



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**«Επίδραση της χορήγησης κελυφωτού φιστικιού (*Pistacia vera*) σε βιοχημικές
παραμέτρους φυσιολογικών και διαβητικών αρουραίων»**

Πτυχιακή εργασία

Κρεμμύδα Ζωή



ΑΘΗΝΑ, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Επιβλέπων:

Καραθάνος Βάιος, Καθηγητής Φυσικοχημείας και Μηχανικής Τροφίμων, Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Μέλη:

Κωστομητσόπουλος Νικόλαος, Ειδικός Λειτουργικός Επιστήμονας Α' Βαθμίδας,
προϊστάμενος του Τομέα Ζωικών Προτύπων και Υπεύθυνος Κτηνίατρος του
Κέντρου Πειραματικής Χειρουργικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών
της Ακαδημίας Αθηνών

Γιάννη Αμαλία, Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό, Τμήμα Επιστήμης
Διαιτολογίας και Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Ζωή Κρεμμύδα δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι η κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντά μου Καθηγητή κ. Βάιο Καραθάνο, Καθηγητής Φυσικοχημείας και Μηχανικής Τροφίμων του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για την πολύτιμη βοήθεια του καθ' όλη τη διάρκεια διεκπεραίωσης της πτυχιακής μου εργασίας, καθώς και για τη δυνατότητα που μου πρόσφερε αλλά και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε έτσι ώστε να συμμετέχω σε αυτή την κλινική δοκιμή.

Παράλληλα, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην κυρία Αμαλία Γιάννη, Ε.Δ.Ι.Π. στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για την καθοδήγηση και βοήθεια που μου πρόσφερε κατά τη διάρκεια υλοποίησης της πτυχιακής μου μελέτης, καθώς και για την προθυμία και την υπομονή που επέδειξε όλο αυτό το διάστημα.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Δρ. Νικόλαο Κωστομητσόπουλο, Ειδικός Λειτουργικός Επιστήμονας Α' Βαθμίδας, ΙΙΒΕΑΑ, για τη συμβολή του και την ηθική υποστήριξή του στη διεξαγωγή του πειράματος. Επιπλέον, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Ευάγγελο Μπαλάφα, Τεχνικός του Τομέα Ζωικών Προτύπων του Κέντρου Πειραματικής Χειρουργικής, ΙΙΒΕΑΑ, για την πολύτιμη βοήθεια του και την προθυμία του να μοιραστεί μαζί μου καινούριες γνώσεις.

Επίσης, θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στη συνάδελφο και συμφοιτήτρια Ευθαλία Μαραγκοπούλου για τη βοήθεια και την άψογη συνεργασία που είχαμε κατά τη διάρκεια του πειράματος.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στους δικούς μου ανθρώπους και ιδιαίτερα την οικογένεια μου, που είναι πάντα δίπλα μου και με στηρίζουν σε ότι και αν κάνω.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας πτυχιακής μελέτης είναι η αξιολόγηση της πιθανής ευεργετικής επίδρασης της χορήγησης κελυφωτού φιστικιού (*Pistacia vera*, PV) σε βιοχημικές παραμέτρους φυσιολογικών και διαβητικών αρουραίων (Wistar). Το κελυφωτό φιστίκι έχει υψηλή περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες και φυτικές στερόλες, ενώ τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος του λίπους που περιέχει. Επιπλέον, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία οι καρποί και τα εκχυλίσματα τους έχουν αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές και κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες.

Μεθοδολογία: Στην παρούσα πειραματική μελέτη εξετάστηκαν 25 αρσενικοί αρουραίοι τύπου Wistar, ηλικίας 18 εβδομάδων και βάρους 300-400 g. Τα ζώα ταξινομήθηκαν τυχαία σε 4 ομάδες: normal control (n=5) που έλαβε την τυπική διαίτα, normal + pistachios (n=6) που έλαβε ταυτόχρονα την τυπική διαίτα και τα φιστίκια, diabetic control (n=7) που έλαβε την τυπική διαίτα και τα ζώα ήταν διαβητικά και diabetic + pistachios (n=7) που έλαβε ταυτόχρονα την τυπική διαίτα και τα φιστίκια και τα ζώα ήταν διαβητικά. Όλες οι διαίτες ήταν ισοθερμιδικές και είχαν 10% περιεκτικότητα σε λίπος. Η πρόκληση του διαβήτη έγινε με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση STZ (40 mg/Kg bw) σε συνδυασμό με κατανάλωση διαλύματος φρουκτόζης 10%. Τα ζώα που είχαν μεταγευματική γλυκόζη αίματος >250 mg/dL θεωρήθηκαν ως διαβητικά. Στην αρχή και το τέλος της διατροφικής παρέμβασης έγινε αιμοληψία μετά από 6ωρη νηστεία και παραλαβή του ορού για μέτρηση των βασικών βιοχημικών παραμέτρων (γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, ολικής χοληστερόλης, HDL- χοληστερόλης, AST, ALT, γ-GT). Μία φορά τη βδομάδα μετρούνταν το βάρος και η γλυκόζη αίματος νηστείας. Στο τέλος της παρέμβασης πραγματοποιήθηκε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT).

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση κελυφωτού φιστικιού δεν επηρέασε τις βασικές βιοχημικές παραμέτρους που μελετήθηκαν σε καμία από τις ομάδες.

Συμπεράσματα: Για τη διερεύνηση πιθανών ευεργετικών επιδράσεων του κελυφωτού φιστικιού σε παραμέτρους που σχετίζονται με το σακχαρώδη διαβήτη είναι αναγκαίο να γίνουν περαιτέρω αναλύσεις από τα δείγματα ορού/πλάσματος και ιστών που απομονώθηκαν.

Λέξεις κλειδιά: Διαβήτης, ξηροί καρποί, κελυφωτό φιστίκι, πολυφαινόλες, διαβητικοί αρουραίοι

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the potential beneficial effect of pistachios (*Pistacia Vera*, PV) on biochemical parameters of normal and diabetic Wistar rats. Pistachio has a high content of polyphenols and plant sterols, while monounsaturated fatty acids constitute the most of the part of total fats. In addition, according to bibliography the seeds and their extracts have antioxidant, antimicrobial and cytoprotective properties.

Methodology: In the present experimental protocol, 25 Wistar male rats, 18 weeks of age and weighing 300-400 g, were studied. The animals were randomly assigned to 4 groups: normal control (n=5) that received the standard diet, normal + pistachios (n=6) that received the standard diet and pistachios, diabetic control (n=7) that received the standard diet and animals were diabetic and diabetic + pistachios (n=7) that received the standard diet and pistachios and animals were diabetic. All the diets were isocaloric with 10% fat content. Diabetes mellitus was induced by intraperitoneal injection of STZ (40 mg/Kg bw) in combination with feeding a 10% fructose solution. The animals that had postprandial blood glucose >250 mg/dL were considered as diabetic. At the beginning and at the end of the dietary intervention blood was selected after 6 hours of fasting and serum was taken to measure the baseline biochemical parameters (glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL- cholesterol, AST, ALT, γ -GT). Once a week, weight and fasting blood glucose were measured. At the end of intervention, an oral glucose tolerance test (OGTT) was performed.

Results: The results of the study showed that pistachio intervention did not affect the baseline biochemical parameters studied in any group.

Conclusions: Future relevant studies are essential in order to investigate the potential beneficial effects of pistachio and will be elucidated by conducting a series of analyzes of serum/ plasma samples and tissues which have been isolated.

Key words: Diabetes, nuts, pistachios, polyphenols, diabetic rats

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

- 1.1 Ορισμός
- 1.2 Ταξινόμηση
- 1.3 Διαγνωστικά κριτήρια
- 1.4 Επιπολασμός της νόσου
- 1.5 Παθοφυσιολογία
- 1.6 Παράγοντες κινδύνου
- 1.7 Διατροφή και διαχείριση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΦΑΙΝΟΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

- 2.1 Φαινολικές ενώσεις γενικά
- 2.2 Χημική δομή και ταξινόμηση
- 2.3 Διαιτητικές πηγές και πρόσληψη
- 2.4 Βιοδιαθεσιμότητα φαινολικών ενώσεων
 - 2.4.1 Ορισμός
 - 2.4.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα των φαινολικών ενώσεων
- 2.5 Μεταβολισμός φαινολικών ενώσεων
- 2.6 Φαινολικές ενώσεις και σακχαρώδης διαβήτης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΚΕΛΥΦΩΤΟ ΦΙΣΤΙΚΙ

- 3.1 Ιστορικά στοιχεία- προέλευση
- 3.2 Γενικά χαρακτηριστικά
- 3.3 Διατροφική αξία και σύσταση
- 3.4 Διατροφικές παρεμβάσεις και οφέλη για την υγεία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

- 4.1 Γενικά
- 4.2 Συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα ζωικά πρότυπα
- 4.3 Επίμυες: Εισαγωγή
- 4.4 Επίμυς Wistar
- 4.5 Επίμυες και σακχαρώδης διαβήτης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.1 Σκοπός

5.2 Πειραματική πορεία

- 5.2.1 Πιλοτική μελέτη
- 5.2.2 Πειραματικό πρωτόκολλο

5.3 Δειγματοληψία

5.4 Πρόκληση διαβήτη

5.5 Αιμοληψίες

5.6 Στατιστική επεξεργασία

5.7 Αποτελέσματα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1.1 Ορισμός

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών. Η νόσος οφείλεται σε διαταραχή είτε της έκκρισης είτε της δράσης της ινσουλίνης είτε σε συνδυασμό αυτών των δύο, και έχει ως συνέπεια την πρόκληση σχετικής ή απόλυτης έλλειψης ινσουλίνης. Κύριο χαρακτηριστικό του διαβήτη είναι η χρόνια υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλεί βλάβες σε πολλά όργανα [1,2].

1.2 Ταξινόμηση

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Ο τύπος αυτός που παλαιότερα ονομαζόταν ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη έλλειψη ή την ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης. Οι ασθενείς με αυτόν τον τύπο διαβήτη λαμβάνουν καθημερινά ινσουλίνη εξωγενώς [1].

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Είναι η συχνότερη μορφή διαβήτη σε παγκόσμια κλίμακα. Περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατ' εξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετική έλλειψη ινσουλίνης μέχρι την κατ' εξοχήν διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης με μικρότερη ινσουλινοαντίσταση. Παλαιότερα ονομαζόταν μη- ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ή διαβήτης ενηλίκων [1].

Σακχαρώδης διαβήτης κύησης

Ορίζεται η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων που διαπιστώνεται για πρώτη φορά κατά την έναρξη της κύησης ή εμφανίζεται κατά τη διάρκειά της και χαρακτηρίζεται από αύξηση της γλυκόζης νηστείας >92 mg/dl. Στην ομάδα αυτή δεν συμπεριλαμβάνονται γυναίκες με διαβήτη γνωστό πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης. Σε αυτή την περίπτωση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου 2 κατά την εφηβική και ενήλικη ζωή [1,3].

Άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη

Οφείλονται σε άλλα αίτια, όπως γενετικές διαταραχές που συνδέονται με τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων ή τη δράση της ινσουλίνης, νόσους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, ενδοκρινοπάθειες, έκθεση σε φάρμακα, χημικές ουσίες, τοξίνες, λοιμώξεις καθώς και γενετικά σύνδρομα που ενίοτε συνδυάζονται με διαβήτη [1]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει και ο διαβήτης MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). Είναι μια μονογονιδιακή μορφή ΣΔ, στην οποία υπάρχει ισχυρό θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, με κάθετη προσβολή 2 τουλάχιστον προηγούμενων γενεών (π.χ. παππούς, πατέρας) και κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο. Εμφανίζεται σε νέα, μη παχύσαρκα άτομα, ηλικίας μικρότερης των 25 ετών, αλλά μπορεί να διαγνωσθεί και αργότερα στην ενήλικη ζωή [3].

1.3 Διαγνωστικά κριτήρια

Η διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 γίνεται με τα παρακάτω κριτήρια:

- ✓ Γλυκόζη αίματος νηστείας ≥ 126 mg/dL. Νηστεία ορίζεται η αποχή από την κατανάλωση τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες.
- ✓ $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}) αντιπροσωπεύει τη μέση τιμή της γλυκόζης πλάσματος τους τελευταίους 2-3 μήνες.
- ✓ Γλυκόζη πλάσματος στο δίωρο > 200 mg/dL, μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη/ Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του προδιαβήτη και του διαβήτη τύπου 2. Κατά τη δοκιμασία, μετά από ολονύχτια νηστεία, χορηγούνται στο άτομο 75 g γλυκόζης διαλυμένα σε 250-300 mL νερού, τα οποία πρέπει να ληφθούν σε χρονικό διάστημα 3-5 λεπτών. Ύστερα γίνεται έλεγχος της γλυκαιμικής απόκρισης στα 30, 60, 90 και 120 λεπτά.
- ✓ Συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dL. Στη συμπτωματολογία αξιολογούνται η πολυδιψία, η πολουρία και η ανεξήγητη απώλεια βάρους. Ως τυχαία χαρακτηρίζεται η τιμή γλυκόζης που μετρήθηκε σε αίμα που ελήφθη οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και ανεξάρτητα από το χρόνο τυχόν προηγηθέντος γεύματος [4].

Προδιαβήτης

Μεταξύ των διαγνωστικών κριτηρίων του διαβήτη παρατηρούμε δύο ενδιάμεσες καταστάσεις, τη διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας και τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Σύμφωνα με την *American Diabetes Association*:

- Ως διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας- Impaired Fasting Glucose (IFG) ορίζεται η κατάσταση στην οποία η γλυκόζη αίματος νηστείας (8-12 ωρών) είναι υψηλότερη από το φυσιολογικό και συγκεκριμένα 100-125 mg/dL.
- Ως διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη- Impaired Glucose Tolerance (IGT) ορίζεται η κατάσταση στην οποία τα επίπεδα γλυκόζης αίματος είναι υψηλότερα από τα φυσιολογικά και μετά από τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) οι τιμές γλυκόζης πλάσματος είναι εντός του εύρους 140-199 mg/dL.

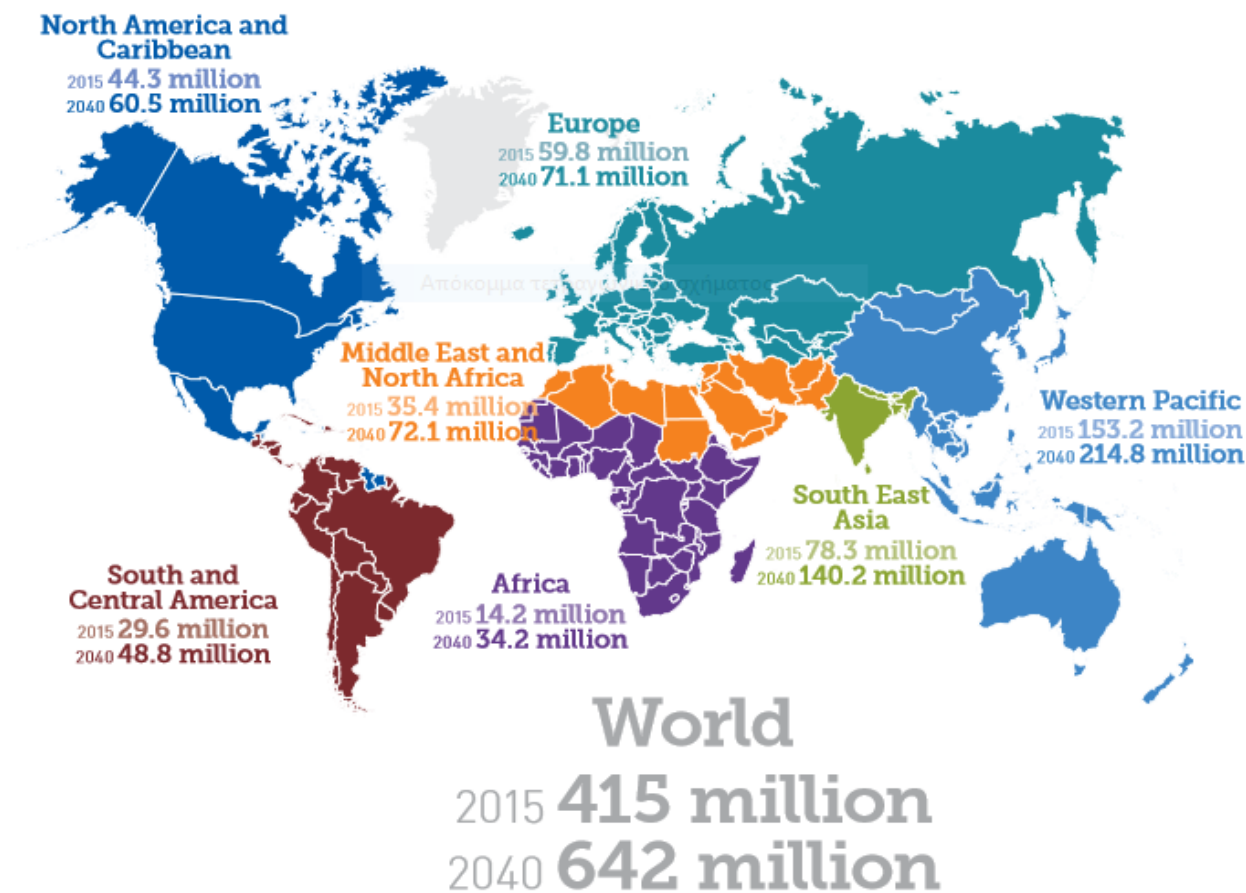
Η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT), αποτελούν μια ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ των φυσιολογικών ατόμων και των ατόμων με διαβήτη και συχνά αποκαλούνται ως προδιαβήτης. Τα άτομα με IFG και IGT βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη [5].

1.4 Επιπολασμός της νόσου

Σύμφωνα με τον International Diabetes Federation (IDF), ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από διαβήτη παγκοσμίως είναι περίπου 415 εκατομμύρια ή το 8,8% των ενηλίκων ηλικίας 20-79 ετών (Εικόνα 1). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων αυτών (75%) ζει σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, όπου εκεί η νόσος αυξάνεται πιο γρήγορα. Αν αυτή η τάση συνεχιστεί εκτιμάται ότι μέχρι το 2040 περίπου 642 εκατομμύρια ανθρώπων θα πάσχουν από διαβήτη [6].

Ο σακχαρώδης διαβήτης όπως και άλλες μη μεταδοτικές ασθένειες, αποτελούν την αιτία πολλών θανάτων παγκοσμίως. Το 2012, 38 εκατομμύρια θάνατοι καταγράφηκαν από αυτές τις ασθένειες, όπου κυρίως το 46,2% των περιστατικών αφορούσε τα καρδιαγγειακά νοσήματα, το 21,7% τον καρκίνο, το 10,7% τα νοσήματα του αναπνευστικού και το 4% το διαβήτη. Περίπου 1,6 εκατομμύρια θάνατοι προκλήθηκαν το 2015 λόγω του διαβήτη, καθώς επίσης το 2012 2,2 εκατομμύρια θάνατοι οφείλονταν σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος. Σχεδόν το 50% των

θανάτων αφορούσαν άτομα ηλικίας κάτω των 70 ετών. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός (ΠΟΥ) προβλέπει ότι το 2030 ο διαβήτης θα είναι η έβδομη αιτία θανάτου [5].

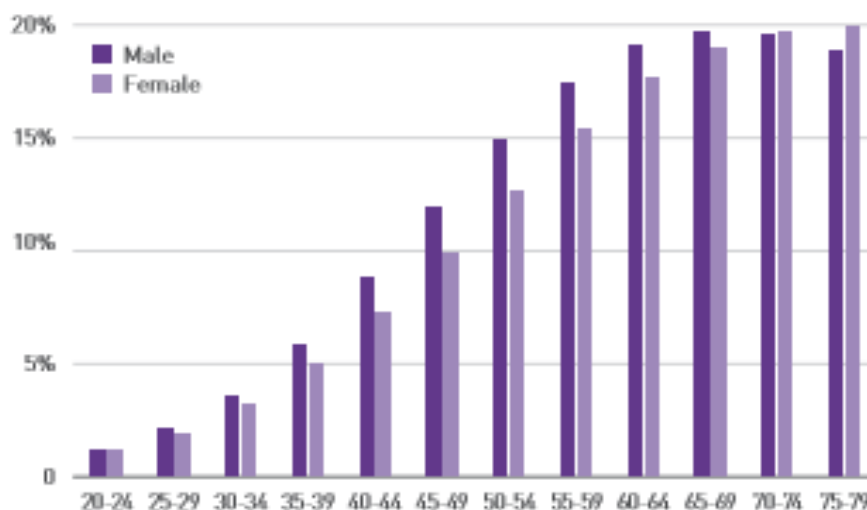


Εικόνα 1. Υπολογισμός ατόμων (20-79 ετών) με διαβήτη παγκοσμίως και ανά περιοχή το 2015 και το 2040. Προσαρμογή από IDF Diabetes Atlas Seventh Edition 2015 [6].

Οι εκτιμήσεις για το 2015 είναι οι εξής:

- ✓ 1 στους 11 ενήλικες έχει διαβήτη
- ✓ 1 στους 2 ενήλικες με διαβήτη είναι αδιάγνωστος
- ✓ Το 12% της παγκόσμιας δαπάνης για την υγεία, ξοδεύεται για το διαβήτη
- ✓ 1 στις 7 γεννήσεις επηρεάζεται από το διαβήτη κύησης
- ✓ 542.000 παιδιά έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 [6]

Φαίνεται να υπάρχει μια μικρή διαφορά στα άτομα που πάσχουν όσον αφορά το φύλο (Εικόνα 2). Οι άντρες που πάσχουν από διαβήτη ξεπερνούν τις γυναίκες παγκοσμίως κατά 15,6 εκατομμύρια (215,2 εκατομμύρια άντρες έναντι 199,5 εκατομμυρίων γυναικών). Αυτή η διαφορά αναμένεται να μειωθεί μέχρι το 2040, στα 15,1 εκατομμύρια [6].



Εικόνα 2. Επιπολασμός ατόμων με διαβήτη, με βάση την ηλικία και το φύλο, 2015.

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι η πιο συνηθισμένη μορφή του διαβήτη και έχει αυξηθεί παράλληλα με τις πολιτιστικές και κοινωνικές αλλαγές. Στις χώρες με υψηλό εισόδημα μέχρι και το 91% των ενηλίκων με τη νόσο, έχουν διαβήτη τύπου 2. Εκτιμάται ότι 193 εκατομμύρια ανθρώπων με διαβήτη είναι αδιάγνωστοι και ως εκ τούτου είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν επιπλοκές. Επιπλέον, 1 στους 15 ενήλικες εκτιμάται ότι έχει διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και 1 στις 7 γεννήσεις επηρεάζεται από το διαβήτη κύησης. Και οι δύο αυτές καταστάσεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 στη μετέπειτα ζωή [6].

Ο ΠΟΥ εκτιμά ότι παγκοσμίως η υπεργλυκαιμία είναι ο τρίτος υψηλότερος παράγοντας κινδύνου για πρόωρη θνησιμότητα μετά από την υψηλή αρτηριακή πίεση και το κάπνισμα. Ωστόσο, πολλές κυβερνήσεις και επαγγελματίες της δημόσιας υγείας εξακολουθούν σε μεγάλο βαθμό να αγνοούν την τρέχουσα επίπτωση της νόσου και των επιπλοκών της. Σε πολλές μελέτες, έχει φανεί ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων με διαβήτη δεν είχε προηγουμένως διαγνωστεί. Πολλοί άνθρωποι παραμένουν αδιάγνωστοι επειδή συχνά εκδηλώνουν λίγα συμπτώματα κατά τα πρώτα χρόνια της νόσου ή εκδηλώνουν συμπτώματα τα οποία ίσως να μην αναγνωρίζονται ότι σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2 [6].

