



**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ -**  
**ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

**«Διατροφική παρέμβαση με ξηρά φρούτα σε διαβητικά ζωικά  
πρότυπα»**

Πτυχιακή εργασία

**Μύαρη Κλημεντίνη**



Αθήνα, 2022



**HAROKOPIO UNIVERSITY**  
**SCHOOL OF HEALTH SCIENCES &**  
**EDUCATION**  
**DEPARTMENT OF NUTRITION - DIETETICS**

**«Nutritional intervention with dried fruits in diabetic animal models»**

Bachelor thesis

**Miari Klimentini**



Athens, 2022



**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ -**  
**ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή**

**Αμαλία Γιάννη (Επιβλέπουσα)**

Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό (ΕΔΠΠ), Τμήμα Επιστήμης  
Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

**Βάιος Καραθάνος**

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

**Νικόλαος Καλογερόπουλος**

Καθηγητής Χημείας Τροφίμων και Περιβάλλοντος, Τμήμα Επιστήμης  
Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Μύαρη Κλημεντίνη,

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 προσβάλλει 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 τη 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.
- 3) Όπου υφίστανται δικαιώματα άλλων δημιουργών έχουν διασφαλιστεί όλες οι αναγκαίες άδειες χρήσης ενώ το αντίστοιχο υλικό είναι ευδιάκριτο στην υποβληθείσα εργασία.

Αφιερώνω αυτή την εργασία στους αγαπημένους μου ανθρώπους που ο καθένας συνέβαλε με το δικό του τρόπο στην εκπόνησή της..

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Αμαλία Γιάννη, μέλος του Εργαστηριακού Διδακτικού Προσωπικού του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για την πολύτιμη καθοδήγησή της καθ' όλη τη διάρκεια υλοποίησης της πτυχιακής μου μελέτης. Η βοήθειά της, οι αμέτρητες γνώσεις που μου παρείχε, καθώς και η εμπιστοσύνη και το ενδιαφέρον της είχαν μεγάλη σημασία στην εκπόνηση της εργασίας μου. Ακόμη, θέλω να την ευχαριστήσω για την συνεχή κατανόηση, συμπαράσταση αλλά και υποστήριξή της απέναντί μου, μέχρι το τέλος της εργασίας μου.

Επιπλέον, θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω τον κο Νικόλαο Κωστομητσόπουλο, Ειδικό Λειτουργικό Επιστήμονα Α΄, Προϊστάμενο της Μονάδας Ζωικών Προτύπων καθώς και το προσωπικό του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΒΕΑΑ), αλλά και την επιστημονική συνεργάτιδα κα Βασιλική Κομπούρα, Βιολόγο MSc που μου έδωσαν την ευκαιρία να ζήσω αυτή την εμπειρία της πειραματικής διαδικασίας, αλλά κυρίως τους ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη, τη φιλοξενία τους στον χώρο και την πολύτιμη βοήθειά τους που μου προσέφεραν καθημερινά.

Τις ευχαριστίες μου θα ήθελα επίσης να εκφράσω στον Καθηγητή κο Βάιο Καραθάνο και στον Καθηγητή κο Νικόλαο Καλογερόπουλο για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν ως καθηγητές μου κατά την διάρκεια της ακαδημαϊκής μου πορείας και για την συμμετοχή τους στη τριμελή εξεταστική επιτροπή της παρούσας εργασίας καθώς επίσης και για την εμπιστοσύνη τους στο πρόσωπό μου.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους δικούς μου ανθρώπους για την συμπαράσταση και υποστήριξή τους σε κάθε μου προσπάθεια καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Κλημεντίνη Μύαρη

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ABSTRACT.....	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	12
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ .....	13
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ/ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ .....	14
<b>ΜΕΡΟΣ Α – ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	15
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	16
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ</b> .....	18
1.1 Σακχαρώδης διαβήτης, διαγνωστικά κριτήρια, συμπτωματολογία.....	18
1.2 Διαφορές μεταξύ ΣΔτ1 και ΣΔτ2 .....	23
1.3 Επιπολασμός της νόσου.....	25
1.4 Συνηθέστερες επιπλοκές.....	27
1.5 Αντιμετώπιση του ΣΔτ1.....	31
1.6 Διατροφή και ΣΔτ1 .....	31
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ</b> .....	33
2.1 Γενικά στοιχεία για τα εργαστηριακά ζωικά πρότυπα στη μελέτη του σακχαρώδη διαβήτη .....	33
2.2 Επίμυς ως εργαστηριακό ζωικό πρότυπο - Επίμυς Wistar .....	34
2.3 Τροφή και νερό.....	38
2.4 Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας των επιμύων .....	38
2.5 Συμπεριφορά και αναπαραγωγή των επιμύων .....	39
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΤΡΕΠΤΟΖΟΤΟΚΙΝΗ (STZ)</b> .....	41
3.1 Στρεπτοζοτοκίνη ως διαβητογόνος ένωση: Μηχανισμός δράσης.....	41
3.2 Στρεπτοζοτοκίνη σε επίμυες .....	42

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΣΔτ1</b>	
ΕΠΑΓΟΜΕΝΟΥ ΑΠΟ STZ.....	45
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΚΟΡΙΝΘΙΑΚΗ ΣΤΑΦΙΔΑ .....</b>	<b>53</b>
5.1 Γενικά στοιχεία.....	53
5.2 Διατροφική αξία και βιοδραστικά συστατικά.....	55
5.3 Σταφίδα και επιδράσεις στην υγεία .....	63
<b>ΜΕΡΟΣ Β – ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>68</b>
ΣΚΟΠΟΣ .....	69
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ.....	69
ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ .....	72
Στατιστική ανάλυση .....	75
<b>ΜΕΡΟΣ Γ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>76</b>
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	77
ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	84
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....	91

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η επίδραση διατροφικής παρέμβασης με ξηρό φρούτο και συγκεκριμένα με Κορινθιακή σταφίδα (Vostizza) στην κατάσταση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1), η οποία προκαλείται σε επίμυες μετά από χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης (streptozotocin, STZ). Συγκεκριμένα μελετήθηκαν 4 ομάδες επίμυων (αρσενικοί επίμυες είδους Wistar): υγιή ζώα που έλαβαν την τυπική διαίτα (ΥΔΤ), υγιή ζώα που ταυτόχρονα με την τυπική διαίτα έλαβαν και 10% w/w Κορινθιακή σταφίδα (ΥΔΣ), διαβητικά ζώα που έλαβαν τυπική διαίτα (ΔΔΤ), διαβητικά ζώα που ταυτόχρονα με την τυπική διαίτα έλαβαν και Κορινθιακή σταφίδα (ΔΔΣ), για χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων. Στην έναρξη και στο τέλος της διατροφικής παρέμβασης έγιναν αιμοληψίες και προσδιορίστηκαν κλασικές βιοχημικές παράμετροι, δηλαδή γλυκόζη, ολική χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια και ηπατικά ένζυμα σε βιοχημικό αναλυτή. Επίσης προσδιορίστηκε η ινσουλίνη με τη μέθοδο ELISA για την πιστοποίηση της πρόκλησης ΣΔτ1. Η συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος μετρίοταν κάθε εβδομάδα με σακχαρόμετρο. Η ποσότητα τροφής και νερού που καταλάωναν τα ζώα μετρίοταν καθημερινά και τα ζώα ζυγίζονταν μια φορά την εβδομάδα. Στα ζώα στα οποία χορηγήθηκε STZ, παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της μελέτης, στατιστικά σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στην έναρξη της παρέμβασης σε σχέση με τα ζώα στα οποία δεν χορηγήθηκε ( $p < 0,05$ ) που διατηρήθηκε και στις δύο ομάδες ΔΔΤ και ΔΔΣ έως το τέλος της παρέμβασης. Οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερες στις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε STZ στην έναρξη και στο τέλος της παρέμβασης ( $p < 0,05$ ), σε σχέση με τα ζώα των δύο άλλων ομάδων (ΥΔΤ και ΥΔΣ). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις υπόλοιπες παραμέτρους που εξετάστηκαν. Η χορήγηση Κορινθιακής σταφίδας σε υγιή ζωικά πρότυπα όπως και σε ζωικά πρότυπα σακχαρώδη διαβήτη επαγόμενου από STZ δεν επηρέασε το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των βιοχημικών παραμέτρων του πλάσματος στις συνθήκες που μελετήθηκαν.

