{Fe}^{2+}$ . Ως εκ τούτου, μια αλλαγή στην απορρόφηση, παρουσιάζει άμεση συσχέτιση με τη "συνολική" αναγωγική ικανότητα των αντιοξειδωτικών (ως δότες ηλεκτρονίων), τα οποία υπάρχουν στο μείγμα της αντίδρασης (Spiegel et al., 2020).

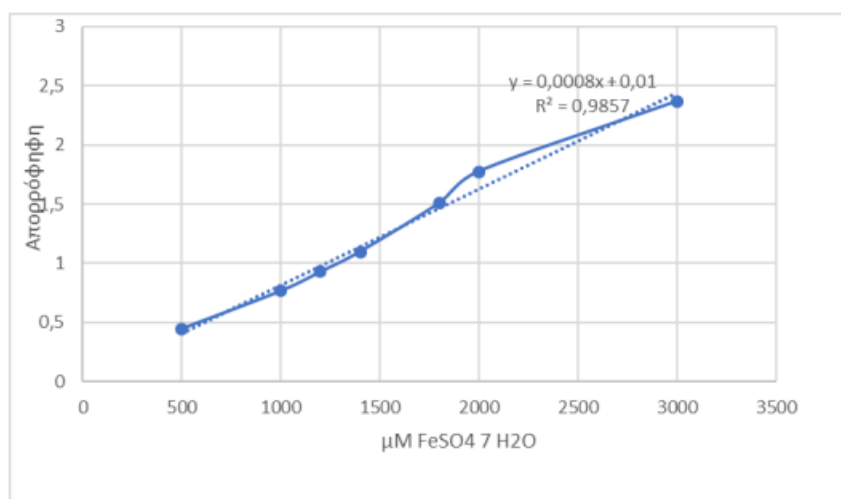
#### **Υλικά Αντιδραστήρια**

- Διάλυμα οξικού 300 mM pH 3.6.
- Διάλυμα TPTZ (10x) (2,4,6-tripyridyl-s-triazine) 100 mM.
- Διάλυμα HCl 400 mM σε αραιώση 1:10.
- Διάλυμα  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  200 mM σε αραιώση 1:10. Το αντιδραστήριο FRAP είναι έτοιμο κατόπιν της ανάμειξης των ανωτέρω διαλυμάτων (1x) σε αναλογία 10:1:1 αντίστοιχα. Σημειώνεται δε, ότι η ανάμιξη πραγματοποιήθηκε αυθημερόν.

#### **Πειραματική διαδικασία**

- Σε 1,2 mL αντιδραστηρίου FRAP προστίθενται 40  $\mu\text{L}$  δείγματος.
- Επώαση για 4 min στους 37°C.
- Φωτομέτρηση στα 593nm.

Η απορρόφηση του άγνωστου δείγματος υπολογίζεται με τη χρήση πρότυπης καμπύλης  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  σε συγκέντρωση ( $\mu\text{M}$ ). Στην Εικόνα 1. αποτυπώνεται η πρότυπη καμπύλη για τον προσδιορισμό με τη μέθοδο FRAP.



Εικόνα 1. Η πρότυπη καμπύλη για τον προσδιορισμό στη μέθοδο FRAP

Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης, για την κινητική μέθοδο FRAP πραγματοποιήθηκε αραιώση των εκχυλισμάτων σε αναλογία 1:100 (10 mL δείγματος + 990 mL H<sub>2</sub>O). Το πρότυπο διάλυμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν FeSO<sub>4</sub> 7 H<sub>2</sub>O 10<sup>-2</sup>M. Για την παρασκευή του αντιδραστήριου FRAP προστέθηκαν 20 mL CH<sub>3</sub>COO και 2 mL TrpT2 και 2 mL FeCl<sub>3</sub> 6H<sub>2</sub>O. Κατόπιν λήφθηκαν 20 mL δείγματος και σε αυτό προστέθηκαν και 600 mL του διαλύματος FRAP και πραγματοποιήθηκε φωτομέτρηση στα 593 nm. Όπου:

- K1 = Κανέλα Κασσία
- K2 = Κανέλα Κεϋλάνης
- K3 = Κουρκουμάς + MeOH
- K4 = Κουρκουμάς + MeOH/ H<sub>2</sub>O.

### 2.3.2.2 Αναστολή της δραστηρότητας της α-αμυλάσης

Η δοκιμασία αναστολής δραστηρότητας της α-αμυλάσης (Niroshani et al., 2020) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των *in vitro* αντιδιαβητικών ιδιοτήτων των εκχυλισμάτων κανέλας και κουρκουμά 100 μL των εκχυλισμάτων και 20mL ρυθμιστικό διάλυμα α-αμυλάσης επώαστηκαν για 10 min σε θερμοκρασία δωματίου (28 ± 2°C). Εν συνεχεία, προστέθηκαν στο διάλυμα 100 μL αμύλου 1%. Τα αντιδραστήρια επώαστηκαν για 10 min σε θερμοκρασία δωματίου (28 ± 2°C). Η αντίδραση τερματίστηκε προσθέτοντας χρωματικό αντιδραστήριο

δινιτροσαλικυλικού οξέος (100  $\mu\text{L}$ ). Ως θετικός έλεγχος χρησιμοποιήθηκε η ακαρβόζη (12,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  – 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Η αραιώση που πραγματοποιήθηκε ήταν 1:50 (980 mL  $\text{H}_2\text{O}$  + 20 mL δείγματος). Η απορρόφηση μετρήθηκε μέσω συσκευής ανάγνωσης μικροπλάκας 540 nm (Spectra Max M5, Molecular Devices, CA, USA).

Η ποσοστιαία αναστολή υπολογίστηκε από τον τύπο:

$$\text{Inhibition (\%)} = 1 - \left\{ \frac{A_{\text{sample}}}{A_{\text{control}}} \right\} \times 100$$

όπου το,  $A_{\text{sample}}$  και  $A_{\text{control}}$  ορίστηκαν ως η απορρόφηση του δείγματος και του ελέγχου, αντίστοιχα.

## 2.4 Στατιστική Ανάλυση

Για τον προσδιορισμό των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων των εκχυλισμάτων κατά τη μέθοδο FRAP, αλλά και τον υπολογισμό ποσοστιαίας αναστολής της α-δραστικότητας χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό υπολογιστικού φύλλου Excel της Microsoft.

## Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

### 3.1 Κινητική μέθοδος FRAP

Κατά διεξαγωγή της μέτρησης κινητικής μεθόδου FRAP πραγματοποιήθηκαν αραιώσεις 1:100 των δειγμάτων (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1. Αραιώσεις για μέτρηση απορρόφησης στο πλαίσιο κινητικής μεθόδου FRAP

<b>K1</b>	$1,12/3 = 0,37 \text{ g/mL} = 370 \text{ mg/mL}$
<b>K2</b>	$1,55/3 = 0,51 \text{ g/mL} = 510 \text{ mg/mL}$
<b>K3</b>	$0,35 \text{ g/mL} = 350 \text{ mg/mL}$
<b>K4</b>	$3,01/5 = 0,60 \text{ g/mL} = 600 \text{ mg/mL}$

Στη συνέχεια, υπολογίστηκε η απόδοση εκφρασμένη σε ποσοστά ως ακολούθως (βλ. Πίνακα 2):

Πίνακας 2. Απόδοση

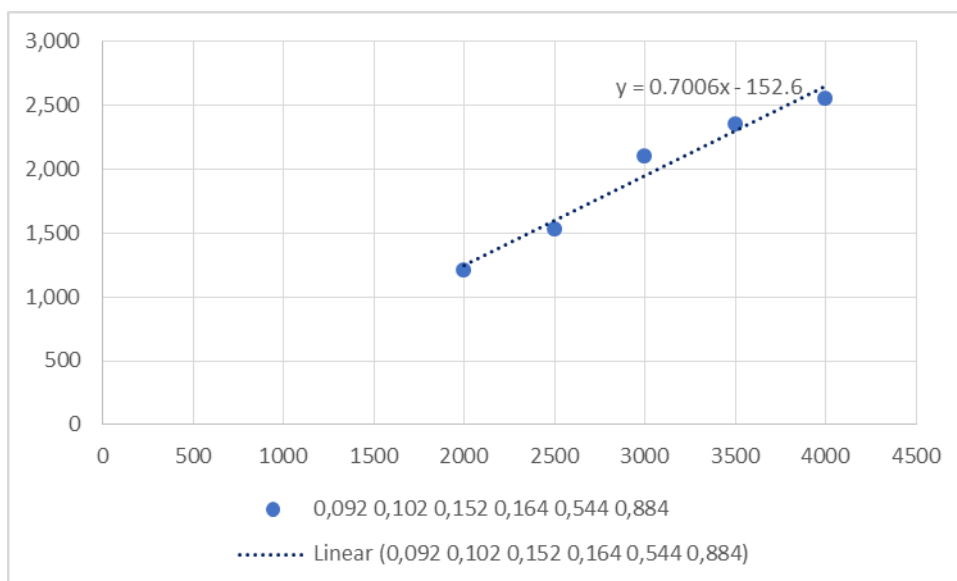
<b>K1</b>	$1,12/2 = 56\%$
<b>K2</b>	$1,55/2 = 77\%$
<b>K3</b>	$1,77/4 = 44\%$
<b>K4</b>	$3,01/4 = 75\%$