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι στις χώρες υψηλού εισοδήματος περίπου το 87% έως το 91% των ατόμων με διαβήτη υπολογίζεται να έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, 7% έως 12% εκτιμάται ότι έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 1% έως 3% να έχουν άλλους τύπους διαβήτη. Οι σχετικές αναλογίες του διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 δεν έχουν μελετηθεί με μεγάλη λεπτομέρεια στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 είναι λιγότερο συχνός από το διαβήτη τύπου 2 και αυξάνεται ετησίως περίπου κατά 3% παγκοσμίως. Στις περισσότερες χώρες υψηλού εισοδήματος, η πλειοψηφία του διαβήτη στα παιδιά και στους εφήβους είναι διαβήτης τύπου 1 [6].

Στην Ευρώπη εκτιμάται ότι σήμερα πάνω από 25 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από διαβήτη. Ο επιπολασμός της νόσου σε άτομα ηλικίας 20 ετών και άνω αγγίζει το 7,5%. Το 50% των ατόμων παραμένει αδιάγνωστο. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, μέσα στα επόμενα 20 χρόνια ο επιπολασμός αναμένεται να αυξηθεί κατά 21% και σύμφωνα με τον IDF κατά 16% [7].

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ που πραγματοποιήθηκε κατά τη χρονική περίοδο 2001-2002, ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 2 στους άντρες ήταν 7,6% και στις γυναίκες 5,9%, ενώ το 24% και 30% δεν γνώριζαν την ύπαρξη της νόσου [8]. Επίσης στη μελέτη των Gikas et al., φάνηκε ότι ο επιπολασμός του διαβήτη στην Ελλάδα ήταν 8,2% [9].

Από τα παραπάνω δεδομένα διαπιστώνεται ότι ο διαβήτης θα προσβάλλει ολοένα και περισσότερα άτομα τα επόμενα χρόνια, γι' αυτό είναι απαραίτητο να σχεδιάζονται αποτελεσματικά προγράμματα πρόληψης και διαχείρισης της νόσου [6].

1.5 Παθοφυσιολογία

Ο διαβήτης τύπου 2 συνήθως αναπτύσσεται από ένα συνδυασμό αντίστασης στην ινσουλίνη και ανεπάρκειας β-κυττάρων, χωρίς όμως να είναι γνωστός ο βαθμός στον οποίο συνεισφέρει ο κάθε ένας από τους δύο παράγοντες [10]. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν κυρίως τη λειτουργία των β-κυττάρων, ενώ οι επίκτητοι όπως είναι η παχυσαρκία συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της ινσουλινοαντίστασης [11-13]. Η νόσος χαρακτηρίζεται από παθοφυσιολογικές διαταραχές: μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερβολική παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και παθολογικό μεταβολισμό λιπιδίων.

Η εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 σε ένα άτομο είναι μια αλληλουχία 3 σταδίων όπου αρχικά το άτομο έχει φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, έπειτα διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) και τέλος κλινική εμφάνιση του διαβήτη. Στην αρχική φάση εξέλιξης του διαβήτη το άτομο παρουσιάζει υπερινσουλιναιμία,, δηλαδή αύξηση συγκέντρωσης ινσουλίνης στο πλάσμα, καθώς και αντίσταση στην ινσουλίνη. Στη φάση αυτή το πάγκρεας υπερλειτουργεί ως απάντηση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η υπερλειτουργία αυτή του παγκρέατος είναι ικανή να διατηρήσει τα επίπεδα γλυκόζης (νηστείας και μεταγευματικά) σε φυσιολογικά επίπεδα για αρκετά χρόνια. Καθώς προχωράει αυτή η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, τα νησίδα του παγκρέατος σε κάποια άτομα δεν μπορούν να διατηρήσουν αυτή την υπερινσουλιναιμική κατάσταση. Επομένως, σταδιακά η εκκριτική ικανότητα του παγκρέατος σε ινσουλίνη φθίνει, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να αντισταθμίσει τις αυξημένες ανάγκες των περιφερικών ιστών σε ινσουλίνη. Σε αυτό το σημείο αναπτύσσεται η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT), η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης μεταγευματικά (διαπιστώνεται με καμπύλη φόρτισης της γλυκόζης). Η περαιτέρω μείωση έκκρισης της ινσουλίνης και αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης οδηγούν σε κλινικό διαβήτη με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας [14].

Με την πάροδο του χρόνου η αντίσταση στην ινσουλίνη παραμένει σχετικά σταθερή. Η απώλεια βάρους σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα, καθώς και η έναρξη φυσικής δραστηριότητας φαίνεται να συμβάλλουν στη μείωση της. Παρ' όλα αυτά η λειτουργικότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος συνεχίζει να επιδεινώνεται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα πολλοί διαβητικοί να λαμβάνουν εξωγενώς ινσουλίνη ύστερα από μερικά χρόνια νόσησης [15].

Ως αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται η αδυναμία της ινσουλίνης να εκτελεί τις συνηθισμένες της βιολογικές δράσεις. Περιλαμβάνει ένα φάσμα διαταραχών, όπως είναι η υπεργλυκαιμία η οποία είναι και εύκολο να διαγνωστεί. Συγκεκριμένα, οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός δεν προσλαμβάνουν επαρκώς τη γλυκόζη, καθώς επίσης λόγω αδυναμίας της ινσουλίνης παρατηρείται αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Η ινσουλίνη αρχικά συνδέεται κανονικά με τους υποδοχείς της, αλλά μετά τη σύνδεση επέρχονται διαταραχές μεταγωγής του σήματος μέσα στα κύτταρα. Παρ' όλα αυτά είναι δυνατό να προκληθεί διαταραχή και στη σύνδεση κυρίως λόγω παχυσαρκίας και υπερινσουλιναιμίας [16].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν μπορεί από μόνη της να οδηγήσει σε δυσλειτουργία και ανεπαρκή έκκριση από τα β-κύτταρα και έπειτα σε διαβήτη. Για την ανάπτυξη του διαβήτη θα

πρέπει να υπάρχει και ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Οι λόγοι μείωσης της ικανότητας έκκρισης ινσουλίνης δεν είναι σαφείς. Ενδεχομένως, εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη, να υπάρχει και μια δεύτερη γενετική βλάβη που να οδηγεί σε ανεπάρκεια των β-κυττάρων [14].

Συμπερασματικά, στο διαβήτη τύπου 2 παρατηρείται μια διαταραχή στην ομοιοστασία της γλυκόζης που προκαλείται λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη και της μειωμένης αντισταθμιστικής ρύθμισης των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

1.6 Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 διαχωρίζονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους. Οι πιο συχνοί είναι οι παρακάτω:

Τροποποιήσιμοι:

- Δείκτης μάζας σώματος $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$
- Υπέρταση
- $\text{TAG}_{\text{νηστείας}} > 250 \text{ mg/dL}$
- $\text{HDL} < 35 \text{ mg/dL}$
- Ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες
- Καθιστική ζωή
- Κατανάλωση αλκοόλ
- Κάπνισμα
- Προδιαβήτης [Ιστορικό Διαταραγμένης Γλυκόζης Νηστείας (IFG) ή Διαταραγμένης Ανοχής στη Γλυκόζη (IGT)]
- Καταστάσεις που σχετίζονται με ινσουλινοαντίσταση (παχυσαρκία, μελανίζουσα ακάνθωση)

Μη τροποποιήσιμοι:

- Ηλικία
- Συγγενείς πρώτου βαθμού με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη
- Γυναίκες με ιστορικό γέννησης παιδιού > 4 Kg
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή καρδιαγγειακού επεισοδίου
- Φλεγμονή και φλεγμονώδεις παράγοντες
- Κυτταροκίνες (λεπτίνη, παράγοντας νέκρωσης όγκων- α/ Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α), αδιψίνη)
- Παράγοντες ηπατοκυττάρων (Φετουΐνη-A)
- Περιβαλλοντικά ερεθίσματα που μπορούν να επηρεάσουν την ενδοκρινική λειτουργία
- Γενετικές μεταλλάξεις [17,18]

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 προκαλείται από ένα συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Παρόλο που υπάρχει μια ισχυρή γενετική σύνδεση, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου φαίνεται να παίζουν πιο σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου [19-23]. Δύο από τους σημαντικότερους παράγοντες που πρέπει να αντιμετωπιστούν είναι το υπερβάλλον σωματικό βάρος και η παχυσαρκία. Ένα σύνολο δεδομένων υποδεικνύει ότι η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και η απώλεια σωματικού βάρους σε άτομα με προδιαβήτη μπορούν να καθυστερήσουν ή να αποτρέψουν την εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον.

Συνεπώς, η πρόληψη της νόσου στο βαθμό που αυτή είναι εφικτή, μπορεί να επιτευχθεί μέσω υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων στα άτομα, συμπεριλαμβανομένων στρατηγικών για αλλαγή διατροφικών συνηθειών, αύξησης σωματικής άσκησης ή και των δύο [18].

1.7 Διατροφή και διαχείριση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2

Ο γλυκαιμικός στόχος στους διαβητικούς ασθενείς είναι η επίτευξη και η διατήρηση της τιμής $HbA1C \leq 7,0\%$. Η τιμή αφορά σε γλυκόζη τριχοειδικού αίματος $\leq 130 \text{ mg/dL}$ προγευματικά και $\leq 180 \text{ mg/dL}$ μεταγευματικά (2 ώρες μετά) [3].

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι διατροφικές παρεμβάσεις είναι αποτελεσματικές για τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2. Διατροφικά πρότυπα που ακολουθούν τη Μεσογειακή διατροφή, τη δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ή ακόμα και μια δίαιτα με μια μέτρια μείωση της περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες φαίνεται να παρέχουν κάποιο όφελος [24]. Η Μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών και οσπρίων, μέτρια κατανάλωση λευκού κρέατος, ψαριού, γαλακτοκομικών προϊόντων και κρασιού και περιορισμένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος. Επίσης, είναι υψηλή η κατανάλωση λίπους η οποία προέρχεται κυρίως από τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα του ελαιολάδου [25]. Η δίαιτα DASH περιλαμβάνει αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (8-10 μερίδες/ημέρα), γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών (2-3 μερίδες/ημέρα), μειωμένη πρόσληψη αλκοόλ (όχι πάνω από 2 μερίδες/ημέρα για τους άντρες και 1 μερίδα/ημέρα για τις γυναίκες) [26].

Απώλεια σωματικού βάρους και βαριατρικές επεμβάσεις

Σύμφωνα με τις τρέχουσες διατροφικές συστάσεις για τη διαχείριση του διαβήτη από διάφορους οργανισμούς, αλλαγές στον τρόπο ζωής έτσι ώστε να επιτευχθεί μια μέτρια απώλεια βάρους και συντήρηση αυτού είναι απαραίτητες [27-30]. Στη μελέτη AHEAD, όπου υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ενήλικες με διαβήτη τύπου 2 υποβλήθηκαν σε αλλαγές του τρόπου ζωής για μείωση του σωματικού βάρους μέσω μειωμένης πρόσληψης θερμίδων και λίπους, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη απώλεια βάρους στην ομάδα παρέμβασης (8,6% στον πρώτο χρόνο και 6% στην επανεξέταση) απ' ότι στην ομάδα ελέγχου (0,7% στον πρώτο χρόνο και 3,5% στην επανεξέταση) [31,32]. Οι συμμετέχοντες παρουσίασαν και άλλα οφέλη για την υγεία τα οποία ήταν η μειωμένη υπνική άπνοια και η εκδήλωση κατάθλιψης καθώς και η χρήση λιγότερων φαρμάκων για το γλυκαιμικό έλεγχο και τη διαχείριση καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD) [33-36]. Παρ' όλα αυτά δεν παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων [31,32].

Διαβητικοί ασθενείς με ΔΜΣ $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$ μπορεί να ωφεληθούν με χειρουργικές επεμβάσεις αν ο διαβήτης είναι δύσκολο να ελεγχθεί με αλλαγές του τρόπου ζωής και φαρμακευτική θεραπεία [37]. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χειρουργική επέμβαση οδήγησε σε μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους (-26 Kg) και σε μεγαλύτερα ποσοστά υποχώρησης του διαβήτη σε σύγκριση με μη χειρουργικές θεραπείες [38]. Επιπρόσθετα, ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη Swedish

Obese Subjects και υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση είχαν μικρότερο αριθμό καρδιαγγειακών συμβαμάτων που αυτούς που λάμβαναν μια συμβατική θεραπεία [39].

Μακροθρεπτικά συστατικά

Οι συστάσεις για την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών για τη διαχείριση του διαβήτη διαφέρουν ανάμεσα στους οργανισμούς. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες η εξατομίκευση των στόχων και η ποιότητα της πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών αποτελούν το επίκεντρο για τη διαχείριση του διαβήτη [24].

Υδατάνθρακες

Τα δεδομένα που υπάρχουν για την ιδανική ποσότητα ημερήσιας πρόσληψης υδατανθράκων από ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι ασαφή. Συνεπώς, θα πρέπει να τεθούν στόχοι σε συνεργασία με τον ίδιο τον ασθενή. Παρ' όλα αυτά είναι σημαντική η παρακολούθηση της διαιτητικής πρόσληψης υδατανθράκων και η επίδραση της στο γλυκαιμικό έλεγχο [3].

Φαίνεται ότι και η ποιότητα των υδατανθράκων είναι σημαντική για τη διαχείριση του διαβήτη. Για τη βελτίωση της υγείας, η πρόσληψη των υδατανθράκων μέσω φρούτων, προϊόντων ολικής άλεσης, οσπρίων και γαλακτοκομικών θα πρέπει να ενισχύεται σε σχέση με την πρόσληψη υδατανθράκων από άλλες πηγές, ειδικά από εκείνες που περιέχουν πρόσθετα σάκχαρα [3]. Συνεπώς, οι διάφοροι οργανισμοί συνιστούν για τη διαχείριση του διαβήτη περιορισμό της πρόσληψης προστιθέμενων σακχάρων. Έχει φανεί ότι η υπερκατανάλωση της φρουκτόζης έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην εναπόθεση σπλαχνικού λίπους, το μεταβολισμό των λιπιδίων, την αρτηριακή πίεση, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη de novo λιπογένεση σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα [40]. Όμως, φρουκτόζη που απαντάται φυσικά στα φρούτα δεν είναι επιβλαβής λόγω της βραδείας της πέψης και απορρόφησης, εκτός και αν γίνεται υπερκατανάλωση (>10% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) [30]. Επίσης, βραχυπρόθεσμες μελέτες έχουν δείξει ότι η αντικατάσταση της προστιθέμενης ζάχαρης με μη θερμιδικά γλυκαντικά μειώνει το σωματικό βάρος και βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο, απαιτείται όμως περαιτέρω διερεύνηση για μακροπρόθεσμες επιπτώσεις [41].

Για την αξιολόγηση της ποιότητας των υδατανθράκων χρησιμοποιείται ο γλυκαιμικός δείκτης και το γλυκαιμικό φορτίο.

Γλυκαιμικός δείκτης

Ο γλυκαιμικός δείκτης αποτελεί έναν τρόπο κατάταξης των υδατανθρακούχων τροφίμων, σύμφωνα με το βαθμό στον οποίο αυξάνουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος ύστερα από την κατανάλωση τους. Συγκεκριμένα, περιγράφει την μεταγευματική γλυκαιμική απόκριση σε αυτό το τρόφιμο που περιέχει υδατάνθρακες σε διάστημα 2 ωρών από την κατανάλωση του, συγκρινόμενο με τη γλυκαιμική απόκριση σε ένα τρόφιμο αναφοράς με την ίδια περιεχόμενη ποσότητα υδατανθράκων [42].

Μαθηματικά, ορίζεται ως το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης που προκύπτει από την κατανάλωση 50 g υδατανθράκων του τροφίμου που εξετάζεται από ένα άτομο κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, προς το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης που προκύπτει από την κατανάλωση υδατικού διαλύματος 50 g γλυκόζης ή 50 g υδατανθράκων από λευκό ψωμί από το ίδιο άτομο σε διαφορετική μέρα [43].

Τα τρόφιμα με βάση το γλυκαιμικό δείκτη ταξινομούνται σε:

Υψηλού γλυκαιμικού δείκτη ≥ 70

Μέτριου γλυκαιμικού δείκτη: 56-69

Χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη ≤ 55 [44].

Γλυκαιμικό φορτίο

Το γλυκαιμικό φορτίο χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της γλυκαιμικής επίδρασης του συνόλου των καταναλισκόμενων υδατανθράκων. Σε αντίθεση με το γλυκαιμικό δείκτη, προσφέρει ποσοτική πληροφορία και συγκεκριμένα ενδεικτικό στοιχείο της διαθέσιμης γλυκόζης για αποθήκευση ή καύση και παραγωγή ενέργειας μετά την κατανάλωση γεύματος που περιέχει υδατάνθρακες [45].

Η τιμή του γλυκαιμικού φορτίου υπολογίζεται σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$GF = GI * \frac{\text{Ποσότητα υδατανθράκων ανά μερίδα}}{100} \quad [46]$$

Τα τρόφιμα με βάση το γλυκαιμικό φορτίο ταξινομούνται σε:

Υψηλού γλυκαιμικού φορτίου ≥ 20

Μέτριου γλυκαιμικού φορτίου: 11-19

Χαμηλού γλυκαιμικού φορτίου ≤ 10 [46].

Επομένως, το ολικό γλυκαιμικό φορτίο, σύμφωνα με το μαθηματικό τύπο, μπορεί να μειωθεί είτε επιλέγοντας τρόφιμα χαμηλότερου γλυκαιμικού δείκτη, είτε μειώνοντας την προσλαμβανόμενη ποσότητα αυτών των υδατανθρακούχων τροφίμων [47].

Σε μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών φάνηκε ότι τα άτομα με διαβήτη που κατανάλωναν τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη παρουσίασαν μια σημαντική μείωση στην τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1C σε σχέση με τα άτομα που κατανάλωναν τρόφιμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη. Είναι σημαντική λοιπόν η εκπαίδευση ενός διαβητικού ατόμου στη χρήση γλυκαιμικού δείκτη και γλυκαιμικού φορτίου για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου [27-29].

Πρωτεΐνες

Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς διαβητική νεφροπάθεια, οι τρέχουσες συστάσεις για την ιδανική ημερήσια πρόσληψη πρωτεΐνης δεν προτείνουν περιορισμό της για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ή για τη βελτίωση ενός ή περισσοτέρων παραμέτρων καρδιαγγειακού κινδύνου [3]. Ωστόσο σε άτομα που ακολουθούν δίαιτες χαμηλές σε θερμίδες για απώλεια σωματικού βάρους είναι σημαντικό να διατηρηθεί ή να αυξηθεί η πρόσληψη των πρωτεϊνών για να μην υπάρξει σημαντική απώλεια μυϊκού ιστού. Επομένως, οι στόχοι θα πρέπει να εξατομικευτούν [30].

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και διαβητική νεφροπάθεια, οι δείκτες γλυκαιμίας, καρδιαγγειακού κινδύνου ή ο ρυθμός μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης/ Glomerular Filtration Rate (GFR) δε φαίνεται να τροποποιούνται από τη μείωση της ολικής προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης σε επίπεδα χαμηλότερα από τα συνήθη [3]. Για τα άτομα αυτά η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη πρωτεΐνης ενδεχομένως να περιορίζεται στα 0,8 g/Kg ΣΒ την ημέρα [30].

Φαίνεται στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 η προσλαμβανόμενη πρωτεΐνη να αυξάνει την απόκριση της ινσουλίνης χωρίς να αυξάνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα. Συνεπώς, οι πηγές υδατανθράκων που είναι πλούσιες σε πρωτεΐνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να αντιμετωπίσουν ή να προλάβουν την υπογλυκαιμία [3].

Διαιτητικό Λίπος

Όσον αφορά την κατανάλωση λίπους φαίνεται πως το είδος αυτού έχει μεγαλύτερη σημασία στη διαχείριση του διαβήτη απ' ό,τι η συνολική ποσότητα [27,48]. Αν και οι συστάσεις των διεθνών οργανισμών διαφέρουν μεταξύ τους, φαίνεται ότι ένας περιορισμός των κορεσμένων και των trans λιπαρών οξέων (από βιομηχανική υδρογόνωση) και της διαιτητικής χοληστερόλης οδηγούν σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [27,28,30].

Σε μια μελέτη κοορτής σε γυναίκες με διαβήτη, η αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων και χοληστερόλης συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και η μεγαλύτερη πρόσληψη ψαριών και μακριάς αλύσου ω-3 λιπαρών οξέων συσχετίστηκε με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων στεφανιαίας νόσου [49]. Ωστόσο, σε μετανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, η χορήγηση συμπληρώματος ω-3 λιπαρών οξέων δεν μείωσε τη θνησιμότητα από κάθε αίτιο, τη θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων ή τον αριθμό των καρδιαγγειακών επεισοδίων [50]. Επιπλέον, στη μελέτη ORIGIN (In the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) που περιελάμβανε 12.536 άτομα με διαβήτη ή αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, δεν υπήρξε κάποιο όφελος στη μείωση της θνησιμότητας ή του καρδιαγγειακού κινδύνου από τη χορήγηση συμπληρώματος ω-3 λιπαρών οξέων [51]. Συνεπώς, στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη δεν συστήνεται η χορήγηση συμπληρωμάτων ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων [27,28,30], αλλά όπως και στο γενικό πληθυσμό έτσι και στους διαβητικούς συστήνεται η κατανάλωση τροφίμων πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.

Σε μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, μια δίαιτα πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα- MUFA (>12% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης) συσχετίστηκε με βελτίωση της σύστασης του λιπώδους ιστού και της αρτηριακής πίεσης [52]. Στα 2 χρόνια παρέμβασης, με υποκατάσταση μέρους των υδατανθράκων ή των κορεσμένων λιπαρών οξέων από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα σε άτομα με διαβήτη, παρατηρήθηκε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου [53,54].

Σε άτομα που βρίσκονται σε δίαιτα για τη διατήρηση της απώλειας βάρους που έχουν πετύχει, συστήνεται αντικατάσταση μέρους των κορεσμένων λιπαρών οξέων με υδατάνθρακες πλούσιους σε φυτικές ίνες ή με μη κορεσμένα λιπαρά οξέα (cis- μονοακόρεστα λιπαρά οξέα). Μέσα από αυτές τις δίαιτες φαίνεται να υπάρχουν ωφέλιμα αποτελέσματα στη διατήρηση των στόχων του γλυκαιμικού ελέγχου, στην αύξηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης και στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ του ατόμου [55-58].

Αλκοόλ

Οι Διεθνείς Οργανισμοί συστήνουν, όπως και στο γενικό πληθυσμό, μια μέτρια κατανάλωση αλκοόλ στα άτομα που πάσχουν από διαβήτη, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας και αύξησης σωματικού βάρους, ειδικά εάν γίνεται χορήγηση ινσουλίνης εξωγενώς ή λήψη ινσουλινοεκκριτικών δισκίων [27,28,30]. Παρομοίως με το γενικό πληθυσμό, μια μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη [59]. Σε μια μεταβολική μελέτη, ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 δεν εμφάνισαν υπογλυκαιμία όταν η κατανάλωση αλκοόλ έγινε με ταυτόχρονη λήψη τροφής [60]. Ωστόσο, η κατανάλωση αυτή θα πρέπει να γίνεται με μέτρο και να μην ξεπερνά τις συνιστώμενες ποσότητες, τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους διαβητικούς, για την αποφυγή επιβάρυνσης της υγείας [61].

Συμπληρώματα μικροθρεπτικών συστατικών

Σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις, δεν συστήνεται χορήγηση βιταμινών ή μεταλλικών στοιχείων σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη και δεν έχουν διαγνωστεί με κάποια ανεπάρκεια [27,28,30]. Παρ' όλα αυτά οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για τις ημερήσιες ανάγκες σε βιταμίνες και μεταλλικά στοιχεία στα πλαίσια μιας ισορροπημένης διατροφής, καθώς τα άτομα με μη καλά ελεγχόμενο διαβήτη συχνά εμφανίζουν ανεπάρκειες σε μικροθρεπτικά συστατικά [27]. Διαβητικοί πληθυσμοί όπως ηλικιωμένοι, έγκυες και θηλάζουσες, χορτοφάγοι και άτομα που ακολουθούν δίαιτες χαμηλές σε θερμίδες, ίσως να χρειαστούν κάποια συμπληρωματική χορήγηση αυτών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΦΑΙΝΟΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

2.1 Φαινολικές ενώσεις γενικά

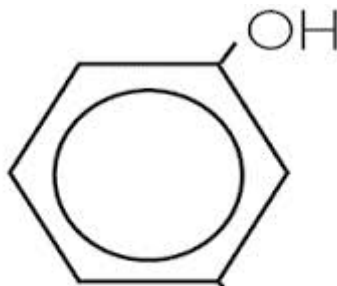
Οι φαινολικές ενώσεις είναι μη-θρεπτικά συστατικά των τροφίμων καθώς δεν αποδίδουν ενέργεια αλλά ασκούν βιολογικές δράσεις *in vivo* [62]. Αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της διαίτας και βρίσκονται σε φυτικά τρόφιμα όπως τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, τους ξηρούς καρπούς, τους σπόρους των δημητριακών, το πράσινο και μαύρο τσάι, το κόκκινο κρασί, το κακάο και το ελαιόλαδο [63,64].