**Λέξεις κλειδιά:** Κορινθιακή σταφίδα, διαβήτης επαγόμενος από στρεπτοζοτοκίνη, επίμυες, βιοχημικές παράμετροι, ινσουλίνη

## ABSTRACT

The purpose of this study is to investigate the effect of a dietary intervention with a dried fruit and specifically with Corinthian currants (Vostizza) in condition of type 1 diabetes mellitus (T1D), which is induced in rats after administration of streptozotocin (STZ). Specifically, 4 groups of rats (male Wistar rats) were studied: healthy animals that received the standard diet (CD), healthy animals that received the same diet plus 10% w/w Corinthian currants (CCD), diabetic animals that received the standard diet (DCD), diabetic animals that received the standard diet plus 10% w/w Corinthian currants (DCCD) for a period of 4 weeks. At the beginning and at the end of the nutritional intervention, blood samples were collected and classic biochemical parameters were determined, i.e. glucose, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and liver enzymes in an automated biochemical analyzer. Insulin was also determined by ELISA to confirm the presence of T1D. Blood glucose concentration was measured every week with saccharimeter. The amount of food and water consumed by animals was measured daily and the animals were weighed once a week. In groups that received STZ body weight was reduced and a statistically significant increase was observed in glucose concentrations, at the beginning of the intervention compared to animals that did not receive STZ ( $p < 0.05$ ), which was maintained in both groups DCD and DCCD until the end of the intervention. Insulin concentrations were significantly lower in the groups that received STZ, at the beginning and at the end of the intervention ( $p < 0.05$ ), compared to the animals in the other two groups (CD and CCD). No statistical differences were observed in the other measured parameters. Supplementation with Corinthian currants in healthy and STZ-induced animal models did not affect body weight and plasma biochemical parameters under the conditions of the present study.

**Keywords:** Corinthian currants, streptozotocin-induced diabetes, rats, biochemical parameters, insulin

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

<b>Εικόνα 1.</b> Επιπολασμός του ΣΔ παγκοσμίως και ανά περιοχή το 2021 και πρόβλεψη για το 2045 στην Ευρώπη.....	26
<b>Εικόνα 2.</b> Φυλές των επιμύων.....	36
<b>Εικόνα 3.</b> Χημικός τύπος μορίου STZ.....	41
<b>Εικόνα 4.</b> Μαύρο σταφύλι από το οποίο προέρχεται η Κορινθιακή σταφίδα .....	53
<b>Εικόνα 5.</b> Καλλιεργούμενες εκτάσεις (χιλ. στρέμματα) Κορινθιακής σταφίδας για την εμπορική περίοδο 2010 .....	54
<b>Εικόνα 6.</b> Σάκχαρα σταφίδας (προβολές Haworth).....	55
<b>Εικόνα 7.</b> Οργανικά οξέα της σταφίδας.....	57
<b>Εικόνα 8.</b> Κορινθιακή σταφίδα Vostizza.....	59
<b>Εικόνα 9.</b> Πιθανά οφέλη για την υγεία από την κατανάλωση σταφίδας με ιδιαίτερη έμφαση στα φαινολικά συστατικά .....	63
<b>Εικόνα 10.</b> Κλώβοι στέγασης επίμυων.....	69
<b>Εικόνα 11.</b> Σύστημα ατομικών αεριζόμενων κλώβων στη Μονάδα Ζωικών Προτύπων του ΠΒΕΑΑ .....	70
<b>Εικόνα 12.</b> Επίμυς Wistar ενώ καταναλώνει την Κορινθιακή σταφίδα κατά την διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης .....	74
<b>Εικόνα 13.</b> Επίμυς Wistar ενώ καταναλώνει την τυπική τροφή.....	74

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>Πίνακας 1.</b> Σταδιοποίηση του ΣΔτ1 .....	21
<b>Πίνακας 2.</b> Διαφορές μεταξύ ΣΔτ1 και ΣΔτ2 .....	24
<b>Πίνακας 3.</b> Διατροφική σύσταση της σταφίδας (g ανά 100 g προϊόντος).....	57
<b>Πίνακας 4.</b> Σύσταση βιταμινών του συμπλέγματος Β στην Κορινθιακή σταφίδα ( $g \times 10^{-2} \times kg^{-1}$ ).....	58
<b>Πίνακας 5.</b> Περιεκτικότητα της Κορινθιακής σταφίδας σε ανόργανα συστατικά (mg/100g) .....	59
<b>Πίνακας 6.</b> Επιμέρους φαινολικές ενώσεις (mg/100g) που ανιχνεύτηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν στην Κορινθιακή σταφίδα Vostizza .....	61
<b>Πίνακας 7.</b> Επιμέρους ανθοκυανίνες της Κορινθιακής σταφίδας Vostizza (μg/100g) .....	62
<b>Πίνακας 8.</b> Διατροφική ανάλυση (g/100 g τροφής) και ενεργειακό περιεχόμενο (kcal/100g) της τυπικής διαίτας και της διαίτας με σταφίδα (τυπική διαίτα + 10% σταφίδα) που χορηγήθηκε στα ζωικά πρότυπα.....	72
<b>Πίνακας 9.</b> Διατροφικά στοιχεία των 4 ομάδων της παρέμβασης (ΥΔΤ, ΥΔΣ, ΔΔΤ, ΔΔΣ) .....	79
<b>Πίνακας 10.</b> Επίπεδα βιοχημικών δεικτών στο πλάσμα των ζώων στην αρχή και το τέλος της διατροφικής παρέμβασης σε κάθε ομάδα .....	82

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

- Σχήμα 1.** Μεταβολή σωματικού βάρους των 4 ομάδων (ΥΔΤ, ΥΔΣ, ΔΔΤ, ΔΔΣ) ανά εβδομάδα διατροφικής παρέμβασης ..... 78
- Σχήμα 2.** Επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα των 4 ομάδων της παρέμβασης (ΥΔΤ, ΥΔΣ, ΔΔΤ, ΔΔΣ) διάρκειας 4 εβδομάδων..... 80
- Σχήμα 3.** Επίπεδα ινσουλίνης νηστείας των ζώων των 4 ομάδων παρέμβασης. .... 83

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ/ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