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε φωτομέτρηση των ίδιων δειγμάτων ανά 1 λεπτό για 5 λεπτά. Για τα τελικά αποτελέσματα ελήφθησαν οι τιμές απορρόφησης της τελευταίας μέτρησης, που πραγματοποιήθηκε στα 5 λεπτά (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3. Απορροφήσεις εκχυλισμάτων κατόπιν φωτομέτρησης κάθε 1 min για 5 min

Μέτρηση	K1 (0,390)	K2 (0,317)	K3 (0,515)	K4 (0,650)	K5 Πλάσμα (0,425)
1 min	0,449	0,349	0,532	0,678	0,741
2 min	0,441	0,366	0,598	0,692	0,852
3 min	0,506	0,377	0,643	0,697	0,958
4 min	0,501	0,387	0,650	0,706	0,981
5 min	0,509	0,396	0,659	0,723	0,995

Εν συνεχεία κατασκευάστηκε, η πρότυπη καμπύλη για τον προσδιορισμό της απορρόφησης κατά τη μέθοδο FRAP (βλ. Εικόνα 2). Σύμφωνα με την αρχή της μεθόδου FRAP, αυτή παρέχει μια μέθοδο για την εκτίμηση της ικανότητας των αντιοξειδωτικών να ανάγουν τον τρισθενή σε δισθενή σίδηρο, με την ταυτόχρονη αλλαγή του χρώματος σε μπλε. Συνεπώς, εξάγεται το συμπέρασμα μια υψηλότερη αύξηση της απορρόφησης με την παρουσία των αντιοξειδωτικών, συνεπάγεται μεγαλύτερη αντιοξειδωτική και αντιρριζική δράση σε μήκος κύματος 593 nm. Επομένως, βάσει της Εικόνας 2, τη μεγαλύτερη αντιοξειδωτική δράση παρουσιάζουν με φθίνουσα σειρά το εκχύλισμα κουρκουμά + μεθανόλη + νερό, κουρκουμά + μεθανόλη, κανέλας Κεϋλάνης και κανέλας Κασσίας.



Εικόνα 2. Πρότυπη καμπύλη για τον προσδιορισμό της απορρόφησης κατά τη μέθοδο FRAP

### 3.2 Αναστολή της δραστηριότητας της α-αμυλάσης

Κατά διεξαγωγή της αναστολής της δραστηριότητας της α-αμυλάσης πραγματοποιήθηκαν αραιώσεις 400 mg/mL των δειγμάτων ως ακολούθως, (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4. Αραιώσεις για μέτρηση απορρόφησης στο πλαίσιο μεθόδου αναστολής της δραστηριότητας της α-αμυλάσης

<b>K1</b>	108 mL +892 MI H <sub>2</sub> O
<b>K2</b>	78 mL +922 MI H <sub>2</sub> O
<b>K3</b>	114 mL +886 MI H <sub>2</sub> O
<b>K4</b>	66 mL+934 mL H <sub>2</sub> O
<b>C (έλεγχος)</b>	H <sub>2</sub> O + 100 mL εκχυλ. + 20 mL ενζύμου + 100 mL J2



Οι απορροφήσεις που προέκυψαν είναι οι ακόλουθες (βλ. Πίνακα 5):

Πίνακας 5. Απορροφήσεις που προέκυψαν από μέθοδο αναστολής της δραστηκότητας της α-αμυλάσης

<b>K1</b>	0,162
<b>K2</b>	0,169
<b>K3</b>	0,110
<b>K4</b>	0,151
<b>C (έλεγχος)</b>	0,214

Εν συνεχεία υπολογίστηκε η ποσοστιαία αναστολή της α-αμυλάσης με βάση τον τύπο:  $Inhibition (\%) = 1 - \frac{A_{sample}}{A_{control}} \times 100$  ως ακολούθως (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6. Ποσοστιαία αναστολή της α-αμυλάσης από τα εκχυλίσματα

<b>K1</b>	8,1 = 24%
<b>K2</b>	8,45 = 21%
<b>K3</b>	5,5 = 48,5%
<b>K4</b>	7,55 = 29,4%
<b>C (έλεγχος)</b>	10,7

Από τα αποτελέσματα προκύπτει, ότι τη μεγαλύτερη ποσοστιαία αναστολή της α-αμυλάσης και άρα υψηλότερες αντιδιαβητικές ιδιότητες παρουσιάζει το εκχύλισμα κουρκουμά + μεθανόλη με ποσοστό 48,5%, ακολουθούμενο από τον κουρκουμά + μεθανόλη + νερό με ποσοστό, 29,4%, ακολουθούμενο από την κανέλα Κασσία (24%) και την κανέλα Κεϋλάνης (21%).

## Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αποσκοπούσε να μελετήσει *in vitro* τις παραμέτρους της αντιφλεγμονώδους δράσης εκχυλισμάτων αρωματικών φυτών και δη της κανέλας και του κουρκουμά.

Από την κινητική μέθοδο FRAP, που αποσκοπούσε στον προσδιορισμό της αντιοξειδωτικής και αντιριζικής δράσης των εκχυλισμάτων των αρωματικών φυτών, προκύπτει και τα δυο εκχυλίσματα έχουν αντιοξειδωτική δυναμική, ωστόσο τις υψηλότερες αντιοξειδωτικές ιδιότητες φέρει το εκχύλισμα κουρκουμά. Το εν λόγω εύρημα υποστηρίζεται και από τα ευρήματα της μελέτης των Asimi, Sahu & Pal (2013), η οποία εκχυλίσματα πέντε ινδικών μπαχαρικών, δηλαδή κουρκουμά, κανέλας, κύμινου, τζίντζερ και σκόρδου διερευνήθηκαν για την αντιοξειδωτική και αντιμικροβιακή τους δράση. Βάσει των ευρημάτων τους, τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από τη μέθοδο FRAP κατέδειξαν, ότι τα εκχυλίσματα κατετάγησαν ως ακολούθως αναφορικά με τη συγκέντρωση αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων: σκόρδο, κύμινο, κουρκουμάς, τζίντζερ και κανέλα. Ως εκ τούτου, ο κουρκουμάς φάνηκε να έχει αυξημένες αντιοξειδωτικές ιδιότητες σε σχέση με την κανέλα. Ωστόσο, στην ίδια μελέτη η κανέλα φάνηκε να έχει την υψηλότερη αντιμικροβιακή δράση. Στην ίδια κατεύθυνση, στη μελέτη των Sana et al. (2019), που αποσκοπούσε στο διατροφικό χαρακτηρισμό κανέλας και κουρκουμά με ειδική αναφορά στο αντιοξειδωτικό τους προφίλ. Ειδικότερα, τα εκχυλίσματα κουρκουμά φάνηκαν παρουσίασαν υψηλότερες τιμές απορρόφησης στις δοκιμασίες DPPH και FRAP, καθώς και ολικής περιεκτικότητας σε φαινολικά σε σύγκριση με την κανέλα, αλλά και τον συνδυασμό και των δύο μπαχαρικών. Εν αντιθέσει, σε μια μελέτη των Saranya et al. (2017), που αποσκοπούσε να αξιολογήσει συγκριτικά τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες του πιπεριού, του τζίντζερ, της κανέλας και του σκόρδου, το εκχύλισμα κανέλας παρουσίασε υψηλότερη αντιοξειδωτική δυναμική ακολουθούμενο από το εκχύλισμα κουρκουμά. Το αντιοξειδωτικό δυναμικό των εν λόγω εκχυλισμάτων συσχετίστηκε επίσης με τη συνολική περιεκτικότητα σε φαινόλη. Αυτή η διαφορά ενδεχομένως αποδίδεται στη χρήση διαφορετικών μεθόδου προσδιορισμού της αντιοξειδωτικής δυναμικής των εκχυλισμάτων.