Σε αρκετές πηγές οι όροι φαινολικές ενώσεις και πολυφαινόλες ταυτίζονται για λόγους απλούστευσης.

Να σημειωθεί ότι η λέξη *φαινόλη*, αποτελεί όχι μόνο την ονομασία μιας συγκεκριμένης ένωσης, αλλά και μιας ευρύτερης κατηγορίας ενώσεων.

2.2 Χημική δομή και ταξινόμηση

Οι φαινολικές ενώσεις είναι οργανικά μόρια με κύριο χημικό χαρακτηριστικό την παρουσία ενός αρωματικού δακτυλίου, τουλάχιστον, ο οποίος φέρει ένα ή περισσότερα υδροξύλια (φαινολικός δακτύλιος) [63] (Εικόνα 3). Συντίθενται ιστοειδικά, σε συγκεκριμένα στάδια της ανάπτυξης και είναι προϊόντα του δευτερογενούς μεταβολισμού των φυτών, μαζί με τα τερπενοειδή και τις αζωτούχες ενώσεις. Η βιοσύνθεσή τους λαμβάνει χώρα μέσω των οδών της γλυκόλυσης, των φωσφοπεντοζών, του σικιμικού οξέος, του μηλεϊνικού οξέος και του μεβαλονικού οξέος [65]. Έχουν προσδιοριστεί περισσότερες από 8000 φαινολικές ενώσεις μέχρι σήμερα που ξεχωρίζουν από τη χημική τους δομή και το μοριακό βάρος και προκύπτουν από αντιδράσεις προσθήκης, συμπύκνωσης και πολυμερισμού του βασικού αρωματικού πυρήνα [66].



Εικόνα 3. Το μόριο της φαινόλης

Η διάκριση των φαινολικών ενώσεων σε φλαβονοειδή και μη φλαβονοειδή (φαινολικές αλκοόλες, φαινολικά οξέα, λιγνάνες, στιλβένια) γίνεται βάσει της χημικής τους δομής. Τα φλαβονοειδή έχουν χρωμανικό δακτύλιο και συχνά πολυμερίζονται, γίνονται δηλαδή πολυφαινόλες [66,67].

Στη φύση βρίσκονται κυρίως συζευγμένες με μόρια υδατανθράκων, έχουν δηλαδή μορφή γλυκοζιτών. Οι φλαβανόλες αποτελούν εξαίρεση. Η γλυκόζη αποτελεί τον κύριο υδατάνθρακα σύζευξης, αλλά συναντάται επίσης η γαλακτόζη, η ραμνόζη, η ξυλόζη, η αραβινόζη και το γλυκορουνικό οξύ. Άλλα μόρια σύζευξης είναι τα οργανικά οξέα, οι αμίνες και τα λιπίδια [68].

2.3 Διαιτητικές πηγές και πρόσληψη

Πολλά από τα τρόφιμα από τα οποία αποτελείται η Μεσογειακή διατροφή αποτελούν σημαντικές πηγές φαινολικών ενώσεων και περιγράφονται αναλυτικότερα παρακάτω.

Στο ελαιόλαδο έχουν προσδιοριστεί 36 φαινολικά συστατικά έως σήμερα, από τα οποία τα πιο διαδεδομένα είναι τα σεκοϊριδοειδή και τα παράγωγά τους. Στα σεκοϊριδοειδή ανήκουν η ελευρωπαΐνη, η διμεθυλολευροπαΐνη και τα λιγκστροσίδια. Άλλα φαινολικά συστατικά του ελαιολάδου είναι φλαβονοειδή (λουτεολίνη, απιγενίνη, ταξιφολίνη) και λιγνάνες (πευκορητινόλη, 1-ακετοξυπευκορητινόλη, 1-υδροξυπευκορητινόλη) [69].

Οι φαινολικές ενώσεις του κρασιού (0,8-1,2 g/L) παράγονται από τα σταφύλια για προστασία στις υψηλές θερμοκρασίες. Οι ενώσεις αυτές είναι ανθοκυανίνες, φλαβόνες, φλαβανόνες, κερκετίνη και γαλλικό οξύ. Στο κόκκινο κρασί, το οποίο περιέχει υψηλότερες συγκεντρώσεις φαινολικών ενώσεων σε σχέση με το λευκό, βρίσκεται κυρίως ρεσβερατρόλη, υδροξυτυροσόλη και κατεχίνες [70].

Το κακάο περιέχει φλαβανόλες, και συγκεκριμένα επικατεχίνη, σε μεγάλες ποσότητες. Η συγκέντρωση των κατεχινών στη σοκολάτα είναι μεγαλύτερη από 600 mg/L [67].

Ο καφές περιέχει υψηλή περιεκτικότητα υδροξυκινναμωμικού και χλωρογενικού οξέος. Σε μια ημερήσια κατανάλωση καφέ γίνεται πρόσληψη 500-800 mg υδροξυκινναμωμικού και 206 mg καφεϊκού οξέος [67].

Στο τσάι περιέχονται κερκετίνη, μυρισετίνη, καμφερόλη και επιγαλλοκατεχίνη σε ποσοστό μεγαλύτερο από 35% επί του ξηρού βάρους των φύλλων. Αποτελεί ίσως, την πιο πλούσια πηγή κατεχινών αφού στο εκχύλισμά του περιέχονται περισσότερα από 800 mg φαινολικών ενώσεων/L [67].

Τα φρούτα περιέχουν και αυτά ποσότητες φαινολικές ενώσεων. Στο ρόδι περιέχονται ανθοκυανίνες, τανίνες, κατεχίνες, ελλαγικό και γαλλικό οξύ, σε συνολικό ποσοστό 0,2-1% του χυμού του. Τα κόκκινα φρούτα όπως τα δαμάσκηνα, οι φράουλες, τα κεράσια, τα σταφύλια και τα μούρα περιέχουν κυρίως ανθοκυανίνες. Τα πορτοκάλια περιέχουν φλαβονόνες με κυριότερη την εσπεριδίνη, η οποία βρίσκεται σε περιεκτικότητα περίπου 125-250 mg/L χυμού. Και άλλα εσπεριδοειδή όπως το μανταρίνι, το λεμόνι, το μοσχολέμονο και το γκρέιπφρουτ είναι πλούσιες πηγές φλαβονονών. Τα ροδάκινα και τα κεράσια περιέχουν κατεχίνες σε περιεκτικότητα περίπου 250 mg/Kg νωπού βάρους. Το ακτινίδιο και το μήλο είναι πλούσια σε υδροξυκινναμωνικά οξέα ενώ τα βερίκοκα θεωρούνται καλή πηγή φλαβονολών. Οι φαινολικές ενώσεις εντοπίζονται επίσης στη φλούδα των φρούτων. Το μανταρίνι περιέχει φλαβόνες και το κόκκινο σταφύλι περιέχει ρεσβερατρόλη σε συγκεντρώσεις της τάξης των 50-100 mg/Kg καθαρού βάρους [71].

Άλλη μια ομάδα τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα φαινολικών ενώσεων αποτελούν και τα λαχανικά. Η τομάτα και η κόκκινη πιπεριά περιέχουν λουτεολίνη, το κρεμμύδι και το μπρόκολο περιέχουν φλαβονόλες και το σπανάκι περιέχει απιγενίνη και υδροξυκινναμωμικά οξέα [72].

Στα όσπρια περιέχονται ισοφλαβόνες, ισοφλαβονοειδή και λιγνάνια σε ποσότητες 37,3-140,3 mg/100 g τροφίμου. Οι ισοφλαβόνες που περιέχονται στους καρπούς της σόγιας απαντώνται σε ποσότητες 5 mg/Kg πρωτεΐνης, όπου η γενιστεΐνη αποτελεί την κύρια ένωση [73].

Οι ξηροί καρποί αποτελούν σημαντική πηγή φλαβονοειδών και ισοφλαβονοειδών. Το αμύγδαλο, είναι πλούσιο σε φαινολικές ενώσεις και περιέχει γλυκοζίτες μεθυλοκερκετίνης, καμφερόλη, κατεχίνη, ναρινγενίνη, πρωτοκατεχικό οξύ, βανιλικό οξύ, π-υδροξυβενζοϊκό οξύ, καφεϊκό οξύ, ρεσβερατρόλη και παράγωγα αυτής [74,75]. Κάποιες ποικιλίες κελυφωτών φιστικιών Τουρκίας περιέχουν επίσης trans-ρεσβερατρόλη [76]. Ο λιναρόσπορος και ο κολοκυθόσπορος περιέχουν λιγνάνια [77], ενώ ο ηλιόσπορος χλωρογενικό οξύ [78].

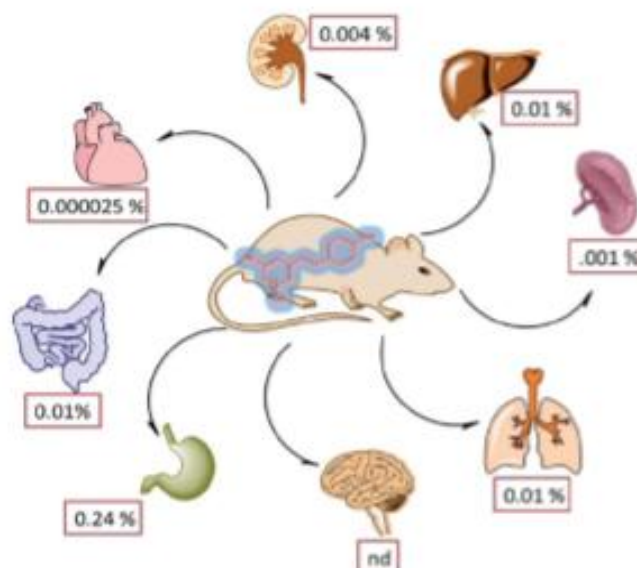
2.4 Βιοδιαθεσιμότητα φαινολικών ενώσεων

2.4.1 Ορισμός

Η μειωμένη απορρόφηση των φαινολικών ενώσεων από το έντερο, η γρήγορη εξάλειψή τους από το σώμα ή ο αυξημένος μεταβολισμός τους είναι οι αιτίες για τις οποίες οι συχνότερες απαντώμενες φαινολικές ενώσεις στα τρόφιμα δεν είναι απαραίτητα και οι πιο δραστικές μέσα στον οργανισμό. Ένα διατροφικό συστατικό για να δείξει τις *in vivo* ωφέλιμες δράσεις του στην υγεία θα πρέπει πρώτα να εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος, να γίνει δηλαδή βιοδιαθέσιμο [79].

Στην επιστήμη της διατροφής, ο όρος βιοδιαθεσιμότητα χρησιμοποιείται για τα μακροθρεπτικά συστατικά, δηλαδή αυτά που αποδίδουν ενέργεια και για τα μικροθρεπτικά συστατικά, τα οποία να μην δεν αποδίδουν ενέργεια αλλά παρουσιάζουν ευεργετικές βιολογικές δράσεις [62]. Η βιοδιαθεσιμότητα ορίζεται ως το ποσοστό του καταναλισκόμενου συστατικού το οποίο, μετά την απορρόφησή του, εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και γίνεται διαθέσιμο προς χρήση ή αποθήκευση [80]. Τα μικροθρεπτικά συστατικά θα πρέπει να βρίσκονται σε τέτοια μορφή έτσι ώστε να μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το γαστρεντερικό σωλήνα. Μόνο έτσι αξιολογείται η βιοδιαθεσιμότητά τους. Οι φαινολικές ενώσεις επειδή είναι συζευγμένες με άλλα μόρια θα πρέπει αρχικά να αποδεσμευτούν για να γίνουν βιοδιαθέσιμες. Επομένως, ο ορισμός της βιοδιαθεσιμότητας αναδιατυπώνεται ως η αναλογία του καταναλισκόμενου, αποδεσμευμένου συστατικού το οποίο, μετά την απορρόφησή του, εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και γίνεται διαθέσιμο προς χρήση ή αποθήκευση [81].

Μέχρι σήμερα, τα αποτελέσματα ερευνών δείχνουν πως η βιοδιαθεσιμότητα των φαινολικών ενώσεων που προσλαμβάνονται είναι πολύ χαμηλή στον οργανισμό (Εικόνα 4) ενώ η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα σπάνια υπερβαίνει τα nM.



Εικόνα 4. Κατανομή ρεσβερατρόλης στα όργανα επίμου μία ώρα μετά την πρόσληψη 20 mg/Kg εκχυλίσματος *Polygonum cuspidatum* [82] nd: μη ανιχνεύσιμη

2.4.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα των φαινολικών ενώσεων

Διάφοροι εξωτερικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την περιεκτικότητα φαινολικών συστατικών στα φυτικά τρόφιμα. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το είδος του φυτού, η ποικιλία και η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία συμβάλλουν στην τροποποίηση της περιεκτικότητας αυτής.

Παίζουν σημαντικό ρόλο και οι διαδικασίες επεξεργασίας των τροφίμων όπως η ζύμωση, η αποστείρωση, η θερμική επεξεργασία και η αποθήκευση όπου τροποποιείται η χημική δομή των μορίων των φαινολικών ενώσεων με αποτέλεσμα να μειώνεται η περιεκτικότητά τους στα τρόφιμα [83].

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα των φαινολικών ενώσεων είναι η φυσικοχημεία του τροφίμου στο οποίο περιέχονται οι φαινολικές ενώσεις και η παράλληλη κατανάλωση άλλων τροφίμων στη διαίτα. Μελέτες έχουν δείξει μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη βιοδιαθεσιμότητα της ρεσβερατρόλης από χυμό σταφυλιού και στην παρουσία σακχάρων. Το λίπος της διαίτα είτε βελτιώνει είτε δεν επηρεάζει την απορρόφηση των φλαβονοειδών, ενώ βελτιώνει την απορρόφηση της υδροξυτυροσόλης και της τυροσόλης του

ελαιολάδου. Οι φυτικές ίνες και συγκεκριμένα η πηκτίνη, έχει φανεί ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κερκετίνης [81].

Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την κατανομή των φαινολικών ενώσεων στους ιστούς και στον ορό μπορεί να είναι αλληλεπιδράσεις με συστατικά του αίματος όπως η αλβουμίνη και λοιπές πρωτεΐνες.

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των μορίων παίζουν σημαντικό ρόλο στη βιοδιαθεσιμότητα.[81] Το γαλλικό οξύ και οι ισοφλαβόνες είναι από τις φαινολικές ενώσεις της δίαιτας που απορροφώνται καλύτερα. Ακολουθούν οι κατεχίνες, οι φλαβανόνες και οι γλυκοζίτες της κερκετίνης. Οι προανθοκυανιδίνες και οι ανθοκυανίνες είναι οι λιγότερο απορροφούμενες φαινολικές ενώσεις [84].

Τέλος η απορρόφηση των φαινολικών ενώσεων κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα, η βιομετατροπή που υφίστανται εντός του εντερικού αυλού, η κατανομή τους στους ιστούς και η γρήγορη απομάκρυνσή τους από το σώμα παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της βιοδιαθεσιμότητας. Επίσης, τα ανατομικά, φυσιολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του κάθε οργανισμού που καταναλώνει τις φαινολικές ενώσεις επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα αυτών των ενώσεων [82].

Στις μέρες μας, η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των φαινολικών ενώσεων μέσω της αύξησης της λιποφιλικότητάς τους αποτελεί πεδίο μελέτης για πολλούς ερευνητές. Πιο συχνή και εύκολη διαδικασία είναι η προσθήκη ενός λιπόφιλου τμήματος στην φαινολική ένωση, όπως η ακετυλομάδα και η μεθυλομάδα [85].

2.5 Μεταβολισμός φαινολικών ενώσεων

Στοματική κοιλότητα

Ο μεταβολισμός των φαινολικών ενώσεων στον οργανισμό σε πρώτο στάδιο λαμβάνει χώρα με τη διαδικασία της μάσησης στη στοματική κοιλότητα. Η επίδραση της μάσησης στη βιοδιαθεσιμότητα των φαινολικών ενώσεων αποτελεί αντικείμενο μελέτης. Σε μια μελέτη φάνηκε ότι οι τανίνες που προσλήφθηκαν μέσω της διατροφής αλληλεπιδράσαν με τις πρωτεΐνες

της σιέλου που είναι πλούσιες σε προλίνη και δημιουργήθηκε ένα σύμπλοκο το οποίο μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα των φαινολικών ενώσεων [86].

Στομάχι

Με την ολοκλήρωση της μάσησης, η πολτοποιημένη τροφή φτάνει στο στομάχι μέσω του οισοφάγου. Το στομάχι δεν αποτελεί το κύριο όργανο απορρόφησης των φαινολικών ενώσεων. Παρ' όλα αυτά, μικρού μοριακού βάρους ενώσεις όπως τα φαινολικά οξέα μπορούν να απορροφηθούν [86,87]. Μελέτες έδειξαν ότι προκλήθηκε υδρόλυση ή βιομετατροπή oligομερών προανθοκυανιδινών, κάποιων γλυκοζιτών, γαλλικού και καφεϊκού οξέος από χυμό ανανά και φερουλικού οξέος από χυμό κόκκινων φρούτων λόγω του όξινου περιβάλλοντος του στομάχου. Οι γλυκοζίτες φλαβονοειδών και οι ανθοκυανίνες δε φάνηκε να επηρεάζονται από την έκκριση γαστρικού οξέος [88].

Λεπτό έντερο

Το λεπτό έντερο είναι το κύριο όργανο απορρόφησης των φαινολικών ενώσεων και συγκεκριμένα το δωδεκαδάκτυλο και η νήστιδα αποτελούν τις κύριες θέσεις [89]. Το υδρολυμένο μίγμα της τροφής διέρχεται από το όξινο περιβάλλον του στομάχου στο αλκαλικό περιβάλλον του δωδεκαδακτύλου. Οι φαινολικές ενώσεις είναι ασταθείς σε αλκαλικό περιβάλλον [88]. Όπως φάνηκε σε μια μελέτη, η συγκέντρωση των χορηγούμενων ανθοκυανινών, φλαβονολών και φλαβονολών ελαττώθηκε κατά 43, 26 και 19% αντίστοιχα. Ακολούθησε και μείωση της βιοδιαθεσιμότητάς τους [90].

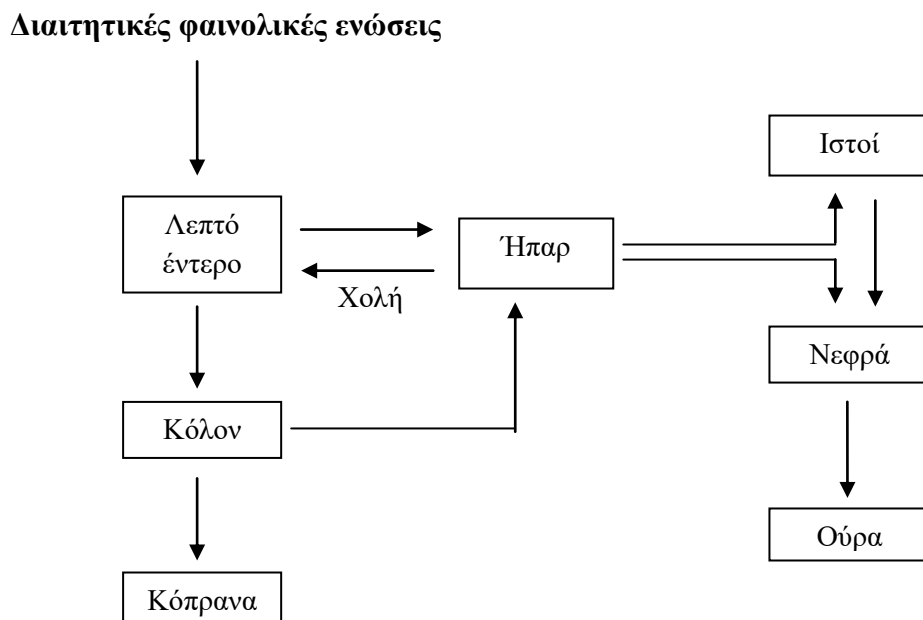
Τα χημικά χαρακτηριστικά των μορίων (μέγεθος, βαθμός πολυμερισμού, υδροφοβικότητα) αλλά και η στερεοχημική δομή της γλυκοζιτικής ομάδας επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την απορρόφηση των φαινολικών ενώσεων στο λεπτό έντερο [91].

Σε αυτό το σημείο διακρίνουμε 2 φάσεις του μεταβολισμού. Στη φάση I πραγματοποιείται υδρόλυση της υδατανθρακικής ομάδας των φαινολικών ενώσεων. Αυτό είναι απαραίτητο να συμβεί διότι οι γλυκοζίτες των φαινολικών ενώσεων είναι υδρόφιλες ουσίες και δεν μπορούν να μεταφερθούν από τον εντερικό αυλό στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου μέσω της ψηκτροειδούς παρυφής και ύστερα στη συστηματική κυκλοφορία με παθητική διάχυση. Στη συνέχεια, το άγλυκο προϊόν προωθείται στη συστηματική κυκλοφορία με παθητική διάχυση

μόνο εάν είναι ενεργός μεταβολίτης. Εάν δεν είναι θα πρέπει να υποστεί μεταβολισμό φάσης II από τα κατάλληλα ένζυμα του κυτοσολίου, τα οποία είναι η UDP-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση (UGT), η σουλφοτρανσφεράση (SULT) και η μεθυλοτρανσφεράση των *ο*-κατεχολών (COMT) [82].

Παχύ έντερο

Στο παχύ έντερο μεταφέρονται οι γλυκοζίτες των φαινολικών ενώσεων που δεν απορροφώνται στο στομάχι ή το λεπτό έντερο. Εκεί, μπορούν να δράσουν ως πρεβιοτικά ρυθμίζοντας την ποικιλότητα της μικροχλωρίδας λόγω της αντιμικροβιακής δράσης που ασκούν [82,92]. Οι υδατανθρακικές ομάδες των φαινολικών ενώσεων υδρολύονται από τα βακτηριακά ένζυμα του παχέος εντέρου και τα άγλυκα προϊόντα που προκύπτουν μπορούν να αποδώσουν απλούστερα φαινολικά οξέα λόγω της σχάσης του δακτυλίου τους που υφίστανται. Τα συστατικά που προκύπτουν απορροφώνται στην κυκλοφορία και μπορεί να μεταβολιστούν περαιτέρω στο ήπαρ προτού απεκκριθούν στα ούρα (Εικόνα 5). Η διαφορετική μικροχλωρίδα κάθε οργανισμού, η χημική δομή των φαινολικών ενώσεων και η ταυτόχρονη κατανάλωση άλλων τροφίμων επηρεάζουν τη βιομετατροπή των φαινολικών ενώσεων στο παχύ έντερο [92].



Εικόνα 5. Ο μεταβολισμός των φαινολικών ενώσεων στον άνθρωπο

2.6 Φαινολικές ενώσεις και σακχαρώδης διαβήτης

Τα φλαβονοειδή αντιπροσωπεύουν μια μεγάλη τάξη των φαινολικών ενώσεων που περιέχονται σε φρούτα, λαχανικά, βότανα, στο κακάο, τη σοκολάτα, το τσάι, τη σόγια, το κόκκινο κρασί και άλλα φυτικά τρόφιμα [93].