G6Pase	Glucose-6-Phosphatase, Φωσφατάση 6-P-γλυκόζης
G6PDH	Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, Αφυδρογονάση 6-P-γλυκόζης
GI	Glycemic Index, Γλυκαιμικός Δείκτης
GK	Glucose Kinase, Γλυκοκινάση
GLUT2	Glucose transporter 2, Μεταφορέας Γλυκόζης 2
HbA1c	Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη
HDL	High Density Lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας
HLA	Major Histocompatibility Complex, Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας
IL-6	Interleucin-6, ιντερλευκίνη-6
LDL	Low Density Lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease, Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος Ήπατος
NO	Nitric oxide, Μονοξείδιο του Αζώτου
PEPCK	Phosphoenolpyruvate carboxykinase, Φωσφο-ενολο-πυροσταφυλική καρβοξυκινάση
STZ	Streptozotocin, Στρεπτοζοτοκίνη
TA	Tartaric Acid, Τρυγικό Οξύ
VLDL	Very Low Density Lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη Πολύ Χαμηλής Πυκνότητας
ΔΝ	Διαβητική Νεφροπάθεια
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΣΔτ1	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1
ΣΔτ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

***ΜΕΡΟΣ Α – ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ***

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) ορίζεται ως μια χρόνια νόσος με πολυπαραγοντικό και ετερογενές υπόστρωμα που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιποειδών και των πρωτεϊνών και προκύπτει λόγω της έλλειψης παραγωγής ή λειτουργικότητας της ινσουλίνης ή ακόμα και λόγω μειωμένης απορρόφησής της από τα κύτταρα του οργανισμού. Στη περίπτωση αυτής της δυσλειτουργίας έχουμε ως αποτέλεσμα την απόλυτη ή σχετική έλλειψη ινσουλίνης δηλαδή μειονεκτική έκκριση ή/και μειονεκτική δράση της ινσουλίνης. Απόλυτη έλλειψη χαρακτηρίζεται ως η πλήρης αδυναμία του οργανισμού να εκκρίνει την ορμόνη και να τη διανείμει στους περιφερικούς ιστούς. Σχετική έλλειψη χαρακτηρίζεται η έλλειψη ινσουλίνης που παρά την ύπαρξη αυξημένων επιπέδων στο αίμα τελικά δεν επαρκεί ώστε να καλύψει τις ανάγκες του μεταβολισμού στον οργανισμό λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στα περιφερικά όργανα και ιστούς, μια κατάσταση την οποία χαρακτηρίζουμε ως αντίσταση στην ινσουλίνη (Alberti et al., 1998; American Diabetes Association, 2021).

Υπάρχουν τέσσερις τύποι σακχαρώδους διαβήτη, οι οποίοι είναι, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1), σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2), σακχαρώδης διαβήτης κύησης, καθώς και άλλοι τύποι όπως ο διαβήτης τύπου LADA ή ο διαβήτης τύπου MODY που οφείλεται σε γενετικές διαταραχές των β-κυττάρων (World Health Organization, 2015). Ο ΣΔτ1 που θα ασχοληθούμε στην παρούσα εργασία, χαρακτηρίζεται από απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης και είναι μια χρόνια μεταβολική διαταραχή. Η απόλυτη ανεπάρκεια της ορμόνης προκύπτει λόγω της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων, τα οποία παράγουν την ινσουλίνη στα παγκρεατικά νησίδια του Langerhans. Ο ΣΔτ1 είναι συνεπώς ινσουλινοεξαρτώμενος και χωρίς την χορήγηση ινσουλίνης, ο διαβητικός ασθενής δε μπορεί να ζήσει (Astrid Petersmann, et. al., 2020).

Ο ΣΔ είναι μια από τις πιο συχνές χρόνιες ασθένειες που επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και οδηγεί σε νοσηρότητα και θνησιμότητα, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες της Αφρικής, της Ασίας και της Νότιας Αμερικής. Θεωρείται μια χρόνια μεταβολική νόσος η οποία προκαλεί πολλές άλλες επιπλοκές, όπως είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Επίσης, το κόστος της θεραπείας

του διαβήτη έχει απασχολήσει, αλλά και επιβάλλει, μεγάλο βάρος στην οικονομία και στα συστήματα υγείας παγκοσμίως (Qusti, El Rabey & Balashram, 2016).

Καθώς τα διαθέσιμα υπογλυκαιμικά φάρμακα έχουν ανεπιθύμητες παρενέργειες, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον προσδιορισμό των φυσικών πηγών ως θεραπευτικών μέσων για τη θεραπεία του διαβήτη και των επιπλοκών του. Έτσι, τα παραδοσιακά παρασκευάσματα φυτικών πηγών χρησιμοποιούνται ευρέως σε σχεδόν όλα τα μέρη του κόσμου για τη θεραπεία του διαβήτη. Ως εκ τούτου, οι φυσικές ενώσεις θεωρούνται ως οι εναλλακτικές πηγές για την εύρεση νέων υπο/αντιυπεργλυκαιμικών παράγοντων (Gondi, et al., 2015).

Γι' αυτόν και ακριβώς τον λόγο, παρατηρούμε ότι έχουν γίνει πολυάριθμες μελέτες γύρω από την επίδραση διαφόρων τροφίμων στην βελτίωση της ποιότητας ζωής και στην εξέλιξη του ΣΔτ1. Ολοένα και περισσότερες παρεμβάσεις διερευνούν πώς τα φυσικά συστατικά των τροφών που καταναλώνουμε, μπορούν να βελτιώσουν την έκβαση της νόσου του ΣΔ. Η παρούσα εργασία στοχεύει στην μελέτη της επίδρασης διατροφικής παρέμβασης με ξηρό φρούτο και συγκεκριμένα με Κορινθιακή σταφίδα (Vostizza), που αποτελεί ένα προϊόν με σημαντικές δυνατότητες για τον αγροτικό και εξαγωγικό τομέα (Vasilopoulou, & Trichopoulou, 2014), σε διαβητικά ζωικά πρότυπα ΣΔτ1. Η Κορινθιακή σταφίδα, θεωρείται ένα τρόφιμο με ιδιότητες προαγωγής της υγείας και έχει μελετηθεί στο παρελθόν ως προς την επίδρασή της στην κατάσταση του ΣΔτ2 αλλά όχι σε αυτή του ΣΔτ1.

Καθώς οι σταφίδες παρέχουν πολλά απαραίτητα θρεπτικά συστατικά, διαλυτές και αδιάλυτες διαιτητικές ίνες ενώ είναι πλούσιες σε φαινολικά συστατικά, αποτελούν ένα υπόστρωμα που αξίζει να μελετηθεί περαιτέρω ως προς τις επιδράσεις του στον ΣΔτ1. Η παρούσα εργασία αποτελεί μέρος μιας μεγαλύτερης μελέτης στην οποία εξετάζεται η επίδραση της Κορινθιακής σταφίδας στο εντερικό μικροβίωμα, το οποίο σχετίζεται άμεσα με τη διατροφή όπως επίσης με τη νόσο του ΣΔτ1. Η εργασία περιλαμβάνει την πρόκληση του ΣΔτ1 σε ζωικά πρότυπα με χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης (STZ) και την διενέργεια διατροφικής παρέμβασης με Κορινθιακή σταφίδα για χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων. Μελετήθηκε η επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στο σωματικό βάρος, σε βιοχημικούς δείκτες και στην ινσουλίνη διαβητικών αλλά και υγιών ζωικών προτύπων.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

## 1.1 Σακχαρώδης διαβήτης, διαγνωστικά κριτήρια, συμπτωματολογία

Ο ΣΔτ1 συνήθως εκδηλώνεται σε παιδιά ή εφήβους αλλά μπορεί επίσης να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Τα παιδιά με ΣΔτ1 παρουσιάζουν τα τυπικά χαρακτηριστικά συμπτώματα της πολυουρίας/πολυδιψίας και περίπου το ένα τρίτο παρουσιάζουν διαβητική κετοξέωση (Dabelea D., et al., 2014; Rewers A., et al., 2012). Η εμφάνιση του ΣΔτ1 μπορεί να διαφέρει στους ενήλικες, να μην παρουσιάζουν τα κλασικά συμπτώματα που παρατηρούνται στα παιδιά και να εμφανίσουν προσωρινή ύφεση από την ανάγκη για ινσουλίνη (Humphreys A., et al., 2019; Jensen ET. et al., 2021).