Όσον αφορά, τις αντιδιαβητικές ιδιότητες των μελετώμενων αρωματικών φυτών και τα δυο φαίνεται πως έχουν ικανοποιητικές αντιδιαβητικές ικανότητες, πράγμα που υποστηρίζεται και από άλλες μελέτες (Megadama, 2015; Perrone et al., 2015; Sultana et al., 2021).

Την υψηλότερη ποσοστιαία αναστολή της α-αμυλάσης εμφάνισαν τα εκχυλίσματα κουρκουμά ακολουθούμενος από την κανέλα Κασσία. Το εν λόγω εύρημα είναι σε αναλογία με τη μελέτη της Wickenberg (2015), που διερεύνησε τη δυναμική των διατροφικών παρεμβάσεων και δη αποσκοπούσε στον εντοπισμό λειτουργικών τροφών, που μειώνουν τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα, προκειμένου να βελτιωθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος. Βάσει των ευρημάτων, η λήψη 6 g κουρκουμά αύξησε τα μεταγευματικά επίπεδα ινσουλίνης στον ορό, αλλά δεν φάνηκε να επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα ή τον γλυκαιμικό δείκτη σε υγιή άτομα, γεγονός που καταδεικνύει, ότι ο κουρκουμάς μπορεί να έχει επίδραση στην έκκριση ινσουλίνης. Αντιθέτως, η λήψη 6 g κανέλας Cassia δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες δεν είχε σημαντική επίδραση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στην HbA1c, στη γλυκόζη νηστείας ή στον ΔΜΣ, ενώ αντίστοιχα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στα λιπίδια ή στα ηπατικά ένζυμα. Περαιτέρω, σκοπός της μελέτης των Hashemian et al. (2019) ήταν η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης κουρκουμά, μαύρου ή πιπεριού τσίλι, κανέλας και σαφράν και της συνολικής θνησιμότητας συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας από σακχαρώδη διαβήτη και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια σε έναν ενήλικο πληθυσμό στο Ιράν. Η κατανάλωση κουρκουμά συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας (HR=0,90, 95% CI=0,85–0,96) και καρδιαγγειακής θνησιμότητας (HR=0,91, 95% CI=0,82–0,99), ενώ η κανέλα δεν εμφάνισε παρόμοιες συσχετίσεις. Μεγαλύτερη ωστόσο φάνηκε να είναι η αντιδιαβητική δράση της κανέλας στη μελέτη των Balasasirekha and Lakshmi (2012), η οποίοι μελέτησαν τη διατροφική αξία και τα ενεργά συστατικά της κανέλας και του κουρκουμά, καθώς και την επίδραση της συμπλήρωσης της διατροφής υπερλιπιδαιμικών ενηλίκων με διαβήτη με κάψουλες των εν λόγω μπαχαρικών για μια περίοδο τριών μηνών. Στη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση στα μεταγευματικά επίπεδα σακχάρου στο αίμα λόγω της λήψης συμπληρωμάτων με μπαχαρικά σε διάστημα τριών μηνών. Η μείωση των επιπέδων

σακχάρου στο αίμα μετά το γεύμα βρέθηκε να είναι 56 mg/dl και 21,8 mg/dl μεταξύ των ομάδων με συμπλήρωμα κανέλας και κουρκουμά, αντίστοιχα οι οποίες βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο 1%. Η αποτελεσματικότερη όμως αντιδιαβητική δράση της κανέλας ενδεχομένως οφείλεται στο γεγονός, ότι στην εν λόγω μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς, ενώ στην παρούσα μελέτη η αντιδιαβητική δράση των εκχυλισμάτων αξιολογήθηκε μέσω της πραγματοποίησης πειραματικής διαδικασίας, που δεν περιελάμβανε ανθρώπινα υποκείμενα.

Περαιτέρω, θα πρέπει να σημειωθεί, ότι αυξημένη αντιδιαβητική δραστηριότητα φαίνεται πως έχουν παρεμβάσεις που χρησιμοποιούν ένα συνδυασμό των δυο εκχυλισμάτων. Ειδικότερα, οι Sivaranjani, Zachariah & Leela (2021) παρασκεύασαν ένα εκχύλισμα δύο βοτάνων από κανέλα και κουρκουμά και μελέτησαν την επίδρασή του στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του διαβήτη τύπου 2 σε μοντέλο αρουραίων. Η ανάλυση ορού αποκάλυψε, ότι η χορήγηση του εκχυλίσματος δύο βοτάνων στα 150 mg/Kg μείωσε σημαντικά το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα ( $152,60 \pm 40,2$  mg/dL,  $p < 0,05$ ) των διαβητικών ζώων σε σύγκριση με τον έλεγχο ( $335,40 \pm 67,3$  mg/dL,  $p < 0,04$  εβδομάδες τέλος  $0,0 < 4$ ). Η θεραπεία είχε επίσης ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης σε σύγκριση με τα διαβητικά ζώα ελέγχου. Η ιστοπαθολογική εξέταση των ιστών κατέδειξε επίσης τη βελτίωση της παγκρεατικής αρχιτεκτονικής και την αποκατάσταση της ακεραιότητας των ιστών σε ήπαρ και νεφρό. Σημειώνεται, ότι η σχετική βιβλιογραφία που μελετά τις επιδράσεις της κανέλας στο διαβήτη έχει να επιδείξει μάλλον αντιφατικά αποτελέσματα (Talaie & Bahreini, 2019).

## Συμπεράσματα

Ο ΣΔ έχει αναδειχθεί σε μια νόσο που έχει προσλάβει επιδημικές διαστάσεις τα τελευταία χρόνια και αναμένεται να έχει επαχθείς επιπτώσεις στη δημόσια υγεία, εφόσον συνεπάγεται αυξημένες επιπλοκές, συνοσσηρότητες και θνησιμότητα, καθώς επίσης και υποβάθμιση της ποιότητας του διαβητικού ασθενούς. Δεδομένου, ότι οι υφιστάμενες αντιδιαβητικές θεραπείες χαρακτηρίζονται από σημαντικά με μειονεκτήματα, αυξημένες παρενέργειες και συχνά υψηλό κόστος, η χρήση των φυτών έχει προσελκύσει αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον ως εναλλακτική θεραπεία για το ΣΔ.

Στην παρούσα μελέτη τόσο ο κουρκουμάς, όσο και η κανέλα εμφάνισαν υψηλές αντιοξειδωτικές και αντιδιαβητικές ιδιότητες. Ωστόσο, ο κουρκουμάς φαίνεται πως παρουσιάζει μεγαλύτερη αντιοξειδωτική και αντιδιαβητική δράση, γεγονός που τον αναδεικνύει ως ένα πολλά υποσχόμενο φυτό για την αντιμετώπιση του διαβήτη. Δεδομένου, ότι ο διαβήτης πλήττει ολοένα και μεγαλύτερο αριθμό ανθρώπων παγκοσμίως, απαραίτητη κρίνεται η περαιτέρω διεξαγωγή μελετών για τη διερεύνηση της δυναμικής των αρωματικών φυτών στη διαχείριση του και την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.