Επιδημιολογικές μελέτες και μετα- αναλύσεις έχουν δείξει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φλαβονοειδών και της ανάπτυξης νόσων που σχετίζονται με την ηλικία συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου, της καρδιαγγειακής νόσου, του διαβήτη, της οστεοπόρωσης και των νευροεκφυλιστικών διαταραχών [94,95]. Έχει αποδειχτεί επίσης μέσω πολυάριθμων μελετών *in vitro* και μελετών σε ζωικά πρότυπα ότι τα φλαβονοειδή της δίαιτας επιδρούν στην ομοιοστάση της γλυκόζης ρυθμίζοντας το μεταβολισμό των υδατανθράκων, την έκκριση ινσουλίνης, τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και την πρόσληψη γλυκόζης από ινσουλινοευαίσθητους ιστούς μέσω ενδοκυττάρων οδών [96-99].

Επιδημιολογικά, *in vitro* μελέτες και μελέτες ζωικών προτύπων υποστηρίζουν τις αντιδιαβητικές επιδράσεις πολλών φλαβονοειδών της δίαιτας. Τα φλαβονοειδή που προσλαμβάνονται μέσω της διατροφής ασκούν τις αντιδιαβητικές τους δράσεις στοχεύοντας σε διάφορα κυτταρικά μονοπάτια στο πάγκρεας, στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες και στο λιπώδη ιστό. Φαίνεται να επηρεάζουν τη μάζα και τη λειτουργία των β-κυττάρων, καθώς και την ενέργεια και την ευαισθησία της ινσουλίνης σε περιφερικούς ιστούς. Αυτό είναι πιθανό να συμβαίνει λόγω της αντιοξειδωτικής δράσης των φλαβονοειδών, της ενζυμικής αναστολής, της λειτουργίας αγωνιστών ή ανταγωνιστών υποδοχέων ή μέσω νέων μηχανισμών που δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί [100].

In vitro και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι οι διαιτητικές πολυφαινολικές ενώσεις βελτίωσαν την ομοιοστάση της γλυκόζης μέσω πολλαπλών μηχανισμών δράσης στο έντερο, το ήπαρ, τα λιποκύτταρα και τα β-κύτταρα του παγκρέατος, καθώς και μέσω προβιοτικών επιδράσεων στο πεπτικό σύστημα. Συνολικά, περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι διαιτητικές πολυφαινόλες σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αλλά αυτή η συσχέτιση απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση [101].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΚΕΛΥΦΩΤΟ ΦΙΣΤΙΚΙ

3.1 Ιστορικά στοιχεία- προέλευση

Το φιστίκι, όπως και άλλοι ξηροί καρποί, είναι μέλος της οικογένειας των Ανακαρδιοειδών [102]. Κατάγεται από την Κεντρική και Δυτική Ασία και ευδοκίμει σε όλη τη λεκάνη της Μεσογείου [103]. Το δέντρο της φιστικιάς (Εικόνα 6) έχει μεγάλη εμπορική σημασία, η οποία έχει αυξηθεί σημαντικά τις δύο τελευταίες δεκαετίες, καθώς παράγει εδώδιμους σπόρους οι οποίοι έχουν μεγάλη διατροφική αξία και μπορούν να χρησιμοποιηθούν και στη φαρμακευτική. Το *Pistacia vera* είναι ένα είδος του γένους *Pistachio* και διαφέρει από τα άλλα είδη του γένους αυτού, λόγω της γεωγραφικής του κατανομής και της μορφολογίας των καρπών [102].



Εικόνα 6. Δέντρο από το οποίο προέρχεται το φιστίκι

Ο καρπός του φιστικιού αποτελεί μέρος της διατροφής του ανθρώπου από τους προϊστορικούς χρόνους και πολλοί πολιτισμοί τον ενσωμάτωσαν στη διαίτα για τις θρεπτικές και υγιεινοδιαιτητικές ιδιότητές του. Η κατανάλωση του σύμφωνα με αρχαιολογικές αναφορές στην Τουρκία, χρονολογείται από το 7000 π.Χ. περίπου. Κατά τον 1^ο αι. μ.Χ. ανακηρύχτηκε στη Ρώμη ως ένας πολύτιμος ξηρός καρπός. Από την Ιταλία εξαπλώθηκε στις μεσογειακές περιοχές της Νότιας Ευρώπης και τη Βόρεια Αφρική. Το 10^ο αι. περίπου καλλιεργήθηκε και στην Κίνα, καθώς πιο πρόσφατα και στην Αυστραλία, το Μεξικό και την Καλιφόρνια [104].

Οι άνθρωποι της Μέσης Ανατολής κατά τη δεκαετία του 1880 εισήγαγαν τα φιστίκια στην Αμερική και από τις αρχές της δεκαετίας του 1930 τα δέντρα αυτά φυτεύτηκαν πειραματικά στην Καλιφόρνια. Αφού πέρασε μια δεκαετία έρευνας και επιλεκτικής αναπαραγωγής μια πλούσια ποικιλία φιστικιών της Μέσης Ανατολής κατάφερε να υποστηρίξει την εμπορική παραγωγή [105].

3.2 Γενικά χαρακτηριστικά

Το δέντρο της φιστικιάς επιβιώνει σε θερμοκρασίες μεταξύ -10°C το χειμώνα και 48°C το καλοκαίρι. Για την ωρίμανση των καρπών χρειάζεται ζεστό και υγρό περιβάλλον, αλλά συνθήκες υψηλής υγρασίας μπορεί να έχουν αρνητικό αποτέλεσμα στην επιβίωση του. Στην ομαλή ανάπτυξή του συμβάλλει και η άρδευση με νερό που έχει 3.000-4.000 ppm διαλυτά άλατα [102].

Οι καρποί του καθώς αναπτύσσονται μοιάζουν με σταφύλια και όπως και τα αμύγδαλα περιβάλλονται από ένα φλοιό φλούδας. Ωριμάζουν στα τέλη του καλοκαιριού νωρίς το φθινόπωρο και τα εσωτερικά τους κελύφη χωρίζονται κατά μήκος των ραμμάτων τους. Το δέντρο της φιστικιάς φτάνει τα 10 μέτρα, αντέχει στον ήλιο και το αλατούχο έδαφος.

Το *Pistacia vera* L. είναι ένα φυλλοβόλο είδος και περιλαμβάνει αρσενικά και θηλυκά δέντρα. Ο καρπός του (Εικόνα 7) έχει πράσινο χρώμα το οποίο οφείλεται στην περιεκτικότητά του σε λουτεΐνη και ανθοκυανίνη. Περιβάλλεται από ένα εξωτερικό κέλυφος το οποίο αποτελεί περίπου το 50% του συνολικού του βάρους. Συνήθως ο καρπός τρώγεται ψητός αλατισμένος ή αρωματισμένος και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την παραγωγή τροφίμων όπως παγωτά και προϊόντα αρτοποιίας [105].



Εικόνα 7. Ο καρπός της φιστικιάς

3.3 Διατροφική αξία και σύσταση

Το φιστίκι είναι ένα πυκνό θερμιδικά τρόφιμο (τα 100g προσδίδουν περίπου 630 Kcal), καθώς αποτελεί μια πλούσια πηγή πρωτεϊνών και λιπαρών οξέων, κυρίως μονοακόρεστων και πολυακόρεστων (70-80%) που συμβάλλουν στη διατήρηση της καλής υγείας. Μεταξύ των άλλων ξηρών καρπών, το φιστίκι έχει μεγάλη περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, κάλιο, μαγνήσιο, ασβέστιο βιταμίνη K, βιταμίνη E, φυτοστερόλες και φαινολικές ενώσεις. Το γεγονός αυτό έχει αυξήσει σημαντικά την κατανάλωση του καρπού τις τελευταίες δύο δεκαετίες [105].

✓ Πρωτεΐνες

Τα φιστίκια αποτελούν πλούσια πηγή πρωτεϊνών καθώς περιέχουν περίπου 21g αυτών ανά 100g καρπών (περίπου το 20% του συνολικού βάρους) [106]. Αποτελέσματα μελετών έχουν δείξει ότι οι φυτικές πρωτεΐνες μπορούν να μειώσουν την LDL χοληστερόλη του ορού όταν υποκαθιστούν μερικώς τους υδατάνθρακες [107,108].

✓ Λιπαρά οξέα

Τα φιστίκια, συγκρινόμενα με άλλους ξηρούς καρπούς έχουν τη μικρότερη περιεκτικότητα λίπους καθώς τα 100g αυτών περιέχουν περίπου 43g λίπους. Τα 5,6g αυτού αφορούν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA), τα 13,3g τα πολυακόρεστα (PUFA) και τα 24,5g τα μονοακόρεστα (MUFA). Το ελαϊκό και λινελαϊκό οξύ αποτελούν το 88% των συνολικών λιπαρών οξέων [106]. Αυτή η περιεκτικότητα των φιστικιών σε ακόρεστα λιπαρά οξέα, καθώς και η χαμηλή τους περιεκτικότητα σε κορεσμένα, καθιστούν αυτούς τους καρπούς θρεπτικούς με καρδιοπροστατευτικά οφέλη [109-111].

Επιπλέον τα μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, σε αντίθεση με τα κορεσμένα, οδηγούν σε μικρότερη συσσώρευση λίπους μέσω αύξησης της συμπαθητικής δραστηριότητας του λιπώδους ιστού [112,113].

✓ Υδατάνθρακες

Ο καρπός των φιστικιών περιέχει μικρή ποσότητα υδατανθράκων (περίπου 21g ανά 100g τροφίμου). Αυτό σημαίνει ότι με την κατανάλωση μιας μερίδας (περίπου 30g) τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα δεν αυξάνονται σε μη ασφαλή επίπεδα. Ο γλυκαιμικός δείκτης είναι πολύ χαμηλός (εντός του εύρους 4-9), γεγονός που ωφελεί τα άτομα με διαβήτη στο να έχουν έναν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο [114].

✓ Φυτικές ίνες

Οι φυτικές ίνες περιέχονται στον καρπό των φιστικιών σε περιεκτικότητα περίπου 10% w/w. Οι αδιάλυτες φυτικές ίνες αποτελούν το 80% αυτών [106,115]. Από μια προοπτική μελέτη φαίνεται να έχουν αρνητική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [116]. Οι φυτικές ίνες συμβάλλουν στην ελάττωση της συγκέντρωσης των λιπιδίων του αίματος, καθώς λόγω της προσροφητικής τους ιδιότητας μειώνεται η απορρόφηση των λιπαρών οξέων και της χοληστερόλης από τα εντερικά κύτταρα. Η μείωση των λιπιδίων λόγω των αδιάλυτων ινών γίνεται μέσω της ικανότητάς τους να αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων και να μειώνουν το χρόνο παραμονής του γαστρεντερικού περιεχομένου στη γαστρεντερική οδό [115].

✓ Μέταλλα και βιταμίνες

Τα φιστίκια συγκριτικά με άλλους ξηρούς καρπούς περιέχουν μεγάλες ποσότητες βιταμινών (όπως βιταμίνη Α, βιταμίνη Ε, ειδικά γ-τοκοφερόλη, βιταμίνη C και βιταμίνες του συμπλέγματος Β, εκτός από την Β₁₂) και μετάλλων (όπως κάλιο, φώσφορο, μαγνήσιο και ασβέστιο) [117].

Η περιεκτικότητα μαγνησίου στους καρπούς αυτούς είναι περίπου 116,4 mg ανά 100g καρπών [106]. Δεδομένα από μελέτες δείχνουν ότι το μαγνήσιο έχει θετική συσχέτιση με τη μείωση της καρδιαγγειακής νόσου [53,54]. Τα αποτελέσματα της μελέτης του Al-Delaimy και των συνεργατών του ανέδειξαν ότι η πρόσληψη μαγνησίου είχε μια μέτρια αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στους άντρες [118]. Μια άλλη

μελέτη έδειξε ότι το μαγνήσιο καθυστερεί και μειώνει την απορρόφηση του λίπους σε υγιή άτομα, βελτιώνοντας έτσι τη μεταγευματική υπερλιπιδαιμία [119].

Η γ-τοκοφερόλη που περιέχεται στα φιστίκια (περίπου 24 mg ανά 100 g καρπού), δρα ως αντιοξειδωτικό και έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [106,120]. Τα άτομα με συγγενή καρδιακή ανεπάρκεια/ Congenital Heart Defect (CHD) φαίνεται να έχουν μειωμένα επίπεδα γ-τοκοφερόλης στον ορό σε σχέση με τα υγιή άτομα [120]. Παρόλο όμως που η κατανάλωση φιστικιών αυξάνει τα επίπεδα της βιταμίνης αυτής στον ορό, απαιτείται περισσότερη έρευνα για την επίδρασή της στα καρδιαγγειακά νοσήματα [121].

✓ Φαινολικές ενώσεις

Τα φιστίκια όπως τα καρύδια και τα πεκάν αποτελούν τις πλουσιότερες πηγές φαινολικών ενώσεων μεταξύ των ξηρών καρπών. Η φαινόλη που αποτελεί και την απλούστερη κατηγορία αυτών βρίσκεται στον καρπό των φιστικιών σε περιεκτικότητα περίπου 1658 mg ανά 100 g [122]. Οι φαινολικές ενώσεις που συμπεριλαμβάνουν τα φλαβονοειδή, τις λιγνάνες, τα φαινολικά οξέα, τις προανθοκυανιδίνες, τα στιλβένια και τις τανίνες ενδεχομένως να έχουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες οι οποίες βοηθούν στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και τη μείωση της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης [123-125]. Η αντιοξειδωτική αυτή δράση των φαινολικών ενώσεων φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική όταν αυτές περιέχονται σε ξηρούς καρπούς οι οποίοι είναι πλούσιοι σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως τα φιστίκια, από ότι σε αυτούς που έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε πολυακόρεστα [126,125].

✓ Φυτοστερόλες

Τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα φυτοστερολών παρουσιάζουν τα φιστίκια σε σύγκριση με άλλους κελυφωτούς καρπούς, καθώς τα 100g περιέχουν περίπου 254 mg των στερολών αυτών [106,127,128]. Οι φυτοστερόλες μοιάζουν δομικά με τη χοληστερόλη. Οι στερόλες αυτές είναι γνωστό ότι έχουν θετική επίδραση στη μείωση των λιπιδίων του αίματος [129,130]. Συγκεκριμένα, μειώνουν την απορρόφηση της LDL- χοληστερόλης [131,132]. Η American Heart Association (AHA) συστήνει την κατανάλωση των φυτοστερολών καθημερινά στα άτομα με αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης ως θεραπευτική επιλογή [133]. Από τις παραπάνω μελέτες θεωρείται ότι η κατανάλωση των

στερολών αυτών έχει επίδραση στη μείωση της χοληστερόλης συγκριτικά με δίαιτες φτωχές σε φυτοστερόλες [134].

3.4 Διατροφικές παρεμβάσεις και οφέλη για την υγεία

Η τακτική κατανάλωση ξηρών καρπών, έχει διαπιστωθεί σε πολλές μελέτες ότι έχει πολλά οφέλη για την υγεία [135]. Τα άτομα που καταναλώνουν συχνά ξηρούς καρπούς έχουν 19-29 % λιγότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν καρδιαγγειακά συμβάματα και 17% μικρότερο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες σε σχέση με τα άτομα που τους καταναλώνουν σπάνια [136,137]. Έχει φανεί πως η καθημερινή κατανάλωση ξηρών καρπών βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ, καθώς επίσης ενδεχομένως να βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο και την ενδοθηλιακή λειτουργία [138-141].

Οι ξηροί καρποί αποτελούν πηγές ακόρεστων λιπαρών οξέων τα οποία επηρεάζουν τη δομή των φωσφολιποειδών των μεμβρανικών κυττάρων, των βιταμινών, των μεταλλικών στοιχείων και των φυτικών ινών τα οποία μπορούν να βελτιώσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ομοιόσταση της γλυκόζης. Επίσης, οι ξηροί καρποί ίσως να μειώνουν την πίεση του αίματος και την περιφερική αντίσταση των αγγείων. Συγκεκριμένα, τα κελυφωτά φιστίκια μπορούν να βελτιώσουν το λιπιδαιμικό προφίλ σε άτομα με μέτρια υπερχοληστερολαιμία [103].

Ο Jiang και οι συνεργάτες του σε μια μελέτη για τις επιδράσεις των ξηρών καρπών σε ασθενείς που έπασχαν από διαβήτη τύπου 2, έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη μειώθηκε κατά 27% σε γυναίκες που κατανάλωναν ξηρούς καρπούς τουλάχιστον 5 φορές την εβδομάδα σε σύγκριση με αυτές που κατανάλωναν σπάνια ή καθόλου [142].

Οι ξηροί καρποί, στους οποίους περιλαμβάνονται και τα κελυφωτά φιστίκια, λόγω της περιεκτικότητάς τους σε μαγνήσιο (120 mg ανά 100 g φιστικιών), πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται να βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και το μεταβολισμό των υδατανθράκων [143]. Στην ιδιότητα αυτή των φιστικιών να συμβάλλουν στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, φαίνεται να παίζει ρόλο και η αντιοξειδωτική τους δράση, κυρίως λόγω της πλούσιας περιεκτικότητάς τους σε φαινολικές ενώσεις [144]. Τα κελυφωτά φιστίκια καταναλώνονται κυρίως ως σνακ, θεωρούνται πλούσια πηγή φαινολικών ενώσεων και έχουν πρόσφατα καταταχτεί μεταξύ των πρώτων 50 τροφίμων με αντιοξειδωτική δράση [103].

Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή όπου συμμετείχαν 48 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και η οποία διήρκεσε 12 εβδομάδες, διαπιστώθηκε ότι τα άτομα που κατανάλωναν φιστίκια είχαν μειωμένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1C και γλυκόζη νηστείας στο τέλος της παρέμβασης, γεγονός που αποδεικνύει βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου [103].

Επιπλέον, σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς με καλά ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η κατανάλωση φιστικιών που κάλυπτε το 20% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης είχε θετικό αποτέλεσμα στο λιπιδαιμικό προφίλ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν κατανάλωνε φιστίκια. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση της συνολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της φρουκτοζαμίνης, η οποία αντιπροσωπεύει τη μέση τιμή της γλυκόζης του αίματος κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 2-3 εβδομάδων. Δεν υπήρξε κάποια σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης, τη φλεγμονή και την ενδοθηλιακή λειτουργία. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C), δεν μεταβλήθηκε λόγω της μικρής διάρκειας της παρέμβασης (4 εβδομάδες). Επομένως, φαίνεται ότι η καθημερινή κατανάλωση φιστικιών έχει καρδιομεταβολικά οφέλη ακόμα και σε άτομα με καλά ρυθμισμένο διαβήτη τύπου 2 [145].

Αυτό το όφελος στο λιπιδαιμικό προφίλ που παρατηρήθηκε, έχει διαπιστωθεί και σε άλλες μελέτες που έχουν γίνει σε μη διαβητικούς πληθυσμούς. Από μια συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων 25 μελετών, φάνηκε ότι η καθημερινή κατανάλωση 67g ξηρών καρπών, συμπεριλαμβανομένων και των φιστικιών, μείωσε την ολική χοληστερόλη κατά 10,9 mg/dL, το λόγο ολικής χοληστερόλης προς την HDL χοληστερόλη κατά 0,24 και τα τριγλυκερίδια κατά 20,6 mg/dL [146]. Τα άτομα που συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες δεν λάμβαναν κάποια φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση των λιπιδίων. Παρ' όλα αυτά, σε μια μελέτη κοορτής όπου τα άτομα λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, παρατηρήθηκε μια θετική επίδραση των φιστικιών στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών [147].

Τέλος, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς που ακολουθούσαν δίαιτα εμπλουτισμένη με φιστίκια είχαν σημαντικά μειωμένη μεταγευματική γλυκαιμία, ινσουλίνη, γλυκόζη νηστείας και HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) και αυξημένη GLP-1 (Glucagons Like Peptide-1). Βασιζόμενοι σε αυτές τις εκτιμήσεις, οι ξηροί καρποί ενδεχομένως να βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο και να βελτιώνουν τους δείκτες φλεγμονής σε διαβητικούς ασθενείς. Όμως, υπάρχουν λίγες αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα του φιστικιού στο γλυκαιμικό έλεγχο διαβητικών ασθενών [103].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

4.1 Γενικά

Τα ζώα που χρησιμοποιούνται στα διάφορα ερευνητικά εργαστήρια για διαγνωστικούς και πειραματικούς σκοπούς λέγονται ζώα εργαστηρίου. Τα ζώα εργαστηρίου είναι πολύ χρήσιμα για την παρασκευή εμβολίων, ορών και αντισωμάτων, για την δοκιμή νέων χειρουργικών τεχνικών, καθώς και για τη μελέτη της δράσης νέων χημικών και φαρμακευτικών ουσιών πριν την κλινική χρήση τους. Η χρησιμοποίηση των ζώων εργαστηρίου σε όλες σχεδόν τις ερευνητικές προσπάθειες επέφερε πολλά ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στον άνθρωπο (αλλαγή προσδόκιμου επιβίωσης και ποιότητας ζωής), όσο και στα ζώα (φάρμακα, εμβόλια, χειρουργικές τεχνικές, τεχνητή γονιμοποίηση, γενετικές παρεμβάσεις).

Τα μικρά ζώα που χρησιμοποιούνται ευρέως στην έρευνα και χαρακτηρίζονται εργαστηριακά ζώα ανήκουν στην ομοταξία των θηλαστικών. Τα τρωκτικά θεωρούνται από τα πιο κατάλληλα για τη διεξαγωγή πειραματικών μελετών. Στην τάξη αυτή ανήκουν τα ζώα που είναι παμφάγα ή φυτοφάγα, χωρίς κυνόδοντες αλλά με ανεπτυγμένους κοπήρες. Βρίσκονται παντού και σε μεγαλύτερο αριθμό από όλα τα άλλα. Συγκεκριμένα:

- Τα περισσότερα έχουν μικρό σωματικό μέγεθος, γεγονός που τους επιτρέπει να ζουν σε διαστάσεις περιβάλλοντος που δεν είναι κατάλληλες για μεγαλύτερα ζώα.
- Αναπαράγονται γρήγορα γεγονός που τους δίνει τη δυνατότητα να κατοικούν σε νέες περιοχές και να προσαρμόζονται γρήγορα σε αλλαγές του περιβάλλοντος που μπορεί να συμβαίνουν (π.χ. θερμοκρασία)
- Τα πρόσθια άκρα είναι έτσι προσαρμοσμένα έτσι ώστε να μπορούν να τρέχουν, να αρπάζουν την τροφή και να αναρριχώνται.
- Έχουν δύο κοπήρες σε κάθε γνάθο. Η πρόσθια επιφάνεια τους καλύπτεται από αδαμαντίνη γεγονός που την κάνει να είναι πιο σκληρή από την πίσω λόγω τριβής της οδοντίνης και η μασητική επιφάνεια να είναι γωνιώδης [148].

4.2 Συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα ζώα εργαστηρίου

1. Επίμυς (*Rattus norvegicus*)

- Sprague- Dawley
- Wistar
- Long Evans
- Hairless Rat
- SHR Rat
- WKY Rat

2. Μύς (*Mus musculus*)

- CF1 Mouse
- NMRI Mouse
- C57BL Mouse
- DBA/2 Mouse
- CBA Mouse
- BALB/C Mouse
- C3H/HeJ Mouse
- B6D2F₁ Mouse
- Nude Mouse

3. Κρικητός (*Mesocricetus auratus*)

4. Ινδικό Χοιρίδιο (*Cavia porcellus*)

5. Κουνέλι (*Oryctolagus cuniculus*)

6. Σκύλος (*Canis familiaris*)

7. Γάτα (*Felis catus*)

8. Κότα (*Gallus domesticus*)

9. Πίθηκος (*Macaca mulatta*)

10. Βάτραχος (*Rana pipiens*, *Rana catesbiana*)

11. Έντομα (*Drosophila melanogaster*)

12. Αχινοί (*Echinocardium cordatum*)

13. Χταπόδι (*Octopus briareus*)

[148]

4.3 Επίμυες: Εισαγωγή

Ο επίμυς (*Rattus norvegicus* ή Norway rat) ανήκει στην οικογένεια Muridae, η οποία αποτελείται από 98 γένη και περίπου 457 είδη. Είναι ο γνωστός γκρίζος, οικιακός αρουραίος. Ζει επίσης στα υπόγεια, στους υπόνομους και στις όχθες των ποταμών. Η ουρά του είναι μακριά και καλύπτεται από λέπια και τρίχες. Έχει μεγαλύτερο σωματικό μέγεθος και δύναμη από τον μαύρο επίμυ (*Rattus rattus*). Καταναλώνει όλα τα είδη τροφής, ακόμα και ζώα του δικού του είδους και είναι ικανός να αντιμετωπίσει κάθε εμπόδιο προκειμένου να αποκτήσει την τροφή του. Τόσο ο μαύρος επίμυς, όσο και ο επίμυς της Νορβηγίας, κατάγονται από την Ασία. Ο μαύρος επίμυς ήρθε στην Ευρώπη με τα πλοία των σταυροφόρων κατά τον 12^ο ή 13^ο αιώνα. Ο νορβηγικός επίμυς εμφανίστηκε στην Ευρώπη για πρώτη φορά το 1553 και στη Βόρεια Αμερική το 1775.