Η ταξινόμηση του τύπου ΣΔ δεν είναι πάντα απλή και η λανθασμένη διάγνωση είναι συχνή (π.χ. ενήλικες με ΣΔτ1 διαγνώστηκαν λανθασμένα ότι έχουν ΣΔτ2 ή άτομα με διαβήτη τύπου MODY διαγνώστηκαν εσφαλμένα με ΣΔτ1). Ο ΣΔτ1 και ο ΣΔτ2 είναι ετερογενείς ασθένειες στις οποίες η κλινική εικόνα και η εξέλιξη της νόσου μπορεί να διαφέρουν σημαντικά. Παρόλο που μπορεί να εμφανιστούν δυσκολίες στη διάκριση του τύπου ΣΔ σε όλες τις ηλικιακές ομάδες κατά την έναρξη, η διάγνωση γίνεται πιο εμφανής με την πάροδο του χρόνου. Η ταξινόμηση είναι σημαντική για τον καθορισμό της θεραπείας. Η λογική που επικρατούσε τα παλαιότερα χρόνια ότι ο ΣΔτ1 εμφανίζεται μόνο στα παιδιά, ενώ ο ΣΔτ2 εμφανίζεται μόνο στους ενήλικες, δεν είναι πλέον ακριβής, καθώς και οι δύο ασθένειες εμφανίζονται και στις δύο ηλικιακές ομάδες (American Diabetes Association, 2022).

Όπως θα δούμε αναλυτικότερα παρακάτω, Ο ΣΔ μπορεί να διαγνωστεί με βάση, τη τιμή της γλυκόζης πλάσματος, τη τιμή γλυκόζης νηστείας, τη τιμή μεταγευματικής γλυκόζης 2 ωρών κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης (OGTT) ή ακόμη και με την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).

Κριτήρια που πρέπει να πληρούνται για να τεθεί η διάγνωση του ΣΔ:

- Γλυκόζη νηστείας πλάσματος  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L) ύστερα από 8ωρη νηστεία.

ή

- Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L). Τυχαία τιμή γλυκόζης θεωρείται οποιαδήποτε στιγμή του 24-ώρου, ανεξάρτητα από την ώρα πρόσληψης τροφής. Τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας είναι η πολουρία, η πολυδιψία και η ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους. Όταν απουσιάζουν τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας, αυτά τα κριτήρια πρέπει να επιβεβαιώνονται με επανάληψη της μέτρησης της γλυκόζης.

ή

- Μεταγευματική τιμή γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dL, 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 g κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (OGTT – Oral Glucose Tolerance Test) σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

ή

- HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol). Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) έχει εντάξει τη HbA1c στα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΔ. Τιμές μεγαλύτερες ή ίσες από 6,5%, θέτουν τη διάγνωση της νόσου, ενώ τιμές 5,9-6,4% θεωρούνται ως προδιαβητική κατάσταση και χρήζουν παρακολούθησης (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2021).

Παρ' όλα αυτά, έχει παρατηρηθεί και αξίζει να αναφερθεί ότι τα χαρακτηριστικά που είναι πιο χρήσιμα στη διάκριση του ΣΔτ1 περιλαμβάνουν τα εξής. Μικρότερη ηλικία κατά τη διάγνωση και συγκεκριμένα <35 ετών με χαμηλότερο ΔΜΣ (<25 kg/m<sup>2</sup>), ακούσια απώλεια βάρους, κετοξέωση και γλυκόζη >360 mg/dL (20 mmol/L) (Holt RIG, et al., 2021). Περιστασιακά, ασθενείς με ΣΔτ2 υπάρχει πιθανότητα να εμφανίσουν διαβητική κετοξέωση, (Zhong VW et al., 2018; Lawrence JM et al., 2021) ιδιαίτερα φυλετικές μειονότητες, και γι' αυτό πολλές φορές πρέπει να ελέγχεται για να μην συγχέεται η διάγνωση με τον ΣΔτ1. (Newton CA & Raskin P., 2004).

Όπως είχε προταθεί αρχικά πριν από περισσότερα από 25 χρόνια, ο ΣΔτ1 στον άνθρωπο προκύπτει τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες που οδηγούν σε ανοσολογική καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων (Eisenbarth GS, 1986). Μετά την έναρξη της αυτοανοσίας των νησιδίων, η νόσος εξελίσσεται μέσω ενός προσυμπτωματικού σταδίου που προσδιορίζεται από δείκτες αυτοανοσίας και δυσανεξίας στη γλυκόζη, ή τη λεγόμενη δυσγλυκαιμία, που προκύπτει από περαιτέρω απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων και κορυφώνεται τελικά με κλινικά συμπτώματα του ΣΔ (Atkinson MA, et al. 2014).

Σε παιδιά και ενήλικες, ο ρυθμός εξέλιξης από την έναρξη της αυτοανοσίας των β-κυττάρων ως τη δυσανεξία στη γλυκόζη και στη συνέχεια σε συμπτωματική νόσο είναι μεταβλητός και διαρκεί από μήνες έως δεκαετίες (Atkinson MA & Eisenbarth GS, 2001).

Σήμερα όμως, όπως αναφέραμε, ο ΣΔτ1 διαγιγνώσκεται με βάση την κλινική συμπτωματολογία που σχετίζεται με εμφανή υπεργλυκαιμία και μεταβολική ανισορροπία. Ωστόσο, όπως περιγράφεται παρακάτω, η νόσος μπορεί πλέον να εντοπιστεί σε προηγούμενα προσυμπτωματικά στάδια. Πράγματι, συγγενείς πρώτου ή δεύτερου βαθμού ατόμων με ΣΔτ1 μπορούν να ελέγξουν κατά πόσο φέρουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ1 (Hagopian WA, et. al. 2006; Skyler JS, et. al., 2008).

Μία νέα μέθοδος η οποία έχει προταθεί πρόσφατα από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία, όσον αναφορά τον ΣΔτ1, είναι η σταδιοποίηση της νόσου. Η σταδιοποίηση της νόσου έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε πολλές διαταραχές και έχει προσφέρει ένα πλαίσιο τόσο για τη διάγνωση όσο και για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η ταξινόμηση του ΣΔτ1 σε στάδια έχει μεγάλη χρησιμότητα στην προβλεψιμότητα της εξέλιξης σε άτομα με κίνδυνο αλλά και σε άτομα που εμφανίζουν κάποιο από τα συμπτώματα. Παρέχει επίσης ένα πλαίσιο για έρευνα και ανάπτυξη προληπτικών θεραπειών (Richard A. Insel, et al., 2015; Kordonouri O. & Kerner W., 2021).