## Αναφορές

- Agrawal, S., Makuch, S., Drózdź, M., Dudzik, T., Domański, I., Poręba, R., & Mazur, G. (2022). The Impact of Hypoglycemia on Patients with Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Analysis. *Journal of clinical medicine*, 11(3), 626.
- Aguayo-Mazzucato, C., Diaque, P., Hernandez, S., Rosas, S., Kostic, A., & Caballero, A. E. (2019). Understanding the growing epidemic of type 2 diabetes in the Hispanic population living in the United States. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 35(2), e3097.
- Al Mansour M. A. (2019). The Prevalence and Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus (DMT2) in a Semi-Urban Saudi Population. *International journal of environmental research and public health*, 17(1), 7.
- Altobelli, E., Angeletti, P. M., Marziliano, C., Mastrodomenico, M., Giuliani, A. R., & Petrocelli, R. (2021). Potential Therapeutic Effects of Curcumin on Glycemic and Lipid Profile in Uncomplicated Type 2 Diabetes-A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 13(2), 404.
- American Diabetes Association (2018). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes care*, 41(Suppl 1), S13–S27.
- American Diabetes Association (2020). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes care*, 43(Suppl 1), S14–S31.
- Amiel, S. A., Aschner, P., Childs, B., Cryer, P. E., de Galan, B. E., Frier, B. M., Gonder-Frederick, L., Heller, S. R., Jones, T., Khunti, K. (2019). Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 7 (5), 385–396.
- Angelova, P. R., & Abramov, A. Y. (2018). Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Letters*, 592(5), 692–702.
- Arablou, T., Aryaeian, N., Valizadeh, M., Sharifi, F., Hosseini, A., & Djalali, M. (2014). The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some

- inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *International journal of food sciences and nutrition*, 65(4), 515–520.
- Asimi, A., Sahu, N. P., & Pal, A. K. (2013). Antioxidant activity and antimicrobial property of some Indian spices. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 3(3).
- Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), 547-553.
- Atkinson, M. A., von Herrath, M., Powers, A. C., & Clare-Salzler, M. (2015). Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes--considerations for attempts to prevent and reverse the disease. *Diabetes care*, 38(6), 979–988.
- Bae, H., Jeong, C. H., Cheng, W. N., Hong, K., Seo, H. G., & Han, S. G. (2017). Oxidative stress-induced inflammatory responses and effects of N-acetylcysteine in bovine mammary alveolar cells. *The Journal of dairy research*, 84(4), 418–425.
- Balasarikha, R., & Lakshmi, U. (2012). Effect of Cloves and Turmeric on Hyperlipidemics. *Journal Of Human Ecology*, 37(2), 125-132.
- Beckhauser, T. F., Francis-Oliveira, J., & De Pasquale, R. (2016). Reactive Oxygen Species: Physiological and Physiopathological Effects on Synaptic Plasticity. *Journal of experimental neuroscience*, 10(Suppl 1), 23–48.
- Beejmohun, V., Peytavy-Izard, M., Mignon, C., Muscente-Paque, D., Deplanque, X., Ripoll, C., & Chapal, N. (2014). Acute effect of Ceylon cinnamon extract on postprandial glycemia: alpha-amylase inhibition, starch tolerance test in rats, and randomized crossover clinical trial in healthy volunteers. *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 351.
- Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., & Evangelou, E. (2018). Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS ONE*, 13, e0194127.
- Benoit, S. R., Zhang, Y., Geiss, L. S., Gregg, E. W., & Albright, A. (2018). Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality - United States, 2000-2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 67(12), 362–365.

- Benzie, I.F., & Devaki, M. (2018). The ferric reducing/antioxidant power (FRAP) assay for non-enzymatic antioxidant capacity: concepts, procedures, limitations and applications. In *Measurement of Antioxidant Activity & Capacity* (eds R. Apak, E. Capanoglu, & F. Shahidi). Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1002/9781119135388.ch5> [τελευταία πρόσβαση 21.01.2022].
- Bester, K., Ton, J., & Korownyk, C. (2018). Sulfonylurea treatment in type 2 diabetes. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, *64*(4), 295.
- Bettencourt-Silva, R., Aguiar, B., Sá-Araújo, V., Barreira, R., Guedes, V., Marques Ribeiro, M. J., Carvalho, D., Östlundh, L., & Paulo, M. S. (2019). Diabetes-related symptoms, acute complications and management of diabetes mellitus of patients who are receiving palliative care: a protocol for a systematic review. *BMJ open*, *9*(6), e028604.
- Beulens, J., Rutters, F., Rydén, L., Schnell, O., Mellbin, L., Hart, H. E., & Vos, R. C. (2019). Risk and management of pre-diabetes. *European journal of preventive cardiology*, *26*(2\_suppl), 47–54.
- Bommer, C., Sagalova, V., Heesemann, E., Manne-Goehler, J., Atun, R., Bärnighausen, T., Davies, J., & Vollmer, S. (2018). Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections from 2015 to 2030. *Diabetes care*, *41*(5), 963–970.
- Brandstaetter, E., Bartal, C., Sagy, I., Jotkowitz, A., & Barski, L. (2019). Recurrent diabetic ketoacidosis. *Archives of endocrinology and metabolism*, *63*(5), 531–535.
- Bullock, A., Sheff, K., Hora, I., Burrows, N. R., Benoit, S. R., Saydah, S. H., Hardin, C. L., & Gregg, E. W. (2020). Prevalence of diagnosed diabetes in American Indian and Alaska Native adults, 2006-2017. *BMJ open diabetes research & care*, *8*(1), e001218.
- Campagna, D., Alamo, A., Di Pino, A., Russo, C., Calogero, A. E., Purrello, F., & Polosa, R. (2019). Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships. *Diabetology & metabolic syndrome*, *11*, 85.
- Chang, T. C., Chiang, H., Lai, Y. H., Huang, Y. L., Huang, H. C., Liang, Y. C., Liu, H. K., & Huang, C. (2019). Helminthostachys zeylanica alleviates hepatic steatosis and



- insulin resistance in diet-induced obese mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), [368].
- Chen, C., Cohrs, C. M., Stertmann, J., Bozsak, R., & Speier, S. (2017). Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Molecular metabolism*, 6(9), 943–957.
- Chen, Y., Lee, K., Ni, Z., & He, J. C. (2020). Diabetic Kidney Disease: Challenges, Advances, and Opportunities. *Kidney diseases (Basel, Switzerland)*, 6(4), 215–225.
- Cicero, A., Colletti, A., Bajraktari, G., Descamps, O., Djuric, D. M., Ezhov, M., Frascari, Z., Katsiki, N., Langlois, M., Latkovskis, G., Panagiotakos, D. B., Paragh, G., Mikhailidis, D. P., Mitchenko, O., Paulweber, B., Pella, D., Pitsavos, C., Reiner, Ž., Ray, K. K., Rizzo, M., ... Banach, M. (2017). Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutrition reviews*, 75(9), 731–767.
- Clark, M., Kroger, C. J., & Tisch, R. M. (2017). Type 1 Diabetes: A Chronic Anti-Self-Inflammatory Response. *Frontiers in immunology*, 8, 1898.
- da Silva Rosa, S. C., Nayak, N., Caymo, A. M., & Gordon, J. W. (2020). Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiological reports*, 8(19), e14607.
- Dal Canto, E., Ceriello, A., Rydén, L., Ferrini, M., Hansen, T. B., Schnell, O., Standl, E., & Beulens, J. W. (2019). Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *European journal of preventive cardiology*, 26(2\_suppl), 25–32.
- Dimas, A. S., Lagou, V., Barker, A., Knowles, J. W., Mägi, R., Hivert, M. F., Benazzo, A., Rybin, D., Jackson, A. U., Stringham, H. M., Song, C., Fischer-Rosinsky, A., Boesgaard, T. W., Grarup, N., Abbasi, F. A., Assimes, T. L., Hao, K., Yang, X., Lecoeur, C., Barroso, I., ... MAGIC Investigators (2014). Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes*, 63(6), 2158–2171.
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*, 391(10138), 2449–2462.

- Ebrahimzadeh, A., Ebrahimzadeh, A., Mirghazanfari, S. M., Hazrati, E., Hadi, S., & Milajerdi, A. (2022). The effect of ginger supplementation on metabolic profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary therapies in medicine, 65*, 102802.
- Edqvist, J., Rawshani, A., Adiels, M., Björck, L., Lind, M., Svensson, A. M., Gudbjörnsdóttir, S., Sattar, N., & Rosengren, A. (2018). BMI and Mortality in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes: A Comparison With Age- and Sex-Matched Control Subjects From the General Population. *Diabetes care, 41*(3), 485-493.
- Eledrisi, M. S., & Elzouki, A. N. (2020). Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults: A Narrative Review. *Saudi journal of medicine & medical sciences, 8*(3), 165–173.
- Fan, W., Lee, D. H., Billimek, J., Choi, S., & Wang, P. H. (2017). The changing landscape of diabetes prevalence among first-generation Asian immigrants in California from 2003 to 2013. *BMJ open diabetes research & care, 5*(1), e000327.
- Flannick, J., & Florez, J. C. (2016). Type 2 diabetes: genetic data sharing to advance complex disease research. *Nature reviews. Genetics, 17*(9), 535–549.
- Flaxman, S. R., Bourne, R., Resnikoff, S., Ackland, P., Braithwaite, T., Cicinelli, M. V., Das, A., Jonas, J. B., Keeffe, J., Kempen, J. H., Leasher, J., Limburg, H., Naidoo, K., Pesudovs, K., Silvester, A., Stevens, G. A., Tahhan, N., Wong, T. Y., Taylor, H. R., & Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study (2017). Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Global health, 5*(12), e1221–e1234.
- Foroutan, M., Yarmohamadi, M., Ghorbani, R., & Movahhed, H. (2021). The effect of ginger on blood sugar and urine protein in patients with type 2 diabetes mellitus; a clinical trial. *Journal of Renal Injury Prevention, 10*(x), x-x. doi: 10.34172/jrip.2021.xx.