Το άσπρο ζώο του εργαστηρίου είναι μια ράτσα αλβινικού τύπου του επίμυ της Νορβηγίας.

Ο επίμυς εξημερώνεται πολύ εύκολα με την κατάλληλη φροντίδα και είναι ένα έξυπνο ζώο. Υπάρχουν ομομικτικές σειρές, (π.χ. PVG/C, Lewis, WAG, DA και F344), ετερομικτικές σειρές π.χ. Wistar (WI), Long Evans (LE), Sprague-Dawley (SD), ζώα μετάλλαξης, π.χ. επίμυες χωρίς θύμο και ζώα ως παθολογικά μοντέλα, π.χ. WKY, SHR.

Ανάλογα με τις συνθήκες γέννησης και διατήρησης τα ζώα διακρίνονται σε:

Germ-Free (GF) ή ελεύθερα μικροβίων ζώα. Τα ζώα που ανήκουν σε αυτή την ομάδα δεν έχουν κανένα ανιχνεύσιμο βακτήριο, ιό ή άλλο μικροοργανισμό και προέρχονται είτε από γονείς Germ-Free είτε από άσηπτη καισαρική τομή συμβατικών ζώων. Στεγάζονται σε πλαστικούς απομονωτήρες ή απομονωτήρες από ατσάλι μέσα στους οποίους ότι εισέρχεται θα πρέπει να είναι αποστειρωμένο (π.χ. κλουβιά, ξηραντικό υλικό, τροφή, νερό κ.λπ.).

Defined Flora (DF) ή προσδιορισμένης χλωρίδας ζώα. Τα ζώα της ομάδας αυτής είναι σχεδόν χωρίς μικροοργανισμούς. Χορηγούνται συνήθως από το στόμα διάφορα μη παθογόνα βακτήρια, τα οποία βοηθούν στην επίλυση πεπτικών προβλημάτων. Η μεταφορά, στέγαση και φροντίδα των ζώων αυτών πραγματοποιούνται σε άσηπτες συνθήκες για αποτροπή εισόδου μικροοργανισμών στον οργανισμό τους. Και αυτά στεγάζονται σε αποστειρωμένους απομονωτήρες.

Specific pathogen Free (SPF) ή ζώα χωρίς συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς. Τα ζώα αυτά έχουν σαπροφυτικούς μικροοργανισμούς. Διατηρούνται όπως και τα ζώα των παραπάνω ομάδων σε αποστειρωμένους απομονωτήρες.

Συμβατικά Ζώα- Conventional (CV). Τα ζώα της ομάδας αυτής γεννιούνται και στεγάζονται χωρίς ειδικές συνθήκες [148].

Οι συνθήκες διαβίωσης παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των επίμυων. Τα συμβατικά ζώα επιβιώνουν 16 μήνες, ενώ τα αξενικά 24 μήνες, εμφανίζουν δηλαδή 50% μεγαλύτερη επιβίωση. Οι αιτίες θανάτου των αξενικών ζώων είναι: ειλεός του τυφλού, ατονία του εντέρου, χρόνια νεφροπάθεια και κακοήθειες. Παρατηρήθηκε ότι, ο περιορισμός της τροφής κατά 30% αυξάνει την επιβίωση του επίμυ κατά 26%.

Τα ζώα αυτά χρησιμοποιούνται για έρευνα στην Φαρμακολογία, Τοξικολογία, Τερατολογία, Ογκολογία και τη Διατροφή.

Διατροφή

Η τροφή και το νερό πρέπει πάντοτε να είναι διαθέσιμα στα ζώα. Συχνά χρησιμοποιείται αυτόματη συσκευή παροχής νερού ή/και μπουκάλια νερού. Η τροφή των ζώων που βρίσκονται σε αναπαραγωγική περίοδο θα πρέπει να έχει περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες 18-20%. Υπάρχουν πολλές εμπορικές τροφές που είναι κατάλληλες για την περίοδο αναπαραγωγής και την περίοδο συντήρησης των ζώων. Η τροφή είναι σκληρή, σε σχήμα συμπίκτου, μεγέθους 25x10 mm. Χρειάζεται δυνατό ροκάνισμα, γεγονός που βοηθά τα τρωκτικά να διατηρούν σταθερό το μέγεθος των κοπτήρων, οι οποίοι συνεχώς αναπτύσσονται.

Συμπεριφορά

Οι επίμυες συνήθως στηρίζονται στα τέσσερα άκρα πάνω στο δάπεδο του κλουβιού. Το τρίχωμα των υγιών ζώων είναι περιποιημένο και καθαρό. Το ανορθωμένο τρίχωμα και η πλάγια θέση στήριξης των ζώων αποτελούν τα αρχικά συμπτώματα κάποιας ασθένειας. Οι επίμυες, όπως και άλλα τρωκτικά, είναι νυκτόβια ζώα. Τόσο τα αρσενικά ζώα, όσο και τα θηλυκά στεγάζονται ομαδικά σε κλουβιά και σπάνια εμφανίζουν επιθετικότητα.

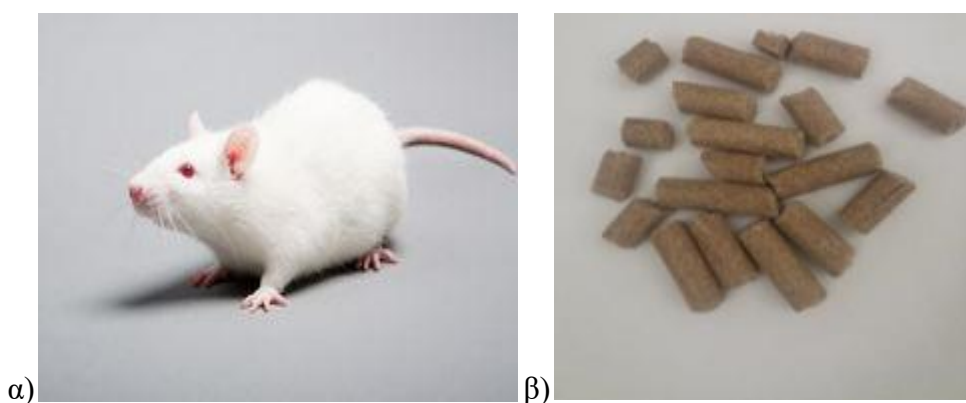
Περιβάλλον

Η θερμοκρασία που στεγάζονται τα ζώα πρέπει να είναι περίπου 21 °C και η σχετική υγρασία περίπου 55%. Η χαμηλή σχετική υγρασία μπορεί να προκαλέσει την «δακτυλιοειδή ουρά» (ring tail), δηλαδή η ουρά του ζώου εμφανίζει δακτυλίους ή συρρικνώνεται, ενώ σε προχωρημένες καταστάσεις μπορεί να «απορρίπτεται» [148].

4.4 Επίμυς Wistar

Ο επίμυς Wistar επιλέχτηκε από τον H. Donaldson στις αρχές του 20^{ου} αιώνα στο Wistar Institute των Η.Π.Α. Ύστερα έφτασε στην Ευρώπη, και συγκεκριμένα στην Αγγλία το 1964 από την Allington Farm.

Είναι Αλβινικός τύπος, μικρού σωματικού μεγέθους (Εικόνα 8α). Αναπαράγεται γρήγορα και είναι ανθεκτικός σε διάφορες ασθένειες. Η διάρκεια ζωής του και η παθολογία των όγκων καθιστούν το Wistar επίμυ ένα πολύ χρήσιμο μοντέλο για μακροχρόνιες έρευνες. Το ζώο αυτό τρέφεται με τυποποιημένη ζωοτροφή η οποία περιέχει όλα τα απαραίτητα συστατικά για τη σωστή ανάπτυξη του (Εικόνα 8β). Το νερό που καταναλώνει αρχικά αποστειρώνεται με θέρμανση στους 90 °C για 1 ώρα ή με διήθηση χρησιμοποιώντας EK₂- Πλάκες.



Εικόνα 8. α) Επίμυς Wistar, β) Τυποποιημένη ζωοτροφή επίμυων

[148]

Πίνακας 1. Βιοχημικές παράμετροι

Ηλικία (Μήνες)	Φύλο	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Glu (g/L)	Ουρία (g/L)	Χολη- στε- ρόλη (g/L)	Πρω- τεΐ- νες (g/L)	Αλκα- λική Φωσ- φατάση (mU/mL)	SGOT (mU/mL)	SGPT (mU/mL)
12	♂	149±1	5,5±0,6	1,43±0,15	0,39±0,05	0,86±0,09	70±3	165±43	120±20	41±7
	♀	146±1	5,6±0,9	1,11±0,10	0,51±0,05	0,93±0,17	75±3	57±16	120±23	41±8
18	♂	150±3	5,5±0,4	1,12±0,14	0,34±0,05	0,94±0,08	74±3	147±39	167±30	48±8
	♀	146±2	5,8±0,7	1,16±0,06	0,51±0,05	0,83±0,14	77±3	70±15	152±18	46±10

Οι τιμές εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (mean ± standard deviation).

[148]

4.5 Επίμυες και σακχαρώδης διαβήτης

Ο επίμυς χρησιμοποιείται ως ζωικό πρότυπο για τη μελέτη πολλών βιοϊατρικών χαρακτηριστικών όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι μεταβολικές διαταραχές (π.χ. ο διαβήτης), οι νευρολογικές διαταραχές (π.χ. επιληψία, πάρκινσον), οι μελέτες νευροχειρουργικής, η μεταμόσχευση οργάνων, τα αυτοάνοσα νοσήματα, η ευαισθησία στον καρκίνο και οι νεφρικές παθήσεις. Επομένως, η χρήση του μοντέλου έχει πολλά πλεονεκτήματα για την υγεία, καθώς ολοένα ανακαλύπτονται διάφορες θεραπείες [149].

Για την έρευνα του διαβήτη χρησιμοποιούνται πολύ συχνά ζωικά μοντέλα, όμως οι επίμυες αποτελούν την πρώτη επιλογή χρήσης σε ποσοστό πάνω από 85% [150]. Τα τρωκτικά προτιμώνται στην έρευνα για διάφορους λόγους συμπεριλαμβανομένων την ήρεμη συμπεριφορά τους σε συνδυασμό με το μικρότερο τους μέγεθος και την ευκολία χειρισμού από τους ερευνητές, καθώς επίσης και το μειωμένο κόστος στέγασης [151].

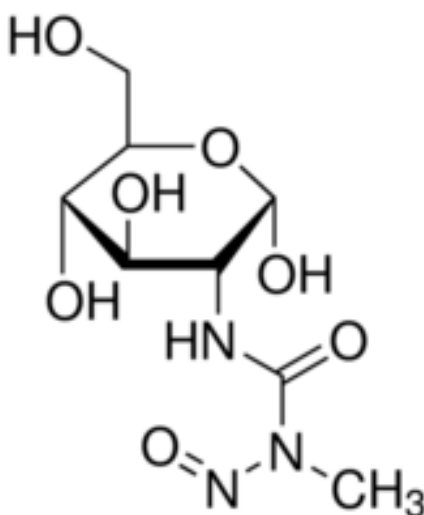
Πρόκληση διαβήτη

Οι πιο συνηθισμένες ουσίες που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση διαβήτη είναι η αλλοξάνη και η στρεπτοζοτοκίνη ή στρεπτοζοκίνη (Streptozotocin ή Streptozocin- STZ), η οποία

προτιμάται περισσότερο. Και οι δύο ουσίες είναι τοξικές για τα β-κύτταρα του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη.

Η STZ είναι ένα ευρέως φάσματος αντιβιοτικό που απομονώθηκε από το μύκητα *Streptomyces achromogenes*. Ανακαλύφθηκε το 1959 από τους Vavra και συν. στα ερευνητικά εργαστήρια της Upjohn Co. Η ονομασία της με βάση το χημικό της τύπο (Εικόνα 9) είναι 2- δεοξυ- 2- (3- μεθυλο- 3- νιτροσουρεΐδο)- D- γλυκοκυρανόζη.

Χρησιμοποιείται για την πρόκληση διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 σε ζωικά πρότυπα μέσω ενδοπεριτοναϊκής ένεσης, καθώς και στην ιατρική για τη θεραπεία ορισμένων μορφών καρκίνου.



Εικόνα 9. Χημικός τύπος μορίου STZ

Η STZ αφού εισέλθει στα β-κύτταρα του παγκρέατος μέσω του μεταφορέα γλυκόζης GLUT2, προκαλεί αλκυλίωση του DNA. Τα β-κύτταρα έχουν υψηλά επίπεδα GLUT2 για αυτό και είναι ευαίσθητα στην ουσία αυτή. Επιπλέον, η STZ απελευθερώνει τοξικές ποσότητες μονοξειδίου του αζώτου, το οποίο προκαλεί αναστολή της δράσης της ακονιτάσης, καθώς και βλάβες στο DNA [152].

Η δόση STZ για την πρόκληση διαβήτη τύπου 1 είναι μεταξύ 40-60 mg/ Kg σωματικού βάρους, καθώς δόσεις μικρότερες από 40 mg/ Kg ενδεχομένως να είναι αναποτελεσματικές [153,154]. Από την άλλη μεριά, η καλύτερη μέθοδος για την πρόκληση διαβήτη τύπου 2 έχει διαπιστωθεί

ότι είναι η χορήγηση STZ σε συνδυασμό με μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, καθώς με αυτόν τον τρόπο φαίνεται να προκαλείται μερική καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και μόνιμη αντίσταση στην ινσουλίνη [155].

Η STZ ενώ χρησιμοποιείται ευρέως για την πρόκληση διαβήτη, δεν φαίνεται να προκαλεί αμέσως αντίσταση στην ινσουλίνη, αφού η κύρια δράση της είναι η καταστροφή των β-κυττάρων και η πρόκληση υπεργλυκαιμίας [156]. Για την πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη ή διαβήτη τύπου 2 έχει χρησιμοποιηθεί σε ζωικά πρότυπα η χορήγηση φρουκτόζης *ad libitum* είτε στο πόσιμο νερό είτε στη δίαιτα σε συγκέντρωση 10-15% [157]. Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι το αυξημένο κόστος της μελέτης, καθώς απαιτείται περισσότερος χρόνος για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος. Ενδεχομένως, η παθογένεια του διαβήτη τύπου 2 σε επίμυες να προκαλείται από το συνδυασμό χορήγησης φρουκτόζης για μικρό χρονικό διάστημα και μιας μικρότερης δόσης ενέσιμης STZ [158].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.1 Σκοπός

Το κελυφωτό φιστίκι (*Pistacia vera*, PV) έχει υψηλή περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες και φυτικές στερόλες, ενώ τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος του λίπους που περιέχει. Επιπλέον, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία οι καρποί και τα εκχυλίσματα τους έχουν αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές και κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα δεδομένα, σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι η μελέτη και αξιολόγηση της πιθανής ευεργετικής επίδρασης της χορήγησης κελυφωτού φιστικιού σε βιοχημικές παραμέτρους φυσιολογικών και διαβητικών αρουραίων (Wistar).

5.2 Πειραματική πορεία

5.2.1 Πιλοτική μελέτη

Πριν την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας πραγματοποιήθηκε ένα πιλοτικό πείραμα, όπου μελετήθηκαν 8 αρσενικοί αρουραίοι τύπου Wistar σωματικού βάρους 250-300g και ηλικίας 10 εβδομάδων. Τα ζώα μοιράστηκαν σε 2 ομάδες (4 ζώα σε κάθε ομάδα). Η μία ομάδα ήταν η normal control, στην οποία τα ζώα λάμβαναν την τυπική δίαιτα (ND) και η άλλη ήταν η normal+PV, όπου τα ζώα λάμβαναν ταυτόχρονα με την τυπική δίαιτα και τα φιστίκια (NDPV). Οι δίαιτες ήταν ισοθερμιδικές και είχαν 10% περιεκτικότητα σε λίπος, όπως και στο κανονικό πείραμα. Με αυτόν τον τρόπο αποδείχτηκε ότι οι αρουραίοι κατανάλωναν ευχάριστα τόσο το φιστίκι όσο και το αραβοσιτέλαιο. Επίσης, λήφθηκαν υπόψη διάφορες λεπτομέρειες για την ομαλή διεξαγωγή του κανονικού πειράματος, όπως ο τρόπος χορήγησης του κελυφωτού φιστικιού και του αραβοσιτελαίου, η στέγαση των ζώων και οι πειραματικές τεχνικές και διαδικασίες.

5.2.2 Πειραματικό πρωτόκολλο

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν ζωικά πρότυπα και συγκεκριμένα αρουραίοι τύπου Wistar για τη διερεύνηση της επίδρασης της χορήγησης κελυφωτού φιστικιού σε βιοχημικές παραμέτρους φυσιολογικών και διαβητικών αρουραίων. Η μελέτη υλοποιήθηκε στο Κέντρο Πειραματικής Χειρουργικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΒΕΑΑ) σε συνεργασία με το Εργαστήριο Χημείας- Βιοχημείας- Φυσικοχημείας τροφίμων του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Αρχικά, 25 αρσενικοί αρουραίοι τύπου Wistar εγκλιματίστηκαν για 7 ημέρες στο καινούριο τους περιβάλλον. Κατά την περίοδο αυτή το κάθε ζώο στεγαζόταν σε ατομικό κλωβό και του χορηγούνταν 20 g τυποποιημένης τροφής/ ημέρα.

Οι αρουραίοι μοιράστηκαν τυχαία σε 4 ομάδες: normal control όπου τα ζώα ήταν φυσιολογικά και τρέφονταν με την τυπική τους διαίτα (ND, n=5), diabetic control όπου τα ζώα τρέφονταν με την τυπική τους διαίτα, αφού προηγουμένως είχαν καταστεί διαβητικά (DND, n=7), normal + pistachios όπου τα ζώα ήταν φυσιολογικά και τρέφονταν με την τυπική τους διαίτα και ταυτόχρονα λάμβαναν και συγκεκριμένη ποσότητα φιστικιών (NDPV, n=6) και diabetic + pistachios όπου τα ζώα, αφού προηγουμένως είχαν καταστεί διαβητικά, κατανάλωναν ταυτόχρονα με την τυπική τους διαίτα και φιστίκια (DNDPV, n=7).

Η διαίτα της ομάδας control, τόσο των διαβητικών όσο και των φυσιολογικών ζώων, περιελάμβανε την τυποποιημένη τροφή (Πίνακας 2) και το αραβοσιτέλαιο, ενώ η διαίτα της ομάδας παρέμβασης περιελάμβανε την τυποποιημένη τροφή και τα φιστίκια (Πίνακας 3). Όλες οι δίαιτες ήταν ισοθερμιδικές. Συγκεκριμένα, κάθε διαίτα είχε ενεργειακό περιεχόμενο ~ 75 Kcal και 10% περιεκτικότητα σε λίπος και ζύγιζε 22 g. Τα ζώα που ήταν στην ομάδα control λάμβαναν 21,1g τυποποιημένης τροφής και 0,92 mL αραβοσιτελαίου, ενώ τα ζώα που ήταν στην ομάδα παρέμβασης κατανάλωναν 20,2 g τυποποιημένης τροφής και 1,77 g (3 τεμάχια) κελυφωτού φιστικιού.

Πίνακας 2. Διατροφική ανάλυση τυποποιημένης τροφής

Παράμετροι	Αποτελέσματα (%)
Πρωτεΐνες	19,66
Λίπος	6
Διαιτητικές ίνες	4,16
Υγρασία	8,28
Τέφρα	5,84
Μη αζωτούχο εκχύλισμα	56,06

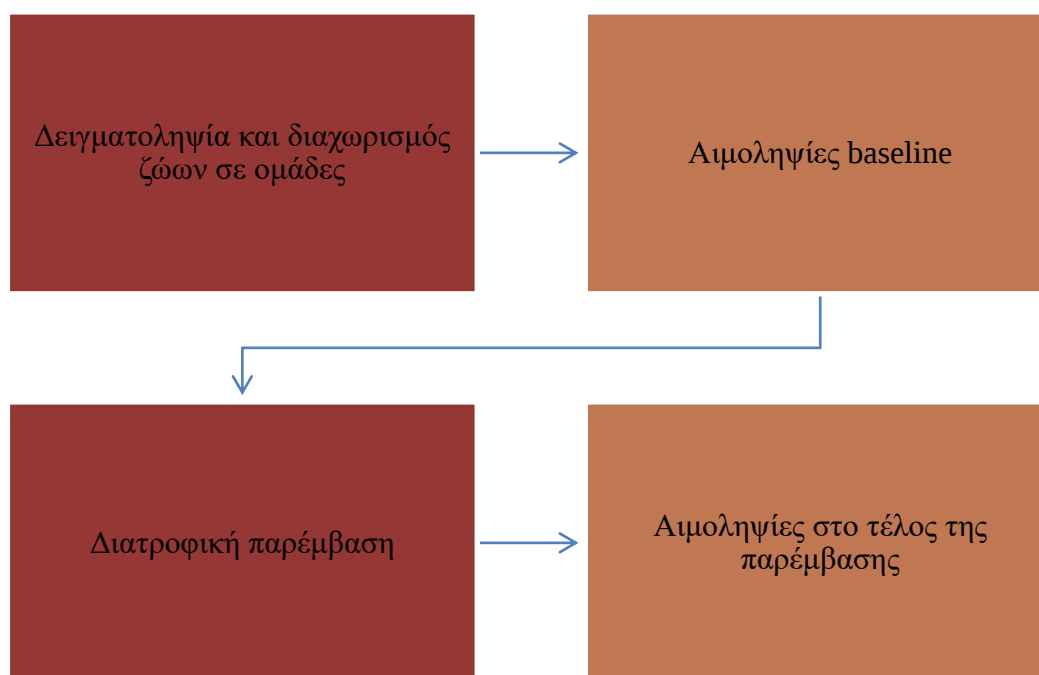
Πίνακας 3. Διατροφική ανάλυση κελυφωτού φιστικιού (ανά 100 g τροφίμου)

Παράμετροι	Αποτελέσματα
Ενέργεια (Kj/ Kcal)	2632,9/ 629,9
Λιπαρά (g)	55,8
Κορεσμένα λιπαρά οξέα (g)	6,6
Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (g)	39,5
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (g)	9,7
Trans λιπαρά οξέα (g)	0
Πρωτεΐνες (g)	19,8
Υδατάνθρακες (g)	5,2
Ολικά σάκχαρα (g)	1,9
Φυτικές ίνες (g)	13,9
Αλάτι (g)	2,56
Τέφρα (g)	3,4
Υγρασία (g)	1,93

Η τροφή ζυγίζοταν και ανανεωνόταν καθημερινά έτσι ώστε να είναι γνωστή η ημερήσια κατανάλωση τροφής από κάθε ζώο. Το αραβοσιτέλαιο προκειμένου να καταναλωθεί τοποθετούταν πάνω στην τυποποιημένη τροφή έως ότου απορροφηθεί. Εκτός από την τροφή γινόταν μέτρηση, σε καθημερινή βάση, και της ποσότητας του νερού που είχε καταναλώσει το κάθε ζώο.

Στην αρχή και το τέλος του πειράματος έγινε αιμοληψία για τη μέτρηση των βασικών βιοχημικών παραμέτρων (γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, ολικής χοληστερόλης, HDL- χοληστερόλης και ηπατικών ενζύμων). Καθ' όλη τη διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης, μία φορά την εβδομάδα γινόταν μέτρηση του σωματικού βάρους των ζώων, καθώς και της γλυκόζης αίματος νηστείας με σακχαρόμετρο (One Touch Verio iQ). Στο τέλος της παρέμβασης, πραγματοποιήθηκε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) στα ζώα όλων των ομάδων.