Όπως θα αναλυθεί παρακάτω, ο ΣΔτ1 μπορεί να σταδιοποιηθεί ξεκινώντας με την ανίχνευση δύο ή περισσότερων αυτοαντισωμάτων νησιδίων (στάδιο 1) και εξελισσόμενος με μεταβλητό ρυθμό σε ένα δεύτερο στάδιο δυσανεξίας γλυκόζης ή δυσγλυκαιμίας (στάδιο 2) πριν γίνει κλινικά συμπτωματικός (στάδιο 3) (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Σταδιοποίηση του ΣΔτ1

	<b>ΣΤΑΔΙΟ 1</b>	<b>ΣΤΑΔΙΟ 2</b>	<b>ΣΤΑΔΙΟ 3</b>
<b>Χαρακτηριστικά</b>	Αυτοανοσία	Αυτοανοσία	Αυτοανοσία
	Νορμογλυκαιμία	Δυσγλυκαιμία	Εμφανής υπεργλυκαιμία
	Προσυμπτωματικό	Προσυμπτωματικό	Συμπτωματικό
<b>Διαγνωστικά Κριτήρια</b>	Πολλαπλά αυτοαντισώματα νησιδίων	Πολλαπλά αυτοαντισώματα νησιδίων	Πιθανότητα απουσίας αυτοαντισωμάτων
	Μη διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας	Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας	Τυπικά διαγνωστικά κριτήρια ΣΔ
	Μη διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης	ή/και Διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης	
		Γλυκόζη νηστείας 100–125 mg/dL	
		Μεταγευματική Γλυκόζη (2h) 140–199 mg/dL	
		HbA1c 5,7–6,4% ή $\geq 10\%$ αύξηση στην HbA1c	

Αναλυτικότερα, το Στάδιο 1 αντιπροσωπεύει άτομα που έχουν αναπτύξει δύο ή περισσότερα αυτοαντισώματα νησιδίων που σχετίζονται με τον ΣΔτ1, αλλά ταυτόχρονα παρουσιάζουν φυσιολογικές τιμές γλυκόζης. Για τα παιδιά που υποβλήθηκαν σε έλεγχο για γενετικό κίνδυνο κατά τη γέννηση και έφθασαν σε αυτό το στάδιο, ο κίνδυνος συμπτωματικής νόσου στα 5 και 10 χρόνια είναι περίπου 44% και 70%, αντίστοιχα (Ziegler AG, et al., 2013). Ο κίνδυνος σε αυτό το στάδιο είναι αρκετά παρόμοιος των παιδιών με γενετικό κίνδυνο και των συγγενών ατόμων με ΣΔτ1 (Steck AK, et. al., 2015; Orban T, et al., 2009).

Το Στάδιο 2, όπως και το στάδιο 1, περιλαμβάνει άτομα με δύο ή περισσότερα αυτοαντισώματα νησιδίων, αλλά η νόσος των οποίων έχει πλέον εξελιχθεί στην ανάπτυξη δυσανεξίας στη γλυκόζη ή δυσγλυκαιμίας, λόγω απώλειας λειτουργικότητας

των β-κυττάρων. Ο κίνδυνος 5ετούς συμπτωματικής νόσου σε αυτό το στάδιο είναι περίπου 75% (Krischer JP., 2013).

Το Στάδιο 3 αντιπροσωπεύει εκδηλώσεις των τυπικών κλινικών συμπτωμάτων του ΣΔ, που περιλαμβάνουν πολυουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους, κόπωση, διαβητική κετοξέωση και άλλα. Σε αυτό το στάδιο δηλαδή ο ασθενής είναι ήδη συμπτωματικός.

Προς το παρόν, αυτό το σύστημα που παρέχει μια νέα ταξινόμηση του ΣΔτ1, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για κλινική έρευνα όπου θα βοηθήσει μετέπειτα στο σχεδιασμό του προσυμπτωματικού ελέγχου κινδύνου, της διαστρωμάτωσης υποκειμένων νοσημάτων, του έγκυρου σχεδιασμού αποτελεσματικών φαρμακευτικών σχημάτων θεραπείας που να αποτρέπουν πιθανές επιπλοκές του ΣΔτ1 αλλά και να διακόπτουν την εξέλιξη συμπτωματικού ΣΔτ1. Ο χρόνος έναρξης της συμπτωματικής νόσου θα μπορεί πλέον να προβλεφθεί με βάση τους ειδικούς.

Η σταδιοποίηση του ΣΔτ1 και η πρόβλεψη της εξέλιξής του θα βελτιωθεί κατά τη διάρκεια των επόμενων χρόνων, αναπτύσσοντας βελτιωμένες δοκιμασίες για την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων και ιδιαίτερα μεμονωμένων αυτοαντισωμάτων υψηλής συγγένειας. Επιπλέον, σε έναν μικρό αριθμό ατόμων που φαίνεται κλινικά να έχουν ΣΔτ1 τη στιγμή της κλινικής διάγνωσης, οι υπάρχουσες μέθοδοι μέτρησης αντισωμάτων μπορεί να αποτύχουν να ανιχνεύσουν την παρουσία αυτοανοσίας. Γίνονται προσπάθειες για την καλύτερη πρόβλεψη του κινδύνου ανάπτυξης αυτοανοσίας και των πρώιμων σταδίων της, χρησιμοποιώντας πλέον, μεταξύ άλλων, και το μικροβίωμα του εντέρου το οποίο έχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον (Dunne JL, et al., 2014; Giongo A, et al., 2011; De Goffau MC, et al., 2014; Endesfelder D, et al., 2014; Kostic AD, et al., 2015).

Μειωμένα επίπεδα φωσφολιπιδίων, ειδικά φωσφολιπιδίων που περιέχουν χολίνη, στο αίμα του ομφάλιου λώρου έχουν εντοπιστεί σε παιδιά με κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1 χωρίς στη ζωή τους (Oresic M, et al., 2008; Oresic M, et al., 2013; La Torre D, et al., 2013). Μια ποσότητα ιντερφερόνης τύπου I ανιχνεύεται επίσης σε παιδιά με γενετική προδιάθεση στα επιβαρυντικά αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA πριν από την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων (Ferreira RC, et al. 2014; Kallionpää H, et al., 2014.) και μπορεί να παρέχει ένα νέο διαγνωστικό εργαλείο για την έγκαιρη ανίχνευση κινδύνου. Αυτές οι προσεγγίσεις μπορεί τελικά να βοηθήσουν στον καθορισμό ενός νέου σταδίου που εμφανίζεται πριν από το τρέχον στάδιο 1.

Τέλος, ένας σημαντικός περιορισμός στην ανίχνευση της φλεγμονής των νησιδίων που σχετίζεται με τον ΣΔτ1 είναι η αδυναμία απεικόνισης της φλεγμονής στο πάγκρεας. Οι βελτιωμένες προσεγγίσεις απεικόνισης νησιδίων έχουν αποδείξει την ικανότητα ανίχνευσης φλεγμονής νησιδίων στην αρχή της διάγνωσης του ΣΔτ1 (Gaglia JL, et al., 2015). Η ανάλυση της συνεχιζόμενης καταστροφής των β-κυττάρων διερευνάται στον ΣΔτ1 (Husseiny MI, et al., 2012; Usmani-Brown S, et al., 2014; Herold KC, et al., 2015). Γίνονται επίσης συνεχείς προσπάθειες για τη μοντελοποίηση διαφορετικών δεδομένων (γενετικά, ανοσολογικά, μεταβολικά, ηλικία, κ.λπ.) για την ανάπτυξη σύνθετων προγνωστικών βαθμών κινδύνου για την καλύτερη πρόβλεψη της εξέλιξης (Sosenko JM, et al., 2015).