- Forrester, J. V., Kuffova, L., & Delibegovic, M. (2020). The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Immunology*, 11:583687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687
- Fuchsberger, C., Flannick, J., Teslovich, T. M., Mahajan, A., Agarwala, V., Gaulton, K. J., Ma, C., Fontanillas, P., Moutsianas, L., McCarthy, D. J., Rivas, M. A., Perry, J., Sim, X., Blackwell, T. W., Robertson, N. R., Rayner, N. W., Cingolani, P., Locke, A. E., Tajes, J. F., Highland, H. M., ... McCarthy, M. I. (2016). The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*, 536(7614), 41–47.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.
- GBD 2015 Risk Factors Collaborators (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)*, 388(10053), 1659–1724.
- Gérard, C., & Vidal, H. (2019). Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Frontiers in endocrinology*, 10, 29.
- Glechner, A., Keuchel, L., Affengruber, L., Titscher, V., Sommer, I., Matyas, N., Wagner, G., Kien, C., Klerings, I., & Gartlehner, G. (2018). Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Primary care diabetes*, 12(5), 393–408.
- Gnudi, L., Coward, R., & Long, D. A. (2016). Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 27(11), 820–830.
- Gosmanov, A. R., Gosmanova, E. O., & Kitabchi, A. E. (2021). Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. In: Feingold, K. R., Anawalt, B., Boyce, A., et al. (eds). *Endotext*. South Dartmouth: MDText.com. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/> [τελευταία πρόσβαση 01.04.2022].

- Gothai, S., Ganesan, P., Park, S. Y., Fakurazi, S., Choi, D. K., & Arulsevan, P. (2016). Natural Phyto-Bioactive Compounds for the Treatment of Type 2 Diabetes: Inflammation as a Target. *Nutrients*, *8*(8), 461.
- Hajavi, J., Momtazi, A. A., Johnston, T. P., Banach, M., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2017). Curcumin: A Naturally Occurring Modulator of Adipokines in Diabetes. *Journal of cellular biochemistry*, *118*(12), 4170–4182.
- Hall, V., Thomsen, R. W., Henriksen, O., & Lohse, N. (2011). Diabetes in Sub Saharan Africa 1999-2011: epidemiology and public health implications. A systematic review. *BMC public health*, *11*, 564.
- Hashemian, M., Murphy, G., Etemadi, A., Abnet, C., & Malekzadeh, R. (2019). Turmeric, Pepper, Cinnamon, and Saffron Consumption and Mortality (P18-069-19). *Current Developments in Nutrition*, *3*(Supplement\_1).
- Hasnain, S. Z., Prins, J. B., & McGuckin, M. A. (2016). Oxidative and endoplasmic reticulum stress in  $\beta$ -cell dysfunction in diabetes. *Journal of molecular endocrinology*, *56*(2), R33–R54.
- He, L., Wang, H., Gu, C., He, X., Zhao, L., & Tong, X. (2016). Administration of Traditional Chinese Blood Circulation Activating Drugs for Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*, *2016*, 1081657.
- Holman, R. R., Clark, A., & Rorsman, P. (2020).  $\beta$ -cell secretory dysfunction: a key cause of type 2 diabetes. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, *8*(5), 370.
- Huang, F. Y., Deng, T., Meng, L. X., & Ma, X. L. (2019). Dietary ginger as a traditional therapy for blood sugar control in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, *98*(13), e15054.
- Insel, R. A., Dunne, J. L., Atkinson, M. A., Chiang, J. L., Dabelea, D., Gottlieb, P. A., Greenbaum, C. J., Herold, K. C., Krischer, J. P., Lernmark, Å., Ratner, R. E., Rewers, M. J., Schatz, D. A., Skyler, J. S., Sosenko, J. M., & Ziegler, A. G. (2015). Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes care*, *38*(10), 1964–1974.
- Inzucchi S. E. (2013). Diagnosis of diabetes. *The New England journal of medicine*, *368*(2), 193.

- Iqbal, A., & Heller, S. (2016). Managing hypoglycaemia. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 30(3), 413–430.
- Iqbal, Z., Azmi, S., Yadav, R., Ferdousi, M., Kumar, M., Cuthbertson, D. J., Lim, J., Malik, R. A., & Alam, U. (2018). Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clinical therapeutics*, 40(6), 828–849.
- Ismail, A., Mohammed, A., Abd El-Moneim, H. (2020). Risk Factors of Type 1 Diabetes Mellitus in Children Attending Aswan University Hospital. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 81(6), 2265-2273.
- Ismail, L., Materwala, H., & Al Kaabi, J. (2021). Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Computational and structural biotechnology journal*, 19, 1759–1785.
- Januszewski, A. S., Cho, Y. H., Joglekar, M. V., Farr, R. J., Scott, E. S., Wong, W., Carroll, L. M., Loh, Y. W., Benitez-Aguirre, P. Z., Keech, A. C., O'Neal, D. N., Craig, M. E., Hardikar, A. A., Donaghue, K. C., & Jenkins, A. J. (2021). Insulin micro-secretion in Type 1 diabetes and related microRNA profiles. *Scientific reports*, 11(1), 11727.
- Jia, G., DeMarco, V. G., & Sowers, J. R. (2016). Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nature reviews. Endocrinology*, 12(3), 144–153.
- Jiang, Y. Y., Cui, H. M., Wang, J. L., Liu, H., Dang, M. M., Zhang, Q. Y., Yang, F., Kou, J. T., & Tong, X. L. (2017). Protective role of berberine and Coptischinensis extract on T2MD rats and associated islet Rin-5f cells. *Molecular medicine reports*, 16(5), 6981–6991.
- Johnston, T. P., Korolenko, T. A., Pirro, M., & Sahebkar, A. (2017). Preventing cardiovascular heart disease: Promising nutraceutical and non-nutraceutical treatments for cholesterol management. *Pharmacological Research*, 120, 219-225.
- Jung, S. W., & Moon, J. Y. (2021). The role of inflammation in diabetic kidney disease. *The Korean journal of internal medicine*, 36(4), 753–766.

- Karslioglu French, E., Donihi, A. C., & Korytkowski, M. T. (2019). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ (Clinical research ed.)*, 365, l1114.
- Katakami N. (2018). Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 25(1), 27–39.
- Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Schatz, D. A., & Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17016.
- Katsiki, N., Mikhailidis, D. P., & Banach, M. (2018). Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta pharmacologica Sinica*, 39(7), 1176–1188.
- Kattoor, A. J., Pothineni, N., Palagiri, D., & Mehta, J. L. (2017). Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*, 19(11), 42.
- Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., & Pacini, G. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine reviews*, 37(3), 278–316.
- Kong, M., Xie, K., Lv, M., Li, J., Yao, J., Yan, K., Wu, X., Xu, Y., & Ye, D. (2020). Anti-inflammatory phytochemicals for the treatment of diabetes and its complications: Lessons learned and future promise. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 133, 110975.
- Kothari, V., Galdo, J. A., & Mathews, S. T. (2016). Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity. *Journal of inflammation research*, 9, 27–38.
- Kuldeep, T., & Dinesh, K. (2018). Recent classification of diabetes mellitus. *International Journal of Innovative Science and Technology*, 3(4), 52-57.
- Kumar, A., & Suresh, K. (2021). Diabetes Mellitus: A stitch in time saves Nine Early Diagnosis and Management minimizes complications- A Case Study. *Glob J Obes Diabetes Metab Syndr*, 8(2), 014-017.
- Kunnumakkara, A. B., Bordoloi, D., Padmavathi, G., Monisha, J., Roy, N. K., Prasad, S., & Aggarwal, B. B. (2017). Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *British journal of pharmacology*, 174(11), 1325–1348.