Στο παρακάτω σχεδιάγραμμα (Εικόνα 10) παρουσιάζεται επιγραμματικά η πειραματική πορεία.



Εικόνα 10. Επιγραμματική απεικόνιση πειραματικής πορείας

5.3 Δειγματοληψία

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 25 αρσενικοί αρουραίοι τύπου Wistar, ηλικίας 18 εβδομάδων και βάρους ~ 400 g. Τα ζώα αφού διαχωρίστηκαν στις ομάδες, τοποθετήθηκαν το καθένα σε ξεχωριστό κλωβό (Εικόνα 11), έτσι ώστε να είναι γνωστή η ακριβής ποσότητα τροφής που καταναλώνεται από κάθε ζώο/ ημέρα.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και αδειοδοτήθηκε από την αρμόδια Κτηνιατρική αρχή της Περιφέρειας Αττικής σύμφωνα με το ΠΔ 56/2013 (106Α). Οι κανόνες δεοντολογίας τηρήθηκαν σύμφωνα με τις εθνικές και θεσμικές κατευθυντήριες γραμμές, για την καλή μεταχείριση των ζώων κατά τη διάρκεια του πειράματος.



Εικόνα 11. Κλωβοί στέγασης επίμυων

5.4 Πρόκληση διαβήτη

Για την πρόκληση του διαβήτη χρησιμοποιήθηκε STZ (40 mg/Kg bw) και διάλυμα φρουκτόζης 10%. Τα στάδια πρόκλησης της νόσου είναι τα παρακάτω:

- 1) Αρχικά, για 2 εβδομάδες μετά τον εγκλιματισμό χορηγήθηκε στα ζώα διάλυμα φρουκτόζης 10% αντί για το κανονικό τους νερό. Η κατανάλωση γινόταν *ad libitum*.
- 2) Ακολούθησε ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση STZ. Η ποσότητα STZ ζυγίστηκε, σε ζυγό ακριβείας 4 δεκαδικών, για το κάθε ζώο ξεχωριστά ανάλογα με το σωματικό του βάρος. Η ζυγισμένη αυτή ποσότητα διαλύθηκε σε ρυθμιστικό διάλυμα κιτρικού νατρίου με pH 4,5 και συγκέντρωση 10mM. Η ένεση για κάθε ζώο γινόταν ενδοπεριτοναϊκά με σύριγγα ινσουλίνης. Αφότου παρασκευάστηκε το διάλυμα, όλες οι ενέσεις έγιναν μέσα στα

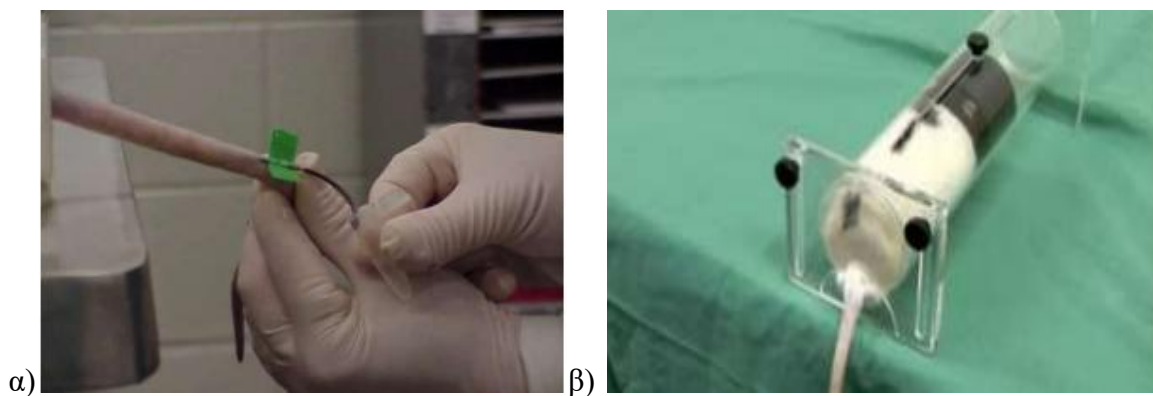
επόμενα 15-20 λεπτά καθώς και σε χώρο με πολύ χαμηλό φωτισμό διότι η STZ αποικοδομείται εύκολα. Επιπλέον, κατά τη ζύγιση η STZ τοποθετούταν σε eppendorf το οποίο είχε τυλιχτεί με αλουμινόχαρτο, προκειμένου να προστατευτεί από το φως. Επίσης, λόγω της τοξικότητάς της γινόταν πάντα χρήση γαντιών και μασκών.

- 3) Τις επόμενες 5 ημέρες τα ζώα κατανάλωναν *ad libitum* την τυποποιημένη τους τροφή. Την 6^η ημέρα, μετά τη χορήγηση STZ, μετρήθηκε η γλυκόζη αίματος μεταγευματικά. Τα ζώα που είχαν μεταγευματική συγκέντρωση γλυκόζης >250 mg/dL και συμπτώματα πολουρίας και πολυδιψίας θεωρήθηκαν διαβητικά. Επιπλέον, καθ' όλη τη διάρκεια της παρέμβασης, γινόταν μέτρηση της γλυκόζης νηστείας μία φορά την εβδομάδα έτσι ώστε να ελεγχθεί η ύπαρξη της νόσου μέχρι το τέλος της παρέμβασης.

5.5 Αιμοληψίες και βιοχημικές αναλύσεις

Στην αρχή και το τέλος της διατροφικής παρέμβασης, δηλαδή την 1^η και την 28^η ημέρα, έγινε αιμοληψία σε όλα τα ζώα (φυσιολογικά και διαβητικά) για τη μέτρηση των βασικών βιοχημικών παραμέτρων. Συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή για τη μέτρηση της γλυκόζης, των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης και των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT και γ-GT). Επίσης, από τη διαφορά της ολικής χοληστερόλης από την HDL-χοληστερόλη υπολογίστηκε η non-HDL-χοληστερόλη.

Το δείγμα του αίματος λαμβάνεται από τη ραχιαία ουραία φλέβα του ζώου (Εικόνα 12α) ύστερα από 6ωρη νηστεία. Αρχικά έγινε ακινητοποίηση του ζώου μέσω ενός συγκρατητήρα (Εικόνα 12β), προσφέροντας όσο χώρο απαιτείται έτσι ώστε το ζώο να είναι σχετικά άνετα αλλά να μην μπορεί να μετακινηθεί. Η ουρά βυθίζεται σε ζεστό νερό ή/και θερμαίνεται με λάμπα. Στη συνέχεια, εισάγεται μια πεταλούδα, στην οποία είχε προστεθεί αντιπηκτικό (ηπαρίνη), εντός της φλέβας και το αίμα (περίπου 1 mL) συλλέγεται σε eppendorf το οποίο φυγοκεντρείται στις 4.000rpm, στους 4°C και για 10 λεπτά. Ύστερα, λαμβάνονται 300μL από το πλάσμα που έχει διαχωριστεί μέσω της φυγοκέντρησης και τοποθετούνται σε νέο eppendorf το οποίο φυλάσσεται στους -80°C, έως την ανάλυση.



Εικόνα 12. α) Συλλογή αίματος από ουραία φλέβα επίμου, β) Συσκευή συγκράτησης επίμυων

Στο τέλος της διατροφικής παρέμβασης, πραγματοποιήθηκε σε όλα τα ζώα δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Μετά από 6ωρη νηστεία, χορηγήθηκε στο κάθε ζώο με οισοφαγικό καθετήρα (Εικόνα 13) διάλυμα γλυκόζης 2 g/Kg bw και προσδιορίστηκε η γλυκόζη αίματος με σακχαρόμετρο τις χρονικές στιγμές 0, 30, 60, 90 και 120 λεπτά μετά τη χορήγηση της γλυκόζης.



Εικόνα 13. Τεχνική οισοφαγικού καθετήρα

5.6 Στατιστική επεξεργασία

Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα «Statistical Package for the Social Sciences software, Version 21 for Windows» (SPSS 21.0). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των υπό εξέταση μεταβλητών έγινε με το στατιστικό test Kolmogorov-Smirnov και η στατιστική ανάλυση έγινε με ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με Bonferroni post-hoc test. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το 0,05 (5%) σε όλους τους στατιστικούς ελέγχους. Όλα τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέσος όρος $\pm$ τυπικό σφάλμα (SEM).

5.7 Αποτελέσματα

Κατανάλωση τροφής και νερού

Στον Πίνακα 4 φαίνεται ο μέσος όρος της ποσότητας τροφής και νερού που κατανάλωσαν τα ζώα της κάθε ομάδας, καθ' όλη τη διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης. Φαίνεται ότι η ποσότητα του νερού που κατανάλωσαν τα διαβητικά ζώα ήταν πολύ πιο αυξημένη από αυτή των φυσιολογικών, κάτι που ήταν αναμενόμενο αφού ένα από τα συμπτώματα της νόσου είναι η πολυδιψία.

Πίνακας 4. Κατανάλωση τροφής και νερού

	Τυποποιημένη τροφή (g)	Φιστίκι (g)	Αραβοσιτέλαιο (mL)	Νερό (mL)
Normal control	17,08 ± 0,48	-	0,92 ± 0,00	19,23 ± 0,62
Normal + pistachios	15,89 ± 0,67	1,77 ± 0,00	-	19,02 ± 0,71
Diabetic control	19,85 ± 1,68	-	0,92 ± 0,00	56,12 ± 28,67
Diabetic + pistachios	19,11 ± 2,04	1,75 ± 0,03	-	70,21 ± 23,18

Οι τιμές εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (mean ± standard deviation).

Σωματικό βάρος των ζώων

Στον Πίνακα 5 απεικονίζεται ο μέσος όρος του σωματικού βάρους των ζώων σε κάθε ομάδα, που μετρήθηκε την 1^η, 2^η, 3^η και 4^η εβδομάδα της διατροφικής παρέμβασης. Τα φυσιολογικά ζώα φαίνεται να είχαν σταθερό βάρος καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος. Στα διαβητικά ζώα παρατηρείται μια μικρή μείωση κατά τη διάρκεια της παρέμβασης, η οποία δικαιολογείται λόγω της ύπαρξης της νόσου. Ανάμεσα στα φυσιολογικά και τα διαβητικά ζώα δεν εντοπίστηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Επομένως, η χορήγηση κελυφωτού φιστικιού φαίνεται ότι δεν επηρέασε το σωματικό βάρος των ζώων.

Πίνακας 5. Σωματικό βάρος των ζώων ανά εβδομάδα διατροφικής παρέμβασης

	Σωματικό βάρος (Kg)			
	1 ^η εβδομάδα	2 ^η εβδομάδα	3 ^η εβδομάδα	4 ^η εβδομάδα
Normal control	420,8 ± 10,8	423,0 ± 10,6	422,4 ± 9,3	419,6 ± 9,1
Normal + pistachios	412,0 ± 10,3	409,2 ± 8,5	410,3 ± 7,7	409,5 ± 8,7
Diabetic control	349,4 ± 11,7	342,1 ± 11,4	338,6 ± 12,0	338,4 ± 19,4
Diabetic + pistachios	403,6 ± 16,0	386,3 ± 16,9	374,7 ± 18,7	355,3 ± 22,4

Οι τιμές εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα (mean ± standard error of the mean).

Γλυκόζη αίματος των ζώων

Στον Πίνακα 6 φαίνεται ο μέσος όρος της γλυκόζης αίματος των ζώων σε κάθε ομάδα, που μετρούταν μία φορά την εβδομάδα καθ' όλη τη διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης. Τα φυσιολογικά ζώα είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη ($P < 0,05$) τιμή γλυκόζης αίματος, σε σχέση με αυτή των διαβητικών. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν αναμενόμενο, αφού η υπεργλυκαιμία αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό του διαβήτη.

Πίνακας 6. Γλυκόζη αίματος των ζώων ανά εβδομάδα διατροφικής παρέμβασης

	Γλυκόζη αίματος (mg/dL)			
	1 ^η εβδομάδα	2 ^η εβδομάδα	3 ^η εβδομάδα	4 ^η εβδομάδα
Normal control	97,40±4,49	115,60±2,99	106,80±3,09	109,00±3,70
Normal + pistachios	97,67±2,82	115,00±3,16	111,50±2,97	112,00±2,91
Diabetic control	357,00±55,45*	289,43±70,66*	357,00±63,47*	313,86±82,68*
Diabetic + pistachios	340,29±54,56*	379,71±59,87*	372,57±58,75*	391,86±62,99*

Οι τιμές εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα (mean ± standard error of the mean).

* $P < 0,05$, συγκρινόμενο με τις ομάδες normal control και normal + pistachios.

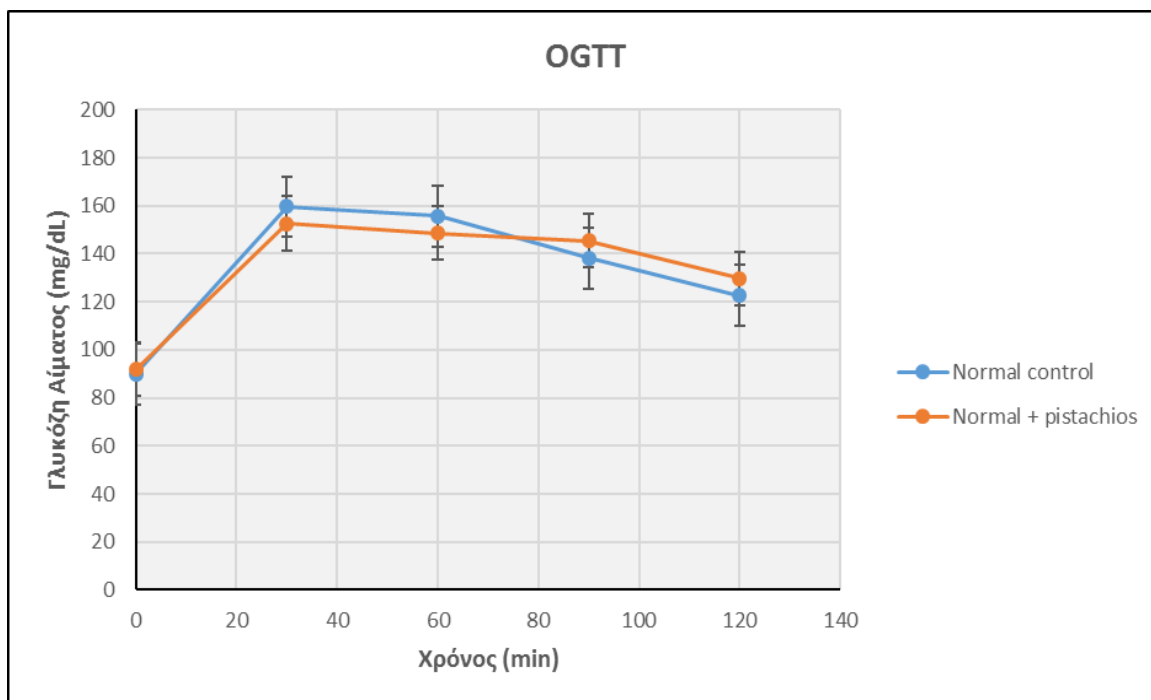
Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη

Στο Διάγραμμα 1, όπου αναπαρίστανται οι μέσοι όροι των τιμών γλυκόζης αίματος κατά τις χρονικές στιγμές 0, 30, 60, 90 και 120 λεπτά, δεν παρατηρείται καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες των φυσιολογικών ζώων. Στα πρώτα 30 λεπτά η τιμή της γλυκόζης αίματος αυξήθηκε και στη συνέχεια άρχισε να μειώνεται σταδιακά και στις δύο

ομάδες. Επομένως η χορήγηση κελυφωτού φιστικιού δεν είχε κάποια επίδραση στο OGTT, στα φυσιολογικά ζώα.

Για τα διαβητικά ζώα δεν παρατίθενται τα αποτελέσματα, καθώς κατά τη διάρκεια του OGTT οι τιμές της γλυκόζης αίματος και στις δύο ομάδες ξεπερνούσαν το ανώτατο όριο μέτρησης του σακχαρομέτρου, οπότε δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα.

Διάγραμμα 1. Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) για τις δύο ομάδες των φυσιολογικών ζώων



Οι τιμές εκφράζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπικό σφάλμα (mean $\pm$ standard error of the mean).

Βιοχημικές παράμετροι

Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 7) φαίνονται τα αποτελέσματα των αναλύσεων των βιοχημικών παραμέτρων που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα της κάθε ομάδας στην αρχή και το τέλος της διατροφικής παρέμβασης.

Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις βιοχημικές παραμέτρους ανάμεσα στις 4 ομάδες, παρά μόνο στη γλυκόζη πλάσματος η οποία διαφέρει στατιστικά σημαντικά ($P < 0,05$) ανάμεσα στα φυσιολογικά και τα διαβητικά ζώα. Τα διαβητικά ζώα έχουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη τιμή γλυκόζης πλάσματος και στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης. Όσον αφορά τη χορήγηση φιστικιού, φαίνεται πως δεν επηρέασε τις τιμές των βιοχημικών

παραμέτρων αφού δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην αρχή και το τέλος της διατροφικής παρέμβασης για τις ομάδες που έλαβαν το φιστίκι.

Πίνακας 7. Βιοχημικές παράμετροι των ζώων στην αρχή και το τέλος της διατροφικής παρέμβασης σε κάθε ομάδα

	Γλυκόζη πλάσματος (mg/dL)		Τριγλυκερίδια (mg/dL)		Ολική χοληστερόλη (mg/dL)		HDL χοληστερόλη (mg/dL)		non- HDL χοληστερόλη (mg/dL)	
	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος
Normal control	126,40 ± 6,13	109,00 ± 1,30	120,40 ± 6,17	122,00 ± 7,84	94,20 ± 1,91	105,80 ± 2,60	71,40 ± 1,89	82,60 ± 2,87	22,80 ± 1,16	23,20 ± 2,48
Normal + pistachios	123,67 ± 8,49	112,83 ± 4,17	109,67 ± 14,72	118,67 ± 9,34	93,50 ± 1,88	89,50 ± 2,26	69,83 ± 4,28	74,00 ± 1,57	23,67 ± 3,18	15,50 ± 1,09
Diabetic control	317,43 ± 48,00*	390,00 ± 51,7*	290,14 ± 94,20	143,67 ± 28,21	98,29 ± 5,14	115,43 ± 6,94	68,57 ± 3,37	83,86 ± 4,26	29,71 ± 7,53	31,57 ± 6,45
Diabetic + pistachios	369,43 ± 47,30*	445,43 ± 76,9*	192,57 ± 44,28	133,33 ± 34,32	91,57 ± 1,63	97,71 ± 16,49	73,43 ± 3,69	84,67 ± 4,13	18,14 ± 3,48	27,33 ± 4,90

Οι τιμές των μεταβλητών εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα (mean ± standard error of the mean).

* $P < 0,05$, συγκρινόμενο με τις ομάδες normal control και normal + pistachios.

Πίνακας 7. Βιοχημικές παράμετροι των ζώων στην αρχή και το τέλος της διατροφικής παρέμβασης σε κάθε ομάδα (συνέχεια)

	AST (U/L)		ALT (U/L)		γ-GT (U/L)	
	<i>Αρχή</i>	<i>Τέλος</i>	<i>Αρχή</i>	<i>Τέλος</i>	<i>Αρχή</i>	<i>Τέλος</i>
Normal control	116,00 ± 25,19	76,80 ± 5,07	70,00 ± 11,90	59,40 ± 5,85	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
Normal + pistachios	89,17 ± 2,90	86,17 ± 6,69	61,17 ± 4,78	59,67 ± 6,98	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
Diabetic control	138,57 ± 15,78	197,5 ± 102,21	86,00 ± 18,45	127,00 ± 40,41	1,14 ± 0,14	3,29 ± 1,08
Diabetic + pistachios	129,00 ± 16,78	192,40 ± 30,97	92,17 ± 12,48	116,50 ± 11,82	1,71 ± 0,47	1,00 ± 0,00

Οι τιμές των μεταβλητών εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα (mean ± standard error of the mean).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής ευεργετικής επίδρασης της χορήγησης κελυφωτού φιστικιού (*Pistacia vera*, PV) σε βιοχημικές παραμέτρους φυσιολογικών και διαβητικών αρουραίων τύπου Wistar.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών και έχει ως κύριο χαρακτηριστικό τη χρόνια υπεργλυκαιμία [1,2]. Η νόσος αυτή, η οποία έχει μια αυξητική τάση, πλήττει το 5-10% του παγκόσμιου πληθυσμού [142]. Βασικές αρχές για τη διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη αποτελούν οι υγιεινές διατροφικές συνήθειες, ο έλεγχος του σωματικού βάρους και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας [4].

Στα πλαίσια των υγιεινών διατροφικών συνηθειών, περιλαμβάνονται οι ξηροί καρποί οι οποίοι περιέχουν μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, συστατικά που φαίνεται να βελτιώνουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων και την ευαισθησία στην ινσουλίνη καθώς και να μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [143,159,160]. Επιπλέον, διάφορα συστατικά που περιέχονται όπως βιταμίνες, μέταλλα, αντιοξειδωτικά, φυτικές πρωτεΐνες ή αλληλεπιδράσεις αυτών, ενδεχομένως να παίζουν σημαντικό ρόλο στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη [142]. Επιπρόσθετο όφελος αποτελούν η μικρή περιεκτικότητά τους σε υδατάνθρακες και ο χαμηλός γλυκαιμικός τους δείκτης, τα οποία συμβάλλουν σε μικρό βαθμό στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου [161].

Έχει παρατηρηθεί επίσης μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συχνής κατανάλωσης των ξηρών καρπών και των φλεγμονωδών κυτταροκινών που κυκλοφορούν στο αίμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μειώνεται ο κίνδυνος φλεγμονής και κατ' επέκταση ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη [162,140].

Τέλος, οι ξηροί καρποί έχουν υψηλή περιεκτικότητα πρωτεϊνών και συγκεκριμένα του αμινοξέος L- αργινίνης, φυλλικού οξέος, φυτικών ινών και φυτοστερολών, συστατικά που έχουν πολλά οφέλη για την υγεία [135]. Επίσης, η μεγάλη περιεκτικότητά τους σε μέταλλα (ασβέστιο, μαγνήσιο και κάλιο) σχετίζεται με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [163].

Όσον αφορά στις επιδράσεις των ξηρών καρπών στον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, ο Jiang και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι οι γυναίκες που κατανάλωναν ξηρούς καρπούς 5 ή περισσότερες φορές την εβδομάδα είχαν 27% μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν διαβήτη τύπου 2, ανεξάρτητα από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση της νόσου, όπως είναι η ηλικία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη και οι διαιτητικές συνήθειες [142].

Επιπλέον, σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Josse και των συνεργατών του σημειώθηκε μείωση στην απορρόφηση των υδατανθράκων και στη μεταγευματική γλυκόζη αίματος μετά από κατανάλωση αμυγδάλων και ταυτόχρονη κατανάλωση τροφίμων πλούσια σε υδατάνθρακες. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 9 υγιείς εθελοντές, οι οποίοι κατανάλωναν καθημερινά γεύμα που περιείχε 50g υδατάνθρακες προερχόμενοι από λευκό ψωμί, το οποίο καταναλωνόταν είτε μόνο είτε σε συνδυασμό με 30, 60 ή 90 g αμύγδαλα. Τα γεύματα λήφθηκαν με τυχαία σειρά από τους συμμετέχοντες. Όσο αυξανόταν η ποσότητα προσθήκης αμυγδάλων, ο γλυκαιμικός δείκτης του γεύματος παρουσίαζε μια προοδευτική μείωση [161].

Μια πρόσφατη συγκεντρωτική ανάλυση 25 μελετών για διάφορα είδη ξηρών καρπών έδειξε ότι μια μέση ημερήσια κατανάλωση 67 g ξηρών καρπών, μείωσε την ολική χοληστερόλη και την LDL- χοληστερόλη κατά 11 mg/dL και 10 mg/dL αντίστοιχα [146]. Επίσης, μία άλλη μετα-ανάλυση 13 κλινικών δοκιμών ανέδειξε ότι οι δίαιτες με συμπληρωματική χορήγηση καρυδιών, συσχετίστηκαν με μειωμένη LDL- χοληστερόλη κατά 13,7% [164].