## **1.2 Διαφορές μεταξύ ΣΔτ1 και ΣΔτ2**

Σύμφωνα με την κοινότητα του ΣΔ Ηνωμένου Βασιλείου (Diabetes Community UK, 2022), παρά την αβεβαιότητα που συχνά περιβάλλει τη διάγνωση του ΣΔτ1, υπάρχουν μερικά κοινά χαρακτηριστικά του κάθε τύπου ΣΔ που βοηθούν στην ταξινόμηση. Η αντίληψη ότι ο ΣΔτ1 δεν διαγιγνώσκεται στην ενήλικη ζωή, πλέον έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι απολύτως αληθής αλλά ούτε και το βασικό κριτήριο ταξινόμησης. Μέσω της κατανόησης των διαφορών ανάμεσα στους δύο πιο συχνούς τύπους ΣΔ, μπορεί να επιτευχθεί γρηγορότερη διάγνωση αλλά και πρόληψη επικίνδυνων επιπλοκών.

Συγκεκριμένα οι διαφορές που επισημάνθηκαν αφορούν τον ΣΔτ1 και ΣΔτ2 και αναλύονται στο παρακάτω πίνακα (Πίνακα 2).

**Πίνακας 2.** Διαφορές μεταξύ ΣΔτ1 και ΣΔτ2

Παράγοντας	ΣΔτ1	ΣΔτ2
Ηλικία έναρξης	<u>Συνήθως</u> στην παιδική ηλικία, αλλά μπορεί να εκδηλωθεί και σε οποιαδήποτε	<u>Συνήθως</u> σε ηλικίες >30 ετών, αλλά μπορεί να εκδηλωθεί και σε παιδιά
Τύπος έναρξης	Συνήθως απότομη	Σταδιακή
Περιβαλλοντικοί παράγοντες	Ιός, τοξίνες, αυτοάνοση διεργασία	Παχυσαρκία, διατροφή και καθιστική ζωή
Ενδογενής ινσουλίνη	Ελάχιστη ή καθόλου	Η ανταπόκριση κατόπιν διέγερσης είναι 1) επαρκής αλλά καθυστερημένη έκκριση, ή 2) μειωμένη αλλά όχι απύσα
Κατάσταση θρέψης	Δεν σχετίζεται με αυξημένο σωματικό βάρος, παρά την αυξημένη όρεξη Καταβολικός μεταβολισμός	Συχνά σχετίζεται με αυξημένο σωματικό βάρος και παχυσαρκία, αλλά μπορεί να υπάρχει και φυσιολογικό βάρος
Συμπτώματα έναρξης	Δίψα, πολουρία, πολυφαγία, κόπωση	Συχνά κανένα ή ήπια συμπτώματα
Κατά την διάγνωση	Συχνά σχετίζεται με υψηλότερα από τα κανονικά επίπεδα κετόνης	Συχνά σχετίζεται με υψηλή αρτηριακή πίεση και/ή επίπεδα χοληστερόλης
Διαιτητική αντιμετώπιση/ άσκηση	Απαραίτητη	Απαραίτητη, μπορεί να επαρκεί για το γλυκαιμικό έλεγχο
Αγωγή από το στόμα	Μη αποτελεσματική  *Αντιμετωπίζεται με ενέσεις ινσουλίνης ή αντλία ινσουλίνης	Αποτελεσματική για κάποιο χρονικό διάστημα  Πιθανότητα αντιμετώπισης σε αρχικό στάδιο χωρίς φαρμακευτική αγωγή/δισκία
Χορήγηση εξωγενώς ινσουλίνης	Πλήρης έλλειψη - Δεν μπορεί να ελεγχθεί χωρίς την λήψη	Ινσουλινοαντοχή με σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης - Ανά περιπτώσεις είναι δυνατό να εξαλειφθεί με τη φαρμακευτική αγωγή

### 1.3 Επιπολασμός της νόσου

Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στοιχεία της Διεθνούς Ομοσπονδίας του Διαβήτη - International Diabetes Federation, IDF, το 2021, ο επιπολασμός της νόσου μεταξύ των ενηλίκων ηλικίας 20-79 ετών υπολογίστηκε στο 9,8% δηλαδή σε περίπου 537 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως. Αυτό το νούμερο εκτιμάται ότι θα ανέλθει στα 643 εκατομμύρια έως το 2030, και στα 784 εκατομμύρια έως το 2045. Πάνω από 3 στους 4 ενήλικες με ΣΔ ζουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Συγκεκριμένα, στην Ελλάδα φαίνεται ότι 1 στους 13 ενήλικες (20-79 ετών) πάσχουν από ΣΔ. Θεωρείται ότι ο ΣΔ έχει καταστροφικές επιπτώσεις καθώς το 2021, ο ΣΔ ευθυνόταν για 6,7 εκατομμύρια θανάτους - 1 κάθε 5 δευτερόλεπτα. Επηρεάζει όλες τις ηλικίες, τις κοινότητες και τις ηπείρους. Τα τελευταία 20 χρόνια ο αριθμός των ατόμων που ζουν με ΣΔ έχει τριπλασιαστεί και πλέον η νόσος είναι ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας του 21<sup>ου</sup> αιώνα. Η αυξημένη επικράτηση του ΣΔ οφείλεται σε μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση κοινωνικοοικονομικών, δημογραφικών, περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Ο ΣΔ προκάλεσε δαπάνες για την υγεία τουλάχιστον 966 δισεκατομμυρίων δολαρίων – αύξηση 316% τα τελευταία 15 χρόνια. Τέλος, 541 εκατομμύρια ενήλικες έχουν Διαταραχή Ανοχής Γλυκόζης, η οποία τους θέτει σε υψηλό κίνδυνο για ΣΔτ2.

Αναφορικά με τον ΣΔτ1, πάνω από 1.211.900 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι, κάτω από την ηλικία των 20 ετών, ζουν με ΣΔτ1. Ο αριθμός των νέων διαγνωσμένων περιστατικών ανέρχεται στα 149.500 παιδιά και εφήβους ετησίως (συγκεκριμένα ηλικίας 0-19 ετών).

Όσον αφορά την Ευρώπη, ο επιπολασμός του διαβήτη (9,2%) και ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη (61 εκατομμύρια) εκτιμάται ότι θα αυξηθεί κατά 13 % έως το 2045. Η Ευρώπη έχει επίσης το δεύτερο υψηλότερο μέσο κόστος ανά άτομο με διαβήτη. Το 2021, δαπανήθηκαν 189,3 δισεκατομμύρια δολάρια για τον διαβήτη, αντιπροσωπεύοντας το 19,6% των συνολικών δαπανών παγκοσμίως. Η Ευρώπη, εκτιμάται ότι έχει επίσης τον υψηλότερο αριθμό παιδιών και εφήβων με ΣΔτ1 (295.000), ενώ αναφέρονται και 31.000 νέα διαγνωσμένα περιστατικά παιδιών και εφήβων ετησίως. Η επίπτωση του ΣΔτ1 στα παιδιά και στους εφήβους εκτιμάται ότι αυξάνεται περίπου κατά 3% κάθε χρόνο, με ισχυρή διαφοροποίηση ανάλογα τη γεωγραφική περιοχή (International Diabetes Federation, 2021). Αναφορικά με την αξιολόγηση της επίπτωσης του ΣΔτ1 στους ενήλικες, παρουσιάζεται δυσκολία λόγω

της σύγχυσης διάκρισης των ενηλίκων με ΣΔτ1 από τους ενήλικες με άλλες μορφές ΣΔ. Η επίπτωση του ΣΔτ1 φαίνεται πως μειώνεται μετά την ηλικία των 14 ετών, και είναι μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (Diaz-Valencia, et al., 2015).