- Layton, J., Li, X., Shen, C., de Groot, M., Lange, L., Correa, A., & Wessel, J. (2018). Type 2 Diabetes Genetic Risk Scores Are Associated With Increased Type 2 Diabetes Risk Among African Americans by Cardiometabolic Status. *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes*, *11*, 1179551417748942.
- Lebovitz H. E. (2019). Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Current diabetes reports*, *19*(12), 151.
- Lee, J., Noh, S., Lim, S., & Kim, B. (2021). Plant Extracts for Type 2 Diabetes: From Traditional Medicine to Modern Drug Discovery. *Antioxidants*, *10*, 81.
- Leon, B. M., & Maddox, T. M. (2015). Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World journal of diabetes*, *6*(13), 1246–1258.
- Li, Z., Ye, C. Y., Zhao, T. Y., & Yang, L. (2020). Model of genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes mellitus in a Chinese Han population. *BMC Public Health*, *20*, 1024.
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, *13*, 757–772.
- Lim, M. A., & Pranata, R. (2020). The Danger of Sedentary Lifestyle in Diabetic and Obese People during the COVID-19 Pandemic. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. doi: 10.1177/1179551420964487.
- Lu, C. H., Teng, S. W., Wu, C. Z., Hsieh, C. H., Chang, J. B., Chen, Y. L., Liang, Y. J., Hsieh, P. S., Pei, D., & Lin, J. D. (2020). The roles of first phase, second phase insulin secretion, insulin resistance, and glucose effectiveness of having prediabetes in nonobese old Chinese women. *Medicine*, *99*(12), e19562.
- Lu, J., Liu, J., Li, L., Lan, Y., & Liang, Y. (2020). Cytokines in type 1 diabetes: mechanisms of action and immunotherapeutic targets. *Clinical & translational immunology*, *9*(3), e1122.
- Lu, Q., Li, X., Liu, J., Sun, X., Rousselle, T., Ren, D., Tong, N., & Li, J. (2019). AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. *Bioscience reports*, *39*(2), BSR20181995.
- Lucier, J., & Weinstock, R. S. (2022). Diabetes Mellitus Type 1. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Διαθέσιμο στο:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/> [τελευταία πρόσβαση 22.04.2022].

- Mahmoud, A., Soliman, M., & Moustafa, A. (2021). Evaluation of Monocyte Chemoattractant Protein 1(MCP-1) as a Predictor of Complications in Type 2 Diabetes Mellitus in Zagazig University Hospital. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 83(1), 995-1001.
- Makrilakis K. (2019). The Role of DPP-4 Inhibitors in the Treatment Algorithm of Type 2 Diabetes Mellitus: When to Select, What to Expect. *International journal of environmental research and public health*, 16(15), 2720.
- Manuwald, U., Schoffer, O., Hegewald, J., Große, J., Kugler, J., Kapellen, T. M., Kiess, W., & Rothe, U. (2019). Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children up to 14 years of age and the changes over a period of 18 years in Saxony, Eastern-Germany: A population based register study. *PloS one*, 14(6), e0218807.
- Marton, L. T., Pescinini-E-Salzedas, L. M., Camargo, M., Barbalho, S. M., Haber, J., Sinatora, R. V., Detregiachi, C., Girio, R., Buchaim, D. V., & Cincotto Dos Santos Bueno, P. (2021). The Effects of Curcumin on Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Frontiers in endocrinology*, 12, 669448.
- Matias, J. N., Achete, G., Campanari, G., Guiguer, É. L., Araújo, A. C., Buglio, D. S., & Barbalho, S. M. (2021). A systematic review of the antidepressant effects of curcumin: Beyond monoamines theory. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 55(5), 451–462.
- McCreight, L. J., Bailey, C. J., & Pearson, E. R. (2016). Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*, 59(3), 426-435.
- Medagama A. B. (2015). The glycaemic outcomes of Cinnamon, a review of the experimental evidence and clinical trials. *Nutrition journal*, 14, 108.
- Migdalis, I. N., Czupryniak, L., Lalic, N., Papanas, N., & Valensi, P. (2022). Chronic Diabetic Complications: Current Challenges and Opportunities. *Journal of clinical medicine*, 11(3), 673.
- Miller, R. G., Costacou, T., & Orchard, T. J. (2019). Risk Factor Modeling for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: A Comparison With the Diabetes Control



- and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Diabetes*, 68(2), 409–419.
- Moin, A., & Butler, A. E. (2019). Alterations in Beta Cell Identity in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Current diabetes reports*, 19(9), 83.
- Mollazadeh, H., & Hosseinzadeh, H. (2016). Cinnamon effects on metabolic syndrome: a review based on its mechanisms. *Iranian journal of basic medical sciences*, 19(12), 1258–1270.
- Morvaridzadeh, M., Fazelian, S., Agah, S., Khazdouz, M., Rahimlou, M., Agh, F., Potter, E., Heshmati, S., & Heshmati, J. (2020). Effect of ginger (*Zingiber officinale*) on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytokine*, 135, 155224.
- Motiani, K. K., Savolainen, A. M., Eskelinen, J. J., Toivanen, J., Ishizu, T., Yli-Karjanmaa, M., Virtanen, K. A., Parkkola, R., Kapanen, J., Grönroos, T. J., Haaparanta-Solin, M., Solin, O., Savisto, N., Ahotupa, M., Löyttyniemi, E., Knuuti, J., Nuutila, P., Kalliokoski, K. K., & Hannukainen, J. C. (2017). Two weeks of moderate-intensity continuous training, but not high-intensity interval training, increases insulin-stimulated intestinal glucose uptake. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 122(5), 1188–1197.
- Mukai, N., Hata, J., Hirakawa, Y., Ohara, T., Yoshida, D., Nakamura, U., Kitazono, T., & Ninomiya, T. (2018). Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in a Japanese community, 1988-2012: the Hisayama Study. *Diabetology international*, 10(3), 198–205.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet (London, England)*, 387(10027), 1513–1530.
- Oguntibeju O. O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 11(3), 45–63.
- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., Cavan, D., Shaw, J. E., & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas:

- Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40–50.
- Ojo, O. (2016). An overview of diabetes and its complications. *Diabetes Res Open J*, 2(2), e4-e6.
- Okura, T., Nakamura, R., Fujioka, Y., Kawamoto-Kitao, S., Ito, Y., Matsumoto, K., Shoji, K., Sumi, K., Matsuzawa, K., Izawa, S., Ueta, E., Kato, M., Imamura, T., Taniguchi, S. I., & Yamamoto, K. (2018). Body mass index  $\geq 23$  is a risk factor for insulin resistance and diabetes in Japanese people: A brief report. *PLoS one*, 13(7), e0201052.
- Otunola, G. A. , & Afolayan, A. J. (2019). A Review of the Antidiabetic Activities of Ginger. In *Ginger Cultivation and Its Antimicrobial and Pharmacological Potentials*. IntechOpen. Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.5772/intechopen.88899> [τελευταία πρόσβαση 21.03.2022].
- Pakan, P., Lidia, K., & Riwu, M, (2021). Investigation of ginger (*Zingiber officinale*) aqueous extract as an anti-diabetic in vitro. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*, 913, 012108.
- Paluchamy, T. (2019). Hypoglycemia: Essential Clinical Guidelines. *Intechopen*. doi: 10.5772/intechopen.86994.
- Pan, A., Wang, Y., Talaei, M., Hu, F. B., & Wu, T. (2015). Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3(12), 958–967.
- Panahi, Y., Khalili, N., Sahebi, E., Namazi, S., Karimian, M. S., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2017). Antioxidant effects of curcuminoids in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Inflammopharmacology*, 25(1), 25–31.
- Pedersen B. K. (2017). Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *European journal of clinical investigation*, 47(8), 600–611.
- Pennells, L., Kaptoge, S., Wood, A., Sweeting, M., Zhao, X., White, I., Burgess, S., Willeit, P., Bolton, T., Moons, K., van der Schouw, Y. T., Selmer, R., Khaw, K. T., Gudnason, V., Assmann, G., Amouyel, P., Salomaa, V., Kivimaki, M.,