Η μελέτη PREDIMED, η οποία είναι μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, έδειξε ότι δίαιτες μεσογειακού τύπου που περιείχαν 30 g ξηρών καρπών/ημέρα (αμύγδαλα, φουντούκια και καρύδια) μείωσαν σημαντικά τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) [165], τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου [166] και τη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη [167] σε σύγκριση με μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Πιο πρόσφατα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν μείωση του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες στην ομάδα παρέμβασης με ξηρούς καρπούς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [48].

Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Richmond et al, όπου συμμετείχαν 22 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διαβήτη τύπου 2, έδειξε ότι η δίαιτα που περιείχε 30g

αμύγδαλα μείωσε τη HbA1c, τη γλυκόζη αίματος και την ινσουλίνη, σε σύγκριση με τη δίαιτα που περιελάμβανε 30g ηλιόσπορους [168].

Ανάμεσα στους ξηρούς καρπούς, τα κελυφωτά φιστίκια έχουν ξεχωρίσει για τις ιδιότητές τους και τα οφέλη που παρέχουν στον άνθρωπο. Έχουν ενσωματωθεί στην ανθρώπινη διατροφή από τους προϊστορικούς χρόνους για τις θρεπτικές ιδιότητές τους και για τις πιθανές ευεργετικές τους επιδράσεις σε διάφορα νοσήματα [104]. Το κελυφωτό φιστίκι έχει μελετηθεί αρκετά διότι είναι ένα ενεργειακά πυκνό τρόφιμο με υψηλή περιεκτικότητα σε ακόρεστα λιπαρά οξέα, πολυφαινόλες, φυτικές στερόλες και διαιτητικές ίνες [169]. Επιπλέον, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία έχουν αποδειχτεί οι αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές και κυτταροπροστατευτικές ιδιότητές του.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες στις οποίες τα άτομα που κατανάλωναν κελυφωτά φιστίκια σε καθημερινή βάση παρουσίασαν βελτίωση στο λιπιδαιμικό τους προφίλ. Σε μια διατροφική παρέμβαση που πραγματοποίησαν οι Sari και οι συνεργάτες του και η οποία διήρκεσε 8 εβδομάδες, αναδείχτηκε μια σημαντική μείωση στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Αρχικά, για 4 εβδομάδες 32 υγιείς εθελοντές κατανάλωναν μια δίαιτα μεσογειακού τύπου. Για τις επόμενες 4 εβδομάδες, συνέχισαν να καταναλώνουν αυτή τη δίαιτα, στην οποία όμως είχαν αντικατασταθεί τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα με φιστίκια, τα οποία αποτελούσαν περίπου το 20% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης. Η βελτίωση παρατηρήθηκε όταν οι συμμετέχοντες κατανάλωναν τη δίαιτα με τα φιστίκια και συγκεκριμένα τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν κατά $21,2 \pm 9,9\%$ και $13,8 \pm 33,8\%$ αντίστοιχα [170].

Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, 28 εθελοντές κατανάλωναν 3 ισοθερμιδικές δίαιτες ξεχωριστά για 4 εβδομάδες την κάθε μία. Η δίαιτα που περιείχε 2 μερίδες φιστικιών/ημέρα φάνηκε να μειώνει την ολική χοληστερόλη κατά 8%, την LDL-χοληστερόλη κατά 11,6% και τη non-HDL χοληστερόλη κατά 11%, συγκρινόμενη με τη δίαιτα ελέγχου που δεν περιείχε καθόλου φιστίκια. Ευεργετικά αποτελέσματα στα επίπεδα των λιπιδίων παρουσίασε και η δίαιτα που περιελάμβανε 1 μερίδα φιστικιών/ημέρα, η οποία μπορεί να ενσωματωθεί πιο εύκολα σε ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο [171].

Επιπρόσθετα, σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Kocyigit et al, έλαβαν μέρος 44 εθελοντές, οι οποίοι είχαν φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα. Τα άτομα διαχωρίστηκαν

τυχαία σε 2 ομάδες, όπου στη μία λάμβαναν κελυφωτά φιστίκια που κάλυπταν το 20% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης. Η παρέμβαση διήρκησε 3 εβδομάδες. Στην ομάδα παρέμβασης παρουσιάστηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [172].

Σύμφωνα με δεδομένα διαφόρων ερευνών, τα κελυφωτά φιστίκια φαίνεται να έχουν αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, γεγονός που βελτιώνει την καρδιαγγειακή υγεία [122]. Η μελέτη των Sari et al που προαναφέρθηκε αναδεικνύει αυτή την ευεργετική επίδραση των κελυφωτών φιστικιών. Συγκεκριμένα, μετά την παρέμβαση με κελυφωτά φιστίκια που κάλυπταν το 20% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς άντρες παρατηρήθηκε βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και ορισμένων δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικής κατάστασης [170]. Επιπλέον, οι Kocyigit et al έδειξαν ότι η ίδια ποσότητα κελυφωτών φιστικιών αύξησε την αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος [172]. Τέλος, μία άλλη μελέτη έδειξε ότι οι δίαιτες που περιείχαν κελυφωτά φιστίκια αύξησαν σημαντικά τα επίπεδα λουτεΐνης στο πλάσμα και μείωσαν τις συγκεντρώσεις LDL-χοληστερόλης συγκριτικά με τις δίαιτες που δεν περιείχαν φιστίκια [173].

Δεδομένα επιδημιολογικών μελετών και κλινικών δοκιμών αναφέρουν ότι η συχνότητα κατανάλωσης ξηρών καρπών συσχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα των ξηρών καρπών σε ακόρεστα λιπαρά οξέα, φυτικές ίνες, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ουσίες [135,174-176]. Μεταξύ των ξηρών καρπών, τα κελυφωτά φιστίκια λόγω του χαμηλού γλυκαιμικού τους δείκτη μπορούν να μειώσουν τη μεταγευματική γλυκόζη αίματος και την ινσουλιναίμια και ως εκ τούτων τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Η επίδραση αυτή των κελυφωτών φιστικιών διαπιστώθηκε στη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Kendall et al, όπου σε 20 ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά όταν ταυτόχρονα με το λευκό ψωμί καταναλώθηκαν και φιστίκια σε σύγκριση με την περίπτωση που το λευκό ψωμί καταναλωνόταν μόνο του [177].

Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση των φιστικιών στη συγκέντρωση της γλυκόζης. Στην κλινική δοκιμή των Sari et al, τα αποτελέσματα ανέδειξαν σημαντική μείωση της συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά $8,8 \pm 8,5\%$ για την ομάδα που κατανάλωνε τα κελυφωτά φιστίκια [170]. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και με τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής των Hernandez- Alonso et al, όπου

συμμετείχαν 54 εθελοντές και περιελάμβανε 2 ισοθερμιδικές δίαιτες, εκ των οποίων η μία περιείχε 57g κελυφωτού φιστικιού. Οι συμμετέχοντες λάμβαναν και τις 2 δίαιτες, την κάθε μία ξεχωριστά για 4 μήνες. Η γλυκόζη αίματος νηστείας και η ινσουλίνη μειώθηκαν σημαντικά με τη δίαιτα που περιείχε το κελυφωτό φιστίκι συγκρινόμενη με τη δίαιτα ελέγχου [178]. Μόνο μια μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο χωρίς διαβήτη τύπου 2, δεν έδειξε κάποια σημαντική επίδραση της χορήγησης κελυφωτού φιστικιού στη συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος νηστείας [179].

Επίσης, σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, συμμετείχαν 48 διαβητικοί ασθενείς οι οποίοι διαχωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η μία ομάδα λάμβανε 25g κελυφωτών φιστικιών (ομάδα παρέμβασης) 2 φορές/ημέρα για 12 εβδομάδες και η άλλη ομάδα λάμβανε ένα γεύμα χωρίς τους ξηρούς καρπούς (ομάδα ελέγχου). Στο τέλος, στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε μείωση στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας και τη HbA1c, ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν σημειώθηκε καμία σημαντική διαφορά [103].

Όλες αυτές οι μελέτες που προαναφέρθηκαν για την επίδραση της χορήγησης των ξηρών καρπών, συμπεριλαμβανομένου του κελυφωτού φιστικιού, σε βιοχημικές παραμέτρους έχουν λάβει χώρα μόνο στον άνθρωπο. Δεν υπάρχουν σχετικές μελέτες σε ζωικά πρότυπα, οι οποίες δίνουν τη δυνατότητα να διερευνηθούν πιθανές ευεργετικές επιδράσεις των κελυφωτών φιστικιών σε άλλες παραμέτρους που σχετίζονται με το σακχαρώδη διαβήτη και οι οποίες είναι δύσκολο ή αδύνατο να αξιολογηθούν στον άνθρωπο.

Στην τρέχουσα έρευνα, η οποία αποτελεί μέρος ενός ευρύτερου πρωτοκόλλου και διεξάγεται σε ζωικά μοντέλα, μελετήθηκαν 25 αρουραίοι από τους οποίους οι 14 έγιναν διαβητικοί μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση STZ (40 mg/ Kg bw) σε συνδυασμό με κατανάλωση διαλύματος φρουκτόζης 10%. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η διατροφική παρέμβαση με ισοθερμιδικές δίαιτες που περιελάμβαναν κελυφωτό φιστίκι (στις ομάδες παρέμβασης) και αραβοσιτέλαιο (στις ομάδες control) δε φάνηκε να επηρεάζει τις διατροφικές συνήθειες των ζώων, το σωματικό τους βάρος, καθώς και τις βιοχημικές παραμέτρους. Πιο συγκεκριμένα, η διατροφική παρέμβαση δεν επηρέασε αρνητικά το λιπιδαιμικό προφίλ των ζώων. Αναλυτικότερα, οι τιμές των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης, της HDL- χοληστερόλης, της non HDL- χοληστερόλης καθώς και των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT, γ-GT) δεν είχαν καμία σημαντική διαφορά στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης για όλες τις ομάδες. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν, οι οποίες ήταν και αναμενόμενες, στις τιμές γλυκόζης αίματος και πλάσματος

ανάμεσα στα διαβητικά και τα φυσιολογικά ζώα, όπου τα διαβητικά είχαν πολύ πιο αυξημένα επίπεδα λόγω της νόσου.

Όσον αφορά τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους, υπάρχουν κάποιες που δεν έδειξαν καμία επίδραση της κατανάλωσης ξηρών καρπών στο σακχαρώδη διαβήτη ή στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Μια μετα-ανάλυση ανέδειξε ότι η κατανάλωση ξηρών καρπών έχει αρνητική συσχέτιση με τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (Incidence of Coronary Heart Disease- IHD), την καρδιαγγειακή νόσο (Cardiovascular Disease- CVD), το εγκεφαλικό επεισόδιο στις γυναίκες και τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες αλλά όχι με το διαβήτη [136]. Μια άλλη μετα-ανάλυση που εξέτασε τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 σε άτομα που κατανάλωναν ξηρούς καρπούς (<1 μερίδα/εβδομάδα, 1-4 μερίδες/εβδομάδα και ≥ 5 μερίδες/εβδομάδα) δεν παρουσίασε καμία σημαντική διαφορά με τα άτομα που δεν κατανάλωναν ποτέ ή σχεδόν ποτέ. Από την άλλη μεριά, στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε ότι η κατανάλωση ξηρών καρπών σε >2 μερίδες/εβδομάδα αποτέλεσε προληπτικό μέτρο για την υπέρταση [180].

Επίσης, στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Sauder et al, η οποία διήρκεσε 4 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκαν ευεργετικά αποτελέσματα από τη χορήγηση κελυφωτού φιστικιού. Στη μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 30 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, εκ των οποίων η μία λάμβανε κελυφωτά φιστίκια σε ποσοστό 20% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης. Από τα αποτελέσματα δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα γλυκόζης, την ινσουλίνη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια του OGTT στο τέλος της παρέμβασης [145].

Επιπλέον, σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Sheridan et al, όπου συμμετείχαν 15 εθελοντές με μέτρια υπερχοληστερολαιμία, χορηγήθηκαν για 4 εβδομάδες κελυφωτά φιστίκια που κάλυπταν το 15% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης. Τα αποτελέσματα δεν παρουσίασαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL- χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στο τέλος της παρέμβασης [181].

Μελλοντικές αναλύσεις

Πέρα από την αξιολόγηση των βιοχημικών παραμέτρων που πραγματοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, αναμένεται να πραγματοποιηθούν και άλλες αναλύσεις από το αίμα και τους ιστούς που

συλλέχθηκαν κατά την ευθανασία των ζώων (όπως ήπαρ, πάγκρεας, τμήματα εντέρου και εντερικό περιεχόμενο), έτσι ώστε να διερευνηθούν πιθανές ευεργετικές επιδράσεις των κελυφωτών φιστικιών σε άλλες παραμέτρους που σχετίζονται με το σακχαρώδη διαβήτη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2011. **34 Suppl 1**: p. S62-9.
2. Alberti, K.G. and Zimmet, P.Z., *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med, 1998. **15**(7): p. 539-53.
3. ΕΔΕ. *Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς*. 2013; Available from: <http://www.ede.gr/>.
4. ADA, *STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES*. Diabetes Care, 2017;40.
5. WHO, *Diabetes - Fact sheet N°312*. 2015.
6. IDF, *IDF DIABETES ATLAS*. 2015.
7. FoENi, D., *Diabetes The Policy Puzzle: Towards Benchmarking in the EU 25, International Diabetes Federation European Region*.
8. Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Chrysosxoou, C. and Stefanadis, C., *The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study*. Diabet Med, 2005. **22**(11): p. 1581-8.
9. Gikas, A., Sotiropoulos, A., Panagiotakos, D., Peppas, T., Skliros, E. and Pappas, S., *Prevalence, and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of adult urban population in Greece: MEDICAL Exit Poll Research in Salamis (MEDICAL EXPRESS 2002)*. BMC Public Health, February 2004.
10. Mahan, L.K. and Escott-Stump, S., *Krause's food & nutrition therapy*. 12th ed2008, United States: St. Louis, Mo. : Elsevier Saunders, c2008. 1352 p.
11. Kahn, S.E., *Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(9): p. 4047-58.
12. Pratley, R.E. and Weyer, C., *The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus*. Diabetologia, 2001. **44**(8): p. 929-45.
13. Gerich, J.E., *The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity*. Endocr Rev, 1998. **19**(4): p. 491-503.
14. Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D. and Jameson, L., *ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ*. 17th ed2010.
15. Ράπτης, Σ.Α., *Σακχαρώδης Διαβήτης. Εσωτερική Παθολογία*1998, Αθήνα: Γρηγ. Παρισιάνος.

16. Yki-Jarvinen, H., *Insulin resistance in type 2 diabetes*. Textbook of Diabetes, 2003: p. 22:1-19.
17. Bi, Y., Wang, T., Xu, M., Xu, Y., Li, M., Lu, J., Zhu, X. and Ning, G., *Advanced research on risk factors of type 2 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev, 2012. **28 Suppl 2**: p. 32-9.
18. Palermo, A., Maggi, D., Maurizi, A.R., Pozzilli, P. and Buzzetti, R., *Prevention of type 2 diabetes mellitus: is it feasible?* Diabetes Metab Res Rev, 2014. **30 Suppl 1**: p. 4-12.
19. Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D., Boutin, P., et al., *A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes*. Nature, 2007. **445**(7130): p. 881-5.
20. Saxena, R., Voight, B.F., Lyssenko, V., Burt, N.P., de Bakker, P.I., Chen, H., et al., *Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels*. Science, 2007. **316**(5829): p. 1331-6.
21. Kong, A., Steinthorsdottir, V., Masson, G., Thorleifsson, G., Sulem, P., Besenbacher, P., et al., *Parental origin of sequence variants associated with complex diseases*. Nature, 2009. **462**(7275): p. 868-74.
22. Dupuis, J., Langenberg, C., Prokopenko, I., Saxena, R., Soranzo, N., Jackson, A.U., et al., *New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk*. Nat Genet, 2010. **42**(2): p. 105-16.
23. Chan, J.C., Malik, V., Jia, W., Kadowaki, T., Yajnik, C.S., Yoon, K.H. and Hu, F.B., *Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology*. JAMA, 2009. **301**(20): p. 2129-40.
24. Ley, S.H., Hamdy, O., Mohan, V. and Hu, F.B., *Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies*. Lancet, 2014. **383**(9933): p. 1999-2007.
25. Martin-Pelaez, S., Covas, M.I., Fitó, M., Kušar, A. and Pravst, I., *Health effects of olive oil polyphenols: recent advances and possibilities for the use of health claims*. Mol Nutr Food Res, 2013. **57**(5): p. 760-71.
26. Sacks, F.M., Svetkey, L.P., Vollmer, W.M., Appel, L.J., Bray, G.A., Harsha, D. et al., *Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group*. N Engl J Med, 2001. **344**(1): p. 3-10.

27. Evert, A.B., Boucher, J.L., Cypress, M., Dunbar, S.A., Franz, M.J., Mayer-Davis, A.J., et al., *Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes*. Diabetes Care, 2014. **37 Suppl 1**: p. S120-43.
28. Mann, J.I., De Leeuw, I., Hermansen, K., Karamanos, B., Karlström, B., Katsilambros, N., et al., *Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2004. **14**(6): p. 373-94.
29. Dyson, P.A., Kelly, T., Deakin, T., Duncan, A., Frost, G., Harrison, Z., et al., *Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes*. Diabet Med, 2011. **28**(11): p. 1282-8.
30. Dworatzek, P.D., Arcudi, K., Gougeon, R., Husein, N., Sievenpiper, J.L. and Williams, S.L., *Nutrition therapy*. Can J Diabetes, 2013. **37 Suppl 1**: p. S45-55.
31. Pi-Sunyer, X., Blackburn, G., Brancati, F.L., Bray, G.A., Bright, R., Clark, J.M., et al., *Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial*. Diabetes Care, 2007. **30**(6): p. 1374-83.
32. Wing, R.R., Bolin, P., Brancati, F.L., Bray, G.A., Clark, J.M., Coday, M., et al., *Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2013. **369**(2): p. 145-54.
33. Faulconbridge, L.F., Wadden, T.A., Rubin, R.R., Wing, R.R., Walkup, M.P., Fabricatore, A.N., et al., *One-year changes in symptoms of depression and weight in overweight/obese individuals with type 2 diabetes in the Look AHEAD study*. Obesity (Silver Spring), 2012. **20**(4): p. 783-93.
34. Foster, G.D., Borradaile, K.E., Sanders, M.H., Millman, R., Zammit, G., Newman, A.B., et al., *A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study*. Arch Intern Med, 2009. **169**(17): p. 1619-26.
35. Phelan, S., Kanaya, A.M., Subak, L.L., Hogan, P.E., Espeland, M.A., Wing, R.R., et al., *Weight loss prevents urinary incontinence in women with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial*. J Urol, 2012. **187**(3): p. 939-44.
36. Williamson, D.A., Rejeski, J., Lang, W., Van Dorsten, B., Fabricatore, A.N. and Toledo, K., *Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes*. Arch Intern Med, 2009. **169**(2): p. 163-71.
37. *Standards of medical care in diabetes--2014*. Diabetes Care, 2014. **37 Suppl 1**: p. S14-80.

38. Gloy, V.L., Briel, M., Bhatt, D.L., Kashyap, S.R., Schauer, P.R., Mingrone, G., et al., *Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ, 2013. **347**: p. f5934.
39. Sjostrom, L., Peltonen, M., Jacobson, P., Sjöström, C.D., Karason, K., Wedel, H., et al., *Bariatric surgery and long-term cardiovascular events*. JAMA, 2012. **307**(1): p. 56-65.
40. Stanhope, K.L., Schwarz, J.M., Keim, N.L., Griffen, S.C., Bremer, A.A., Graham, J.L., et al., *Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans*. J Clin Invest, 2009. **119**(5): p. 1322-34.
41. Gardner, C., Wylie-Rosett, J., Gidding, S.S., Steffen, L.M., Johnson, R.K., Reader, D., et al., *Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association*. Circulation, 2012. **126**(4): p. 509-19.
42. CSC, R.I.G.H., Flyvbjerg, A. and Goldstein, B.J., *TEXTBOOK OF DIABETES*. 2010 ed.
43. Jenkins, D.J., Wolever, T.M., Taylor, R.H., Barker, H., Fielden, H., Baldwin, J.M., et al., *Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange*. Am J Clin Nutr, 1981. **34**(3): p. 362-6.
44. Atkinson, F.S., Foster-Powell, K. and Brand-Miller, J.C., *International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008*. Diabetes Care, 2008. **31**(12): p. 2281-3.
45. Venn, B.J. and Green, T.J., *Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet-disease relationships*. Eur J Clin Nutr, 2007. **61 Suppl 1**: p. S122-31.
46. Saul, N. and Maryniuk, M.D., *Using the glycemic index in diabetes management*. Am J Nurs, 2010. **110**(7): p. 68-9.
47. Chiu, C.J., Liu, S., Willett, W.C., Wolever, T.M., Brand-Miller, J.C., Barclay, A.W. and Taylor, A., *Informing food choices and health outcomes by use of the dietary glycemic index*. Nutr Rev, 2011. **69**(4): p. 231-42.
48. Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.I., Corella, D., Arós, F., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet*. N Engl J Med, 2013. **368**(14): p. 1279-90.
49. Hu, F.B., Cho, E., Rexrode, K.M., Albert, C.M. and Manson, J.E., *Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women*. Circulation, 2003. **107**(14): p. 1852-7.

50. Rizos, E.C., Ntzani, E.E., Bika, E., Kostapanos, M.S. and Elisaf, M.S., *Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2012. **308**(10): p. 1024-33.
51. Bosch, J., Gerstein, H.C., Dagenais, G.R., Díaz, R., Dyal, L., Jung, H., et al., *n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia*. N Engl J Med, 2012. **367**(4): p. 309-18.
52. Schwingshackl, L., Strasser, B. and Hoffmann, G., *Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis*. Ann Nutr Metab, 2011. **59**(2-4): p. 176-86.
53. in *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride* 1997: Washington (DC).
54. Champagne, C.M., *Magnesium in hypertension, cardiovascular disease, metabolic syndrome, and other conditions: a review*. Nutr Clin Pract, 2008. **23**(2): p. 142-51.
55. Vessby, B., Uusitupa, M., Hermansen, K., Riccardi, G., Rivellese, A.A., Tapsell, L.C., et al., *Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study*. Diabetologia, 2001. **44**(3): p. 312-9.
56. Parker, B., Noakes, M., Luscombe, N. and Clifton, P., *Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2002. **25**(3): p. 425-30.
57. Summers, L.K., Fielding, B.A., Bradshaw, H.A., Ilic, V., Beysen, C., Clark, M.L., et al., *Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity*. Diabetologia, 2002. **45**(3): p. 369-77.
58. Perez-Jimenez, F., López-Miranda, J., Pinillos, M.D., Gómez, P., Paz-Rojas, E., Montilla, P., et al., *A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons*. Diabetologia, 2001. **44**(11): p. 2038-43.
59. Koppes, L.L., Dekker, J.M., Hendriks, H.F., Bouter, L.M. and Heine, R.J., *Meta-analysis of the relationship between alcohol consumption and coronary heart disease and mortality in type 2 diabetic patients*. Diabetologia, 2006. **49**(4): p. 648-52.
60. Bantle, A.E., Thomas, W. and Bantle, J.P., *Metabolic effects of alcohol in the form of wine in persons with type 2 diabetes mellitus*. Metabolism, 2008. **57**(2): p. 241-5.
61. Ezzati, M. and Riboli, E., *Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases*. N Engl J Med, 2013. **369**(10): p. 954-64.
62. Kanazawa, K., *Bioavailability of non-nutrients for preventing lifestyle-related diseases*. Trends in Food Science & Technology, 2011. **22**(12): p. 655-659.