#### Επιπολασμός στην Ελλάδα:

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες 24.785 άνθρωποι εμφανίζονται νοσούντες με ΣΔτ1, εκ των οποίων οι 13.323 είναι άντρες και οι 11.463 γυναίκες. Αυτό σημαίνει ότι το ποσοστό του ΣΔτ1 είναι στο 3,4% του συνόλου του ελληνικού πληθυσμού που πάσχει από ΣΔ και στο 0,24% του συνόλου του γενικού πληθυσμού στην Ελλάδα. Συγκεκριμένα στα παιδιά <15 ετών, ο επιπολασμός του ΣΔτ1 στην Ελλάδα είναι στο 0,08%, ενώ στα παιδιά ≥15 ετών είναι 0,27%. Επίσης φάνηκε ότι στους άντρες εμφανίζεται ΣΔτ1 με ελαφρώς μεγαλύτερη συχνότητα, απ' ότι στις γυναίκες (0,26 έναντι 0,24%), και η διαφορά αυτή είναι πιο έντονη ύστερα από την ηλικία των 25 ετών. Ανησυχητικό όμως στοιχείο, παρουσιάζει η αύξηση του επιπολασμού τα τελευταία χρόνια του ΣΔτ1 κατά 2-5% όπως φαίνεται από μεγάλες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί (Liatis S., et al, 2016; Loupa C.V., et al., 2017).

### Diabetes around the world in 2021



**Εικόνα 1.** Επιπολασμός του ΣΔ παγκοσμίως και ανά περιοχή το 2021 και πρόβλεψη για το 2045 στην Ευρώπη. Προσαρμογή από IDF Diabetes Atlas Tenth Edition 2021

## 1.4 Συνηθέστερες επιπλοκές

Τόσο στον ΣΔτ1 όσο και στον ΣΔτ2, διάφοροι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε προοδευτική απώλεια του αριθμού ή/και της λειτουργίας των β-κυττάρων που εκδηλώνεται κλινικά ως υπεργλυκαιμία. Μόλις εμφανιστεί υπεργλυκαιμία, τα άτομα με όλες τις μορφές ΣΔ κινδυνεύουν να αναπτύξουν τις ίδιες χρόνιες επιπλοκές, αν και τα ποσοστά εξέλιξης μπορεί να διαφέρουν (Skyler JS, et al., 2017).

Οι επιπλοκές του ΣΔτ1 διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες, αποτελούν αίτια θνησιμότητας και θνητότητας, καθώς επίσης επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η επίτευξη και η διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου είναι σημαντική για την καθυστέρηση εμφάνισης των επιπλοκών (Katsarou A., 2017; Melendez-Ramirez, et al., 2010). Οι οξείες επιπλοκές σε σύγκριση με τις χρόνιες, διαρκούν μόνο για σύντομο διάστημα και χαρακτηρίζονται από τη γρήγορη έναρξη των συμπτωμάτων. Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να είναι, η διαβητική κετοξέωση, η υπογλυκαιμία και η αντιδραστική υπεργλυκαιμία. Η διαβητική κετοξέωση και η υπογλυκαιμία χαρακτηρίζονται ως επείγουσες ιατρικές καταστάσεις και πρέπει να αντιμετωπίζονται με γρήγορο και κατάλληλο τρόπο (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2021).

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) είναι μια από τις πιο σοβαρές οξείες επιπλοκές του ΣΔτ1 και πολλές φορές αποτελεί και την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Παρουσιάζεται σε κατάσταση απορρύθμισης του ΣΔ λόγω μεγάλης έλλειψης ινσουλίνης και αύξησης των αντισταθμιστικών ορμονών. Χαρακτηρίζεται από την τριάδα της υπεργλυκαιμίας (γλυκόζη αίματος >250 mg/dL), της μεταβολικής οξέωσης (αρτηριακό pH <7,3 και διτανθρακικό ορού <18 mEq/L) και της κέτωσης. Σπάνια αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν επίπεδα γλυκόζης στο αίμα <200 mg/dL, που ορίζεται ως ευγλυκαιμική ΔΚΟ. Η πιθανή αιτιολογία της ευγλυκαιμικής ΔΚΟ περιλαμβάνει την πρόσφατη χρήση ινσουλίνης, μειωμένη θερμοδική πρόσληψη, μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ, χρόνια ηπατική νόσο, οξεία λοίμωξη και διαταραχές αποθήκευσης γλυκογόνου (Anar Modí, et al., 2017). Η ΔΚΟ αν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε κόμα ή ακόμη και σε θάνατο, καθώς ευθύνεται για το 13-19% της θνησιμότητας των ατόμων με ΣΔτ1 (DiMeglio, et al., 2018). Η θεραπεία της ΔΚΟ αφορά τη χορήγηση ινσουλίνης, υγρών και ηλεκτρολυτών (Ζαμπέλας, Α., 2008).

Υπογλυκαιμία ορίζεται ως η μείωση της τιμής γλυκόζης κάτω των 70 mg/dL με ή χωρίς συμπτώματα (American Diabetes Association, 2019), και είναι η πιο συχνή οξεία επιπλοκή στον ΣΔτ1 (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2021). Χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι η εφίδρωση, το άγχος, η ναυτία, το αίσθημα παλμών, η ταχυκαρδία, ο τρόμος, η υπνηλία, η κεφαλαλγία, το αίσθημα πείνας, η μυϊκή αδυναμία, η ελάττωση της συγκέντρωσης, οι σπασμοί, η απώλεια συνείδησης και το κώμα, τα οποία προκαλούνται λόγω μειωμένης προσφοράς γλυκόζης στον εγκέφαλο (Ζαμπέλας, Α., 2008). Μπορεί να εμφανιστεί αιφνίδια και να οφείλεται είτε σε μεγαλύτερη από την απαιτούμενη δόση ινσουλίνης σε σχέση με την τροφή που έχει καταναλωθεί, είτε σε παρατεταμένη φυσική δραστηριότητα και ταυτόχρονα μειωμένη πρόσληψη υδατανθράκων είτε σε λήψη φαρμάκων ή αλκοόλ χωρίς την κατανάλωση τροφής (Freeland, B., 2017). Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την ταχεία χορήγηση γλυκόζης είτε από του στόματος είτε ενδοφλέβια. Σε σοβαρή κατάσταση υπογλυκαιμίας μπορεί να προκύψουν αρνητικές επιδράσεις, ακόμη και θάνατος, καθώς έχει βρεθεί ότι ευθύνεται για το 4-10% των θανάτων ασθενών με ΣΔτ1 (DiMeglio, et al., 2018). Στην περίπτωση της σοβαρής υπογλυκαιμίας απαιτείται ενδομυϊκή χορήγηση γλυκαγόνης (Muhammad Muneer, 2021).