- Nordestgaard, B. G., Blaha, M. J., ... Emerging Risk Factors Collaboration (2019). Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. *European heart journal*, 40(7), 621–631.
- Perrone, D., Ardito, F., Giannatempo, G., Dioguardi, M., Troiano, G., Lo Russo, L., DE Lillo, A., Laino, L., & Lo Muzio, L. (2015). Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin. *Experimental and therapeutic medicine*, 10(5), 1615–1623.
- Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology*, 34(5), 575–584.
- Pitsavos, C., Tampourlou, M., Panagiotakos, D. B., Skoumas, Y., Chrysohoou, C., Nomikos, T., & Stefanadis, C. (2007). Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. *The review of diabetic studies: RDS*, 4(2), 98–104.
- Pivari, F., Mingione, A., Brasacchio, C., & Soldati, L. (2019). Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients*, 11(8), 1837.
- Pollack, R. M., Donath, M. Y., LeRoith, D., & Leibowitz, G. (2016). Anti-inflammatory Agents in the Treatment of Diabetes and Its Vascular Complications. *Diabetes care*, 39 Suppl 2, S244–S252.
- Pop-Busui, R., Boulton, A. J., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., Sosenko, J. M., & Ziegler, D. (2017). Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 40(1), 136–154.
- Poznyak, A. V., Grechko, A. V., Orekhova, V. A., Chegodaev, Y. S., Wu, W. K., & Orekhov, A. N. (2020). Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment. *Biology*, 9(3), 60.
- Pozzilli, P., & Signore, A. (2019). The reconstructed natural history of type 1 diabetes mellitus. *National Review of Endocrinology*, 15, 256–257.
- Qin, B., Dawson, H. D., Schoene, N. W., Polansky, M. M., & Anderson, R. A. (2012). Cinnamon polyphenols regulate multiple metabolic pathways involved in

- insulin signaling and intestinal lipoprotein metabolism of small intestinal enterocytes. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 28(11-12), 1172–1179.
- Qin, B., Dawson, H. D., Schoene, N. W., Polansky, M. M., & Anderson, R. A. (2012). Cinnamon polyphenols regulate multiple metabolic pathways involved in insulin signaling and intestinal lipoprotein metabolism of small intestinal enterocytes. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 28(11-12), 1172–1179. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.03.020>
- Radi, R., Denicola, A., Morgan, B., & Zielonka, J. (2018). Foreword to the Free Radical Biology and Medicine Special Issue on “Current fluorescence and chemiluminescence approaches in free radical and redox biology”. *Free radical biology & medicine*, 128, 1–2.
- Ramalingam, L., Menikdiwela, K., LeMieux, M., Dufour, J. M., Kaur, G., Kalupahana, N., & Moustaid-Moussa, N. (2017). The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1863(5), 1106–1114.
- Rashid, K., & Sil, P. C. (2015). Curcumin enhances recovery of pancreatic islets from cellular stress induced inflammation and apoptosis in diabetic rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 282(3), 297–310.
- Rehman, K., & Akash, M. (2017). Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked?. *Journal of cellular biochemistry*, 118(11), 3577–3585.
- Rizos, C. V., Kei, A., & Elisaf, M. S. (2016). The current role of thiazolidinediones in diabetes management. *Archives of toxicology*, 90(8), 1861–1881.
- Robinson, M. E., Li, P., Rahme, E., Simard, M., Larocque, I., & Nakhla, M. M. (2019). Increasing prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes diagnosis among children in Quebec: a population-based retrospective cohort study. *CMAJ open*, 7(2), E300–E305.
- Roep, B. O., Thomaidou, S., van Tienhoven, R., & Zaldumbide, A. (2021). Type 1 diabetes mellitus as a disease of the  $\beta$ -cell (do not blame the immune system?). *Nature reviews. Endocrinology*, 17(3), 150–161.

- Rübsam, A., Parikh, S., & Fort, P. E. (2018). Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 942.
- Sana, S., Arshad, M. U., Saeed, G., Ahmad, R. S., Imran, A., Tufail, T. (2019). Nutritional characterization of cinnamon and turmeric with special reference to their antioxidant profile. *International Journal of Biosciences*, 15(4), 178-187.
- Saran, R., Robinson, B., Abbott, K. C., Agodoa, L. Y., Albertus, P., Ayanian, J., Balkrishnan, R., Bragg-Gresham, J., Cao, J., Chen, J. L., Cope, E., Dharmarajan, S., Dietrich, X., Eckard, A., Eggers, P. W., Gaber, C., Gillen, D., Gipson, D., Gu, H., Hailpern, S. M., ... Shahinian, V. (2017). US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 69(3 Suppl 1), A7–A8.
- Saranya, B., Sulfikarali, T., Chindhu, S., Muneeb, A., Leela, N., & Zachariah, T. (2017). Turmeric and cinnamon dominate in antioxidant potential among four major spices. *Journal of Spices And Aromatic Crops*, 26(1), 27.
- Sattar, N., & Gill, J. M. (2015). Type 2 diabetes in migrant south Asians: mechanisms, mitigation, and management. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3(12), 1004–1016.
- Schulze, F., Wehner, J., Kratschmar, D. V., Makshana, V., Meier, D. T., Häuselmann, S. P., Dalmas, E., Thienel, C., Dror, E., Wiedemann, S. J., Traub, S., Nordmann, T. M., Rachid, L., De Baat, A., Rohm, T. V., Zhao, C., Odermatt, A., Böni-Schnetzler, M., & Donath, M. Y. (2020). Inhibition of IL-1beta improves Glycaemia in a Mouse Model for Gestational Diabetes. *Scientific reports*, 10(1), 3035.
- Selvarajah, D., Kar, D.P., Khunti, K., Davies, M.J., Scott, A., Walker, J., & Tesfaye, S.H. (2019). Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(12), 938-948.
- Shaltout, A. A., Channanath, A. M., Thanaraj, T. A., Omar, D., Abdulrasoul, M., Zanaty, N., Almahdi, M., Alkandari, H., AlAbdulrazzaq, D., d'Mello, L., Mandani, F., Alanezi, A., AlBasiry, E., & Alkhawari, M. (2016). Ketoacidosis at

- first presentation of type 1 diabetes mellitus among children: a study from Kuwait. *Scientific reports*, 6, 27519.
- Sheng, Z., Cao, J. Y., Pang, Y. C., Xu, H. C., Chen, J. W., Yuan, J. H., Wang, R., Zhang, C. S., Wang, L. X., & Dong, J. (2019). Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 10, 455.
- Si, W., Chen, Y. P., Zhang, J., Chen, Z. Y., & Chung, H. Y. (2018). Antioxidant activities of ginger extract and its constituents toward lipids. *Food chemistry*, 239, 1117–1125.
- Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). Oxidative Stress. *Annual review of biochemistry*, 86, 715–748.
- Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2022). Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(3), 950.
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P. H., Handelsman, Y., Insel, R. A., Mathieu, C., McElvaine, A. T., Palmer, J. P., Pugliese, A., Schatz, D. A., Sosenko, J. M., Wilding, J. P., & Ratner, R. E. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241–255.
- Song, J. H., Kang, H. B., Kim, J. H., Kwak, S., Sung, G. J., Park, S. H., Jeong, J. H., Kim, H., Lee, J., Jun, W., Kim, Y., & Choi, K. C. (2018). Antiobesity and Cholesterol-Lowering Effects of *Dendropanax morbifera* Water Extracts in Mouse 3T3-L1 Cells. *Journal of medicinal food*, 21(8), 793–800.
- Sosenko, J. M., Skyler, J. S., Beam, C. A., Krischer, J. P., Greenbaum, C. J., Mahon, J., Rafkin, L. E., Matheson, D., Herold, K. C., Palmer, J. P., & Type 1 Diabetes TrialNet and Diabetes Prevention Trial–Type 1 Study Groups (2013). Acceleration of the loss of the first-phase insulin response during the progression to type 1 diabetes in diabetes prevention trial-type 1 participants. *Diabetes*, 62(12), 4179–4183.
- Spiegel, M., Kapusta, K., Kołodziejczyk, W., Saloni, J., Żbikowska, B., Hill, G. A., & Sroka, Z. (2020). Antioxidant Activity of Selected Phenolic Acids-Ferric