63. Morton, L.W., Abu-Amsha Caccetta, R., Puddey, I.B. and Croft, K.D., *Chemistry and biological effects of dietary phenolic compounds: relevance to cardiovascular disease*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2000. **27**(3): p. 152-9.
64. Kurosawa, T., Itoh, F., Nozaki, A., Nakano, Y., Katsuda, S., Osakabe, N., et al., *Suppressive effects of cacao liquor polyphenols (CLP) on LDL oxidation and the development of atherosclerosis in Kurosawa and Kusanagi-hypercholesterolemic rabbits*. Atherosclerosis, 2005. **179**(2): p. 237-46.
65. Bhattacharya, A., Sood, P. and Citovsky, V., *The roles of plant phenolics in defence and communication during Agrobacterium and Rhizobium infection*. Mol Plant Pathol, 2010. **11**(5): p. 705-19.
66. Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J.P., Tognolini, M., Borges, G. and Crozier, A., *Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases*. Antioxid Redox Signal, 2013. **18**(14): p. 1818-92.
67. D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C. and Masella, R., *Polyphenols, dietary sources and bioavailability*. Ann Ist Super Sanita, 2007. **43**(4): p. 348-61.
68. Das, L., Bhaumik, E., Raychaudhuri, U. and Chakraborty, R., *Role of nutraceuticals in human health*. J Food Sci Technol, 2012. **49**(2): p. 173-83.
69. Servili, M., Selvaggini, R., Esposto, S., Taticchi, A., Montedoro, G. and Morozzi, G., *Health and sensory properties of virgin olive oil hydrophilic phenols: agronomic and technological aspects of production that affect their occurrence in the oil*. J Chromatogr A, 2004. **1054**(1-2): p. 113-27.
70. Du, F. and Fung, Y.S., *Development of CE-dual opposite carbon-fiber micro-disk electrode detection for peak purity assessment of polyphenols in red wine*. Electrophoresis, 2010. **31**(13): p. 2192-9.
71. Ververidis, F., Trantas, E., Douglas, C., Vollmer, G., Kretzschmar, G. and Panopoulos, N., *Biotechnology of flavonoids and other phenylpropanoid-derived natural products. Part I: Chemical diversity, impacts on plant biology and human health*. Biotechnol J, 2007. **2**(10): p. 1214-34.
72. Graefe, E.U., Wittig, J., Mueller, S., Riethling, A.K., Uehleke, B., Drewelow, B., et al., *Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans*. J Clin Pharmacol, 2001. **41**(5): p. 492-9.

73. Anderson, J.W., Smith, B.M. and Washnock, C.S., *Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake*. Am J Clin Nutr, 1999. **70**(3 Suppl): p. 464S-474S.
74. Sang, S., Lapsley, K., Jeong, W.S., Lachance, P.A., Ho, C.T. and Rosen, R.T., *Antioxidative phenolic compounds isolated from almond skins (Prunus amygdalus Batsch)*. J Agric Food Chem, 2002. **50**(8): p. 2459-63.
75. Xie, L. and Bolling, B.W., *Characterisation of stilbenes in California almonds (Prunus dulcis) by UHPLC-MS*. Food Chem, 2014. **148**: p. 300-6.
76. Tokusoglu, O., Unal, M.K. and Yemis, F., *Determination of the phytoalexin resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) in peanuts and pistachios by high-performance liquid chromatographic diode array (HPLC-DAD) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)*. J Agric Food Chem, 2005. **53**(12): p. 5003-9.
77. Sicilia, T., Niemeyer H.B., Honig, D.M. and Metzler, M., *Identification and stereochemical characterization of lignans in flaxseed and pumpkin seeds*. J Agric Food Chem, 2003. **51**(5): p. 1181-8.
78. Aramendia, M.A., García, I.M., Lafont, F., Lizaso, J., Marinas, J.M. and Urbano, F.J., *Rapid determination of chlorogenic acid and related compounds in sunflower seeds by high-performance liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry*. Rapid Commun Mass Spectrom, 2000. **14**(12): p. 1019-22.
79. Boskou, D., *Olive Oil - Constituents, Quality, Health Properties and Bioconversions* 2012: InTech.
80. Srinivasan, V.S., *Bioavailability of nutrients: a practical approach to in vitro demonstration of the availability of nutrients in multivitamin-mineral combination products*. J Nutr, 2001. **131**(4 Suppl): p. 1349S-50S.
81. D'Archivio, M., Filesì, C., Vari, R., Scazzocchio, B., and Masella, R., *Bioavailability of the polyphenols: status and controversies*. Int J Mol Sci, 2010. **11**(4): p. 1321-42.
82. Velderrain-Rodriguez, G.R., Palafox-Carlos, H., Wall-Medrano, A., Ayala-Zavala, J.F., Chen, C.Y., Robles-Sánchez, M., et al., *Phenolic compounds: their journey after intake*. Food Funct, 2014. **5**(2): p. 189-97.
83. Duthie, G.G., Duthie, S.J. and Kyle, J.A. *Plant polyphenols in cancer and heart disease: implications as nutritional antioxidants*. Nutr Res Rev, 2000. **13**(1): p. 79-106.
84. Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A. and Rémésy, C., *Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(1 Suppl): p. 230S-242S.

85. Neves, A.R., Lucio, M., Lima, J.L. and Reis, S., *Resveratrol in medicinal chemistry: a critical review of its pharmacokinetics, drug-delivery, and membrane interactions*. Curr Med Chem, 2012. **19**(11): p. 1663-81.
86. Soares, S., Brandão, E., Mateus, N. and de Freitas, V., *Interaction between red wine procyanidins and salivary proteins: effect of stomach digestion on the resulting complexes*. RSC Advances, 2015(17).
87. Lafay, S., Morand, C., Manach, C., Besson, C. and Scalbert, A., *Absorption and metabolism of caffeic acid and chlorogenic acid in the small intestine of rats*. Br J Nutr, 2006. **96**(1): p. 39-46.
88. Friedman, M. and Jurgens, H.S., *Effect of pH on the stability of plant phenolic compounds*. J Agric Food Chem, 2000. **48**(6): p. 2101-10.
89. DeSesso, J.M. and Jacobson, C.F., *Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats*. Food Chem Toxicol, 2001. **39**(3): p. 209-28.
90. Bermúdez-Soto, M.J., Tomás-Barberán, F.A. and García-Conesa, M.T., *Stability of polyphenols in chokeberry (Aronia melanocarpa) subjected to in vitro gastric and pancreatic digestion*. Food Chemistry, 2007. **3**(102): p. 865-874.
91. Scholz, S. and Williamson, G., *Interactions affecting the bioavailability of dietary polyphenols in vivo*. Int J Vitam Nutr Res, 2007. **77**(3): p. 224-35.
92. Del Rio, D., Costa, L.G., Lean, M.E. and Crozier, A., *Polyphenols and health: what compounds are involved?* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2010. **20**(1): p. 1-6.
93. Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C. and Jiménez, L., *Polyphenols: food sources and bioavailability*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(5): p. 727-47.
94. Graf, B.A., Milbury, P.E. and Blumberg, J.B., *Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence*. J Med Food, 2005. **8**(3): p. 281-90.
95. Arts, I.C. and Hollman, P.C., *Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(1 Suppl): p. 317S-325S.
96. Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H. and Poutanen, K., *Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism*. Int J Mol Sci, 2010. **11**(4): p. 1365-402.
97. Fu, Z., Zhen, W., Yuskavage, J. and Liu, D., *Epigallocatechin gallate delays the onset of type 1 diabetes in spontaneous non-obese diabetic mice*. Br J Nutr, 2011. **105**(8): p. 1218-25.

98. Zhang, Y. and Liu, D. , *Flavonol kaempferol improves chronic hyperglycemia-impaired pancreatic beta-cell viability and insulin secretory function*. Eur J Pharmacol, 2011. **670**(1): p. 325-32.
99. Zhu, W., Jia, Q., Wang, Y., Zhang, Y. and Xia, M., *The anthocyanin cyanidin-3-O-beta-glucoside, a flavonoid, increases hepatic glutathione synthesis and protects hepatocytes against reactive oxygen species during hyperglycemia: Involvement of a cAMP-PKA-dependent signaling pathway*. Free Radic Biol Med, 2012. **52**(2): p. 314-27.
100. Crozier, A., Jaganath, I.B., and Clifford, M.N., *Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health*. Nat Prod Rep, 2009. **26**(8): p. 1001-43.
101. Kim, Y., Keogh, J.B. and Clifton, P.M., *Polyphenols and Glycemic Control*. Nutrients, 2016. **8**(1).
102. Al-Saghir, M. and Porter, D., *Taxonomic Revision of the Genus Pistacia L. (Anacardiaceae)*. American Journal of Plant Sciences, 2012: p. (3):12-32.
103. Parham, M., Heidari, S., Khorramirad, A., Hozoori, M., Hosseinzadeh, F., Bakhtyari, L. and Vafaeimanesh, J., *Effects of pistachio nut supplementation on blood glucose in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial*. Rev Diabet Stud, 2014. **11**(2): p. 190-6.
104. Salas-Salvado, J., Casas-Agustench, P., and Salas-Huetos, A., *Cultural and historical aspects of Mediterranean nuts with emphasis on their attributed healthy and nutritional properties*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011. **21 Suppl 1**: p. S1-6.
105. Dreher, M.L., *Pistachio nuts: composition and potential health benefits*. Nutr Rev, 2012. **70**(4): p. 234-40.
106. Reference, U.N.N.D.f.S., *Agricultural Research Service*
107. Wolfe, B.M. and Giovannetti, P.M., *Short-term effects of substituting protein for carbohydrate in the diets of moderately hypercholesterolemic human subjects*. Metabolism, 1991. **40**(4): p. 338-43.
108. Bernstein, A.M., Sun, Q., Hu, F.B., Stampfer, M.J., Manson, J.E. and Willett, W.C., *Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women*. Circulation, 2010. **122**(9): p. 876-83.
109. Mustad, V.A., Etherton, T.D., Cooper, A.D., Mastro, A.M., Pearson, T.A., Jonnalagadda SS and Kris-Etherton PM, *Reducing saturated fat intake is associated with increased levels of LDL receptors on mononuclear cells in healthy men and women*. J Lipid Res, 1997. **38**(3): p. 459-68.

110. Berglund, L., Lefevre, M., Ginsberg, H.N., Kris-Etherton, P.M., Elmer, P.J., Stewart, P.W., et al., *Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial states*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(6): p. 1611-20.
111. Americans, D.G.A.C.o.t.D.G.f., *Section 3: Fatty Acids and Cholesterol*. Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guide-lines for Americans, 2010. **Part D**: p. 41-44.
112. Alper, C.M. and Mattes, R.D., *Effects of chronic peanut consumption on energy balance and hedonics*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26**(8): p. 1129-37.
113. Takeuchi, H., Matsuo, T., Tokuyama, K., Shimomura, Y. and Suzuki, M., *Diet-induced thermogenesis is lower in rats fed a lard diet than in those fed a high oleic acid safflower oil diet, a safflower oil diet or a linseed oil diet*. J Nutr, 1995. **125**(4): p. 920-5.
114. Kendall, C.W., Josse, A.R., Esfahani, A. and Jenkins, D.J., *The impact of pistachio intake alone or in combination with high-carbohydrate foods on post-prandial glycemia*. Eur J Clin Nutr, 2011. **65**(6): p. 696-702.
115. Salas-Salvado, J., Bulló, M., Pérez-Heras, A. and Ros, E., *Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases*. Br J Nutr, 2006. **96 Suppl 2**: p. S46-51.
116. Liu, S., Buring, J.E., Sesso, H.D., Rimm, E.B., Willett, W.C. and Manson, J.E., *A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(1): p. 49-56.
117. ARS, U.D.o.A., *USDA National Nutrient Database for Standard Reference*. 2013.
118. Al-Delaimy, W.K., Rimm, E.B., Willett, W.C., Stampfer, M.J. and Hu, F.B., *Magnesium intake and risk of coronary heart disease among men*. J Am Coll Nutr, 2004. **23**(1): p. 63-70.
119. Kishimoto, Y., Tani, M., Uto-Kondo, H., Saita, E., Iizuka, M., Sone, H., Yokota, K. and Kondo, K., *Effects of magnesium on postprandial serum lipid responses in healthy human subjects*. Br J Nutr, 2010. **103**(4): p. 469-72.
120. Dietrich, M., Traber, M.G., Jacques, P.F., Cross, C.E., Hu, Y. and Block, G., *Does gamma-tocopherol play a role in the primary prevention of heart disease and cancer? A review*. J Am Coll Nutr, 2006. **25**(4): p. 292-9.
121. Hernandez, L.M., *Effect of consuming pistachios on dietary intakes and serum concentrations of g-tocopherol and magnesium and on serum lipid profile in adults*. TX: Texas Woman's University, 2009.
122. USDA, *Database for the oxygen radical absorbance capacity (ORAC) of selected foods*.

123. Heiss, C., Keen, C.L., and Kelm, M., *Flavanols and cardiovascular disease prevention*. Eur Heart J, 2010. **31**(21): p. 2583-92.
124. Nicholson, S.K., Tucker, G.A., and Brameld, J.M. *Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells*. Proc Nutr Soc, 2008. **67**(1): p. 42-7.
125. Fito, M., Guxens, M., Corella, D., Sáez, G., Estruch, R., de la Torre, R., et al., *Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial*. Arch Intern Med, 2007. **167**(11): p. 1195-203.
126. Bolling, B.W., McKay, D.L., and Blumberg, J.B., *The phytochemical composition and antioxidant actions of tree nuts*. Asia Pac J Clin Nutr, 2010. **19**(1): p. 117-23.
127. Segura, R., Javierre, C., Lizarraga, M.A. and Ros, E., *Other relevant components of nuts: phytosterols, folate and minerals*. Br J Nutr, 2006. **96 Suppl 2**: p. S36-44.
128. Phillips, K.M., Ruggio, D.M. and Ashraf-Khorassani, M., *Phytosterol composition of nuts and seeds commonly consumed in the United States*. J Agric Food Chem, 2005. **53**(24): p. 9436-45.
129. Peterson, D.W., *Effect of soybean sterols in the diet on plasma and liver cholesterol in chicks*. Proc Soc Exp Biol Med, 1951. **78**(1): p. 143-7.
130. Pollak, O.J., *Reduction of blood cholesterol in man*. Circulation, 1953. **7**(5): p. 702-6.
131. Normen, L., Dutta, P., Lia, A. and Andersson, H., *Soy sterol esters and beta-sitostanol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(4): p. 908-13.
132. Ostlund, R.E., Jr., *Phytosterols in human nutrition*. Annu Rev Nutr, 2002. **22**: p. 533-49.
133. Lichtenstein, A.H., Appel, L.J., Brands, M., Carnethon, M., Daniels, S., Franch, H.A., et al., *Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee*. Circulation, 2006. **114**(1): p. 82-96.
134. Lin, X., Racette, S.B., Lefevre, M., Spearie, C.A., Most, M., Ma, L. and Ostlund, R.E. Jr., *The effects of phytosterols present in natural food matrices on cholesterol metabolism and LDL-cholesterol: a controlled feeding trial*. Eur J Clin Nutr, 2010. **64**(12): p. 1481-7.
135. Ros, E., *Health benefits of nut consumption*. Nutrients, 2010. **2**(7): p. 652-82.
136. Luo, C., Zhang, Y., Ding, Y., Shan, Z., Chen, S., Yu, M., Hu, F.B. and Liu, L., *Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2014. **100**(1): p. 256-69.
137. Zhou, D., Yu, H., He, F., Reilly, K.H., Zhang, J., Li, S., et al., *Nut consumption in relation to cardiovascular disease risk and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Am J Clin Nutr, 2014. **100**(1): p. 270-7.

138. Griel, A.E. and Kris-Etherton, P.M., *Tree nuts and the lipid profile: a review of clinical studies*. Br J Nutr, 2006. **96 Suppl 2**: p. S68-78.
139. Blanco Mejia, S., Kendall, C.W., Viguioliouk, E., Augustin, L.S., Ha, V., Cozma, A.I., et al., *Effect of tree nuts on metabolic syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ Open, 2014. **4**(7): p. e004660.
140. Ros, E., *Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(5): p. 1649S-56S.
141. Barbour, J.A., Howe, P.R., Buckley, J.D., Bryan, J. and Coates, A.M., *Nut consumption for vascular health and cognitive function*. Nutr Res Rev, 2014. **27**(1): p. 131-58.
142. Jiang, R., Manson, J.E., Stampfer, M.J., Liu, S., Willett, W.C. and Hu, F.B., *Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women*. JAMA, 2002. **288**(20): p. 2554-60.
143. Lovejoy, J.C., Most, M.M., Lefevre, M., Greenway, F.L. and Rood, J.C., *Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance or type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr, 2002. **76**(5): p. 1000-6.
144. Tomaino, A., Martorana, M., Arcoraci, T., Monteleone, D., Giovinnazzo, C. and Saija, A., *Antioxidant activity and phenolic profile of pistachio (Pistacia vera L., variety Bronte) seeds and skins*. Biochimie, 2010. **92**(9): p. 1115-22.
145. Sauder, K.A., McCrea, C.E., Ulbrecht, J.S., Kris-Etherton, P.M. and West, S.G., *Effects of pistachios on the lipid/lipoprotein profile, glycemic control, inflammation, and endothelial function in type 2 diabetes: A randomized trial*. Metabolism, 2015. **64**(11): p. 1521-9.
146. Sabate, J., Oda, K. and Ros, E., *Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials*. Arch Intern Med, 2010. **170**(9): p. 821-7.
147. (8) *Cardiovascular disease and risk management*. Diabetes Care, 2015. **38 Suppl**: p. S49-57.
148. ΣΟΥΜΠΛΗΣ, Π. και ΒΟΓΙΑΤΖΑΚΗ, Χ. *ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΖΩΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ* 2011: ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΝΕΩΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΩΝ. 464.
149. Krinke, G.J., *The Laboratory Rat: History, Strains and Models*. 2000.
150. USDA, *Animal welfare enforcement report fiscal year 1988*. 1989.
151. Islam, M.S. and Loots T. du, *Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review*. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2009. **31**(4): p. 249-61.
152. Szkudelski, T., *The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas*. Physiol Res, 2001. **50**(6): p. 537-46.

153. Ganda, O.P., Rossini, A.A. and Like, A.A. *Studies on streptozotocin diabetes*. Diabetes, 1976. **25**(7): p. 595-603.
154. Katsumata, K., Katsumata, K. Jr., and Katsumata Y., *Protective effect of diltiazem hydrochloride on the occurrence of alloxan- or streptozotocin-induced diabetes in rats*. Horm Metab Res, 1992. **24**(11): p. 508-10.
155. Reed, M.J., Meszaros, K., Entes, L.J., Claypool, M.D., Pinkett, J.G., Gadbois, T.M. and Reaven G.M., *A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat*. Metabolism, 2000. **49**(11): p. 1390-4.
156. Srinivasan, K., Viswanad, B., Asrat, L., Kaul, C.L. and Ramarao, P., *Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening*. Pharmacol Res, 2005. **52**(4): p. 313-20.
157. Dai, S., Todd, M.E., Lee, S. and McNeill, J.H., *Fructose loading induces cardiovascular and metabolic changes in nondiabetic and diabetic rats*. Can J Physiol Pharmacol, 1994. **72**(7): p. 771-81.
158. Wilson, R.D. and Islam, M.S., *Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type 2 diabetes*. Pharmacol Rep, 2012. **64**(1): p. 129-39.
159. Pan, A., Chen, M., Chowdhury, R., Wu, J.H., Sun, Q., Campos, H., Mozaffarian, D. and Hu, F.B., *alpha-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2012. **96**(6): p. 1262-73.
160. Wu, J.H., Micha, R., Imamura, F., Pan, A., Biggs, M.L., Ajaz, O., et al., *Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Br J Nutr, 2012. **107 Suppl 2**: p. S214-27.
161. Josse, A.R., Kendall, C.W., Augustin, L.S., Ellis, P.R. and Jenkins, D.J., *Almonds and postprandial glycemia--a dose-response study*. Metabolism, 2007. **56**(3): p. 400-4.
162. Pradhan, A.D. and Ridker, P.M., *Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis?* Eur Heart J, 2002. **23**(11): p. 831-4.
163. Cordain, L., Eaton, S.B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B.A., et al., *Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(2): p. 341-54.
164. Banel, D.K. and Hu, F.B. *Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review*. Am J Clin Nutr, 2009. **90**(1): p. 56-63.

165. Estruch, R., Martínez-González, M.A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Ruiz-Gutiérrez, V., Covas, M.I., et al., *Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2006. **145**(1): p. 1-11.
166. Salas-Salvado, J., Fernández-Ballart, J., Ros, E., Martínez-González, M.A., Fitó, M., Estruch, R., et al., *Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial*. Arch Intern Med, 2008. **168**(22): p. 2449-58.
167. Salas-Salvado, J., Bulló, M., Babio, N., Martínez-González, M.Á., Ibarrola-Jurado, N., Basora, J., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial*. Diabetes Care, 2011. **34**(1): p. 14-9.
168. Richmond, K., Williams, S., Mann, J., Brown, R. and Chisholm, A., *Markers of cardiovascular risk in postmenopausal women with type 2 diabetes are improved by the daily consumption of almonds or sunflower kernels: a feeding study*. ISRN Nutr, 2013. **2013**: p. 626414.
169. Hernandez-Alonso, P., Bullo, M. and Salas-Salvado, J., *Pistachios for Health: What Do We Know About This Multifaceted Nut?* Nutr Today, 2016. **51**(3): p. 133-138.
170. Sari, I., Baltaci, Y., Bagci, C., Davutoglu, V., Erel, O., Celik, H., et al., *Effect of pistachio diet on lipid parameters, endothelial function, inflammation, and oxidative status: a prospective study*. Nutrition, 2010. **26**(4): p. 399-404.
171. Gebauer, S.K., West, S.G., Kay, C.D., Alaupovic, P., Bagshaw, D. and Kris-Etherton, P.M., *Effects of pistachios on cardiovascular disease risk factors and potential mechanisms of action: a dose-response study*. Am J Clin Nutr, 2008. **88**(3): p. 651-9.
172. Kocyigit, A., Koylu, A.A. and Keles, H., *Effects of pistachio nuts consumption on plasma lipid profile and oxidative status in healthy volunteers*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006. **16**(3): p. 202-9.
173. Kay, C.D., Gebauer, S.K., West, S.G. and Kris-Etherton, P.M., *Pistachios increase serum antioxidants and lower serum oxidized-LDL in hypercholesterolemic adults*. J Nutr, 2010. **140**(6): p. 1093-8.
174. Rajaram, S. and Sabate, J. *Nuts, body weight and insulin resistance*. Br J Nutr, 2006. **96 Suppl 2**: p. S79-86.
175. Kochar, J., Gaziano, J.M. and Djousse, L. *Nut consumption and risk of type II diabetes in the Physicians' Health Study*. Eur J Clin Nutr, 2010. **64**(1): p. 75-9.

176. Pan, A., Sun, Q., Manson, J.E., Willett, W.C. and Hu, F.B., *Walnut consumption is associated with lower risk of type 2 diabetes in women*. J Nutr, 2013. **143**(4): p. 512-8.
177. Kendall, C.W., West, S.G., Augustin, L.S., Esfahani, A., Vidgen, E., Bashyam, B., et al., *Acute effects of pistachio consumption on glucose and insulin, satiety hormones and endothelial function in the metabolic syndrome*. Eur J Clin Nutr, 2014. **68**(3): p. 370-5.
178. Hernandez-Alonso, P., Salas-Salvadó, J., Baldrich-Mora, M., Juanola-Falgarona, M. and Bulló, M., *Beneficial effect of pistachio consumption on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and related metabolic risk markers: a randomized clinical trial*. Diabetes Care, 2014. **37**(11): p. 3098-105.
179. Wang, X., Li, Z., Liu, Y., Lv, X. and Yang, W., *Effects of pistachios on body weight in Chinese subjects with metabolic syndrome*. Nutr J, 2012. **11**: p. 20.
180. Guo, K., Jiang, Y., Zhou, Z. and Li, Y., *RETRACTED: Nut consumption with risk of hypertension and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of prospective cohort studies*. Eur J Prev Cardiol, 2013.
181. Sheridan, M.J., Cooper, J.N., Erario, M. and Cheifetz, C.E., *Pistachio nut consumption and serum lipid levels*. J Am Coll Nutr, 2007. **26**(2): p. 141-8.