Μετά από μία υπογλυκαιμία, πολλές φορές έχει παρατηρηθεί μια κατάσταση υπεργλυκαιμίας και αυτό γιατί ο οργανισμός κατά την υπογλυκαιμία εκκρίνει ορμόνες όπως γλυκαγόνη, επινεφρίνη, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη για να αντισταθμίσει τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Έτσι οι ορμόνες αυτές οδηγούν στην αύξηση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ αλλά και σε αντίσταση της ινσουλίνης για 12 έως 48 ώρες. Αυτή η κατάσταση παρατηρείται συνήθως κατά τη διάρκεια του ύπνου όπου ο οργανισμός παρουσιάζει μεγάλη ινσουλινοευαισθησία και απαιτεί μέτρηση της γλυκόζης τουλάχιστον 2 φορές κατά την διάρκεια της νύχτας και ανάλογη τροποποίηση της δόσης της ινσουλίνης (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2018).

Ως χρόνιες επιπλοκές χαρακτηρίζονται μόνιμες καταστάσεις που δημιουργούνται στον οργανισμό ως συνέπεια της χρόνιας υπεργλυκαιμίας. Ο αρρυθμιστος ΣΔτ1 προκαλεί μη αναστρέψιμες αλλαγές στην ανατομία και φυσιολογία διαφόρων οργάνων του οργανισμού λόγω προσβολής των αιμοφόρων αγγείων. Σ' αυτές τις επιπλοκές ανήκουν, η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια, όταν προσβάλλονται τα τριχοειδή κυρίως αγγεία του αίματος (μικροαγγειοπάθειες), ενώ όταν εμφανίζεται αθηρωμάτωση των αρτηριών μεγάλης διαμέτρου εκδηλώνεται η αθηροθρόμβωση των στεφανιαίων και εγκεφαλικών

αρτηριών, των καρωτίδων, της αορτής και των περιφερικών αρτηριών, που αναφέρονται με τον γενικό όρο Καρδιαγγειακή Νόσος (μακροαγγειοπάθειες) (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2021; Ζαμπέλας Α., 2008). Η Καρδιαγγειακή Νόσος αποτελεί την κύρια αιτία πρόωρης νοσηρότητας και θνησιμότητας, μειώνοντας κατά 8 με 13 έτη το προσδόκιμο επιβίωσης των ατόμων με ΣΔτ1, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα (DiMeglio, et al., 2018). Πολλές μελέτες σε ασθενείς με ΣΔτ1, έχουν συσχετίσει τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος με τον κίνδυνο εμφάνισης μακροαγγειοπάθειας, ωστόσο, έχει σημειωθεί ότι μπορεί να χρειαστούν αρκετά χρόνια για να γίνει εμφανής η επίδραση της υπεργλυκαιμίας στη μακροαγγειοπάθεια (Katsarou A., 2017). Συνιστάται πάντως, όλα τα άτομα με ΣΔ να ελέγχουν τουλάχιστον μια φορά ετησίως τους καρδιαγγειακούς παράγοντες (American Diabetes Association, 2019).

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) αποτελεί τη συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ και σύμφωνα με τον επιπολασμό της, μετά από 25 έτη νόσου, σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΣΔτ1 εμφανίζουν κάποιου βαθμού ΔΑ. Προσβάλλει τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς (αρτηριακό και φλεβικό σκέλος, τριχοειδή) και αποτελεί την συχνότερη αιτία τύφλωσης σε μόλις 6% ποσοστό. Η διάγνωση της ΔΑ γίνεται με βυθοσκόπηση κατόπιν μυδρίασης η οποία έχει αξιοπιστία πάνω από 90% (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2021).

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝΦ) αποτελεί νόσο των νεφρών που εμφανίζεται στο 20-30% των ασθενών τόσο του ΣΔτ1 όσο και του ΣΔτ2. Η νόσος χαρακτηρίζεται από την παρουσία λευκωματίνης (αλβουμίνης) στα ούρα (αποβαλλόμενη ποσότητα ανάλογα το στάδιο της ΔΝΦ), υπέρταση, οίδημα και προοδευτική ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και της νεφρικής λειτουργίας. Αν ο ασθενής οδηγηθεί σε τελικό στάδιο ΔΝΦ (με ρυθμό σπειραματικής διήθησης  $GFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) παρατηρείται μεγάλη ποσότητα αποβαλλόμενης λευκωματίνης στα ούρα, απαιτείται μείωση της κατανάλωσης λευκώματος σε 0,8 g/kg σωματικού βάρους και απαιτείται είτε αιμοκάθαρση είτε μεταμόσχευση νεφρού. Ο ΣΔ έχει πλέον αποδειχθεί η πρώτη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Επίσης, όλα τα στάδια της ΔΝΦ συνδυάζονται με σημαντική αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας και οι κύριοι παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση και την εξέλιξή της, είναι η υπεργλυκαιμία και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Ninomiya T., et al., 2009; Ryan Bonner, et al., 2020; Yi-Chih Lin, et al., 2018; Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2021).

Η διαβητική νευροπάθεια (ΔΝ) χαρακτηρίζεται από παρουσία συμπτωμάτων δυσλειτουργίας των νεύρων σε ασθενείς με ΣΔ, έπειτα από αποκλεισμό άλλων αιτιών νευροπάθειας. Στη ΔΝ παρατηρείται έλλειψη αισθητικότητας και αντίληψης του πόνου, ιδιαίτερα των κάτω άκρων. Εμφανίζονται μυϊκές ατροφίες οι οποίες οδηγούν σε παραμορφώσεις των άκρων, με αποτέλεσμα την αλλαγή κατανομής του βάρους στα πέλματα, δημιουργώντας τύλους και έλκη. Η κακή κυκλοφορία του αίματος, η οποία οφείλεται στην περιφερική αρτηριακή νόσο, οδηγεί στην εμφάνιση εξελκώσεων και νεκρώσεων των ιστών που δυσκολεύουν την επούλωση των έλκων. Η λοίμωξη στο διαβητικό πόδι είναι πολύ συχνή και επιβαρύνεται από τη νευροπάθεια και την κακή αιμάτωση. Εάν η λοίμωξη δεν αντιμετωπισθεί, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε περαιτέρω καταστροφή των ιστών, εκτεταμένη νέκρωση, σήψη ή γάγγραινα με κατάληψη των ακρωτηριασμό (Pop-Busui R., et al., 2017; Izenberg A., et al., 2015; Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2021).

Όσον αφορά τις μικροαγγειοπάθειες των ασθενών με ΣΔτ1, συχνά επίσης εμφανίζεται μια σοβαρή διαταραχή των αγγείων των ούλων, γνωστή ως περιοδοντική νόσος η οποία έχει πολλαπλές αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα της ζωής. Η περιοδοντοπάθεια προκαλεί ατροφία των ούλων, χαλάρωση και απόπτωση των δοντιών, καθώς επίσης περιοδοντίτιδα και ουλίτιδα. Υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ του βαθμού υπεργλυκαιμίας και της σοβαρότητας της περιοδοντίτιδας. Η νόσος μπορεί να προληφθεί με την καλή στοματική υγιεινή. Η θεραπεία της περιοδοντίτιδας σχετίζεται επίσης με μείωση της HbA1c κατά περίπου 0,4% (Preshaw P. M., et al., 2012).

Τέλος, άλλες επιπλοκές που έχουν διερευνηθεί ότι σχετίζονται με τον ΣΔτ1 είναι αυτοάνοσα νοσήματα όπως, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, νόσος Addison, κοιλιοκάκη, λεύκη, αυτοάνοση ηπατίτιδα, μυασθένεια και κακοήγη αναιμία, που εμφανίζουν παρόμοιους πρώιμους δείκτες μιας παρατεταμένης νόσου