- Reducing Antioxidant Power Assay and QSAR Analysis of the Structural Features. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(13), 3088.
- Staveness, D., Bosque, I., & Stephenson, C. R. (2016). Free radical chemistry enabled by visible light-induced electron transfer. *Accounts of Chemical Research*, 49(10) 2295–2306.
- Sternlicht, H., & Bakris, G. L. (2016). Management of Hypertension in Diabetic Nephropathy: How Low Should We Go?. *Blood purification*, 41(1-3), 139–143.
- Stoner, G. D. (2017). Hyperosmolar Hyperglycemic State. *American Family Physician*, 96(11), 729-736.
- Sultana, S., Munir, N., Mahmood, Z., Riaz, M., Akram, M., Rebezov, M., Kuderinova, N., Moldabayeva, Z., Shariati, M. A., Rauf, A., & Rengasamy, K. (2021). Molecular targets for the management of cancer using Curcuma longa Linn. phytoconstituents: A Review. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 135, 111078.
- Talaei, B., & Bahreini, S. (2019). The Effects of Cinnamon on Diabetes Mellitus: A narrative review. *International Electronic Journal of Medicine*, 8(1), 37-46.
- Tanamas, S. K., Wong, E., Backholer, K., Abdullah, A., Wolfe, R., Barendregt, J., & Peeters, A. (2016). Age of onset of obesity and risk of type 2 diabetes. *Australian and New Zealand journal of public health*, 40(6), 579–581.
- Then, C., Gar, C., Thorand, B., Huth, C., Then, H., Meisinger, C., Heier, M., Peters, A., Koenig, W., Rathmann, W., Lechner, A., & Seissler, J. (2020). Proinsulin to insulin ratio is associated with incident type 2 diabetes but not with vascular complications in the KORA F4/FF4 study. *BMJ open diabetes research & care*, 8(1), e001425.
- Tilahun, M., Gobena, T., Dereje, D., Welde, M., & Yideg, G. (2020). Prevalence of Diabetic Retinopathy and Its Associated Factors among Diabetic Patients at Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia, 2019: Hospital-Based Cross-Sectional Study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 13, 2179–2187.
- Traversi, D., Rabbone, I., Scaioli, G., Vallini, C., Carletto, G., Racca, I., Ala, U., Durazzo, M., Collo, A., Ferro, A., Carrera, D., Savastio, S., Cadario, F., Siliquini, R., &

- Cerutti, F. (2020). Risk factors for type 1 diabetes, including environmental, behavioural and gut microbial factors: a case-control study. *Scientific reports*, *10*(1), 17566.
- Tsalamandris, S., Antonopoulos, A. S., Oikonomou, E., Papamikroulis, G. A., Vogiatzi, G., Papaioannou, S., Deftereos, S., & Tousoulis, D. (2019). The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *European cardiology*, *14*(1), 50–59.
- US Preventive Services Task Force, Davidson, K. W., Barry, M. J., Mangione, C. M., Cabana, M., Caughey, A. B., Davis, E. M., Donahue, K. E., Doubeni, C. A., Krist, A. H., Kubik, M., Li, L., Ogedegbe, G., Owens, D. K., Pbert, L., Silverstein, M., Stevermer, J., Tseng, C. W., & Wong, J. B. (2021). Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, *326*(8), 736–743.
- van Greevenbroek, M. M., Schalkwijk, C. G., & Stehouwer, C. D. (2013). Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *The Netherlands journal of medicine*, *71*(4), 174–187.
- Vicente-Gutierrez, C., Bonora, N., Jimenez-Blasco, D., Lopez-Fabuel, I., Bates, G., Murphy, M. P., Almeida, A., & Bolaños, J. P. (2021). Abrogating mitochondrial ROS in neurons or astrocytes reveals cell-specific impact on mouse behaviour. *Redox biology*, *41*, 101917.
- Vikram, A., Tripathi, D.N., Kumar, A., & Singh, S. (2014). Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Complications. *International Journal of Endocrinology*, 2014. doi: 10.1155/2014/679754.
- Wang, J., Wang, S., Yang, J., Henning, S. M., Ezzat-Zadeh, Z., Woo, S. L., Qin, T., Pan, Y., Tseng, C. H., Heber, D., & Li, Z. (2021). Acute Effects of Cinnamon Spice on Post-prandial Glucose and Insulin in Normal Weight and Overweight/Obese Subjects: A Pilot Study. *Frontiers in nutrition*, *7*, 619782.
- Wang, Y., Yu, H., Zhang, X., Feng, Q., Guo, X., Li, S., Li, R., Chu, D., & Ma, Y. (2017). Evaluation of daily ginger consumption for the prevention of chronic diseases in adults: A cross-sectional study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *36*, 79–84.



- Ward, N., Sahebkar, A., Banach, M., & Watts, G. (2017). Recent perspectives on the role of nutraceuticals as cholesterol-lowering agents. *Current opinion in lipidology*, 28(6), 495–501.
- Wickenberg, J. (2015). *Investigations into the Effects of Turmeric, Cinnamon and Green Tea on Glycaemic Control and Liver Enzymes*. Department of Clinical Sciences, Lund University. Διαθέσιμο στο: <https://lucris.lub.lu.se/ws/portalfiles/portal/4081512/5031864.pdf> [τελευταία πρόσβαση 21.01.2022].
- Wongekain, N., Bhattarakosol, P., & Patumraj, S. (2014). Molecular mechanisms of curcumin on diabetes-induced endothelial dysfunctions: Txnip, ICAM-1, and NOX2 expressions. *BioMed research international*, 2014, 161346.
- Wu, H., & Ballantyne, C. M. (2020). Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circulation research*, 126(11), 1549–1564.
- Xie, X., Wang, N., & Liu, Y. (2018). Gender disparities in the associations of behavioral factors, serious psychological distress and chronic diseases with type 2 diabetes screening among US adults. *Global health research and policy*, 3, 9.
- Yaribeygi, H., Faghihi, N., Mohammadi, M. T., Sahebkar, A. (2018). Effects of atorvastatin on myocardial oxidative and nitrosative stress in diabetic rats. *Comparative Clinical Pathology*, 27(3), 691–697.
- Yaribeygi, H., Lhaf, F., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A. (2019). Effects of novel antidiabetes agents on apoptotic processes in diabetes and malignancy: implications for lowering tissue damage. *Life Sciences*, 231, 116538.
- Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S. L., & Sahebkar, A. (2020). Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 8609213.
- Yokokawa, H., Fukuda, H., Saita, M., Goto, K., Kaku, T., Miyagami, T., Takahashi, Y., Hamada, C., Hisaoka, T., & Naito, T. (2021). An association between visceral or subcutaneous fat accumulation and diabetes mellitus among Japanese subjects. *Diabetology & metabolic syndrome*, 13(1), 44.
- Yuan, S., Xue, H. L., Yu, H. J., Huang, Y., Tang, B. W., Yang, X. H., Li, Q. X., & He, Q. Q. (2019). Cigarette smoking as a risk factor for type 2 diabetes in women

- compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of public health (Oxford, England)*, *41*(2), e169–e176.
- Yuan, T., Song, S., Zhao, T., Duo, Y., Wang, S., Gao, J., Liu, S., Dong, Y., Li, R., Fu, Y., & Zhao, W. (2021). Patterns of Insulin Secretion during First-Phase Insulin Secretion in Normal Chinese Adults. *Frontiers in endocrinology*, *12*, 738427.
- Zaidi, S. F., Aziz, M., Muhammad, J. S., & Kadowaki, M. (2015). Review: Diverse pharmacological properties of Cinnamomum cassia: A review. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, *28*(4), 1433–1438.
- Zatterale, F., Longo, M., Naderi, J., Raciti, G. A., Desiderio, A., Miele, C., & Beguinot, F. (2020). Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Frontiers in physiology*, *10*, 1607.
- Zhang, B., Shen, Q., Chen, Y., Pan, R., Kuang, S., Liu, G., Sun, G., & Sun, X. (2017). Myricitrin Alleviates Oxidative Stress-induced Inflammation and Apoptosis and Protects Mice against Diabetic Cardiomyopathy. *Scientific reports*, *7*, 44239.
- Zhao, C., Yang, C., Liu, B., Lin, L., Sarker, S. D., Nahar, L., Yu, H., Cao, H., & Xiao, J. (2018). Bioactive compounds from marine macroalgae and their hypoglycemic benefits. *Trends in Food Science & Technology*, *72*, 1-12.
- Zhao, C., Yang, C., Wai, S., Zhang, Y., P Portillo, M., Paoli, P., Wu, Y., San Cheang, W., Liu, B., Carpéné, C., Xiao, J., & Cao, H. (2019). Regulation of glucose metabolism by bioactive phytochemicals for the management of type 2 diabetes mellitus. *Critical reviews in food science and nutrition*, *59*(6), 830–847.
- Zhao, P., Ming, Q., Qiu, J., Tian, D., Liu, J., Shen, J., Liu, Q. H., & Yang, X. (2018). Ethanolic Extract of Folium Sennae Mediates the Glucose Uptake of L6 Cells by GLUT4 and Ca<sup>2+</sup>. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *23*(11), 2934.
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, *14*(2), 88–98.
- Zhong, V. W., Juhaeri, J., & Mayer-Davis, E. J. (2018). Trends in Hospital Admission for Diabetic Ketoacidosis in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes in

England, 1998-2013: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes care*, 41(9), 1870–1877.

Zou, C. Y., Liu, X. K., Sang, Y. Q., Wang, B., & Liang, J. (2019). Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine*, 98(49), e18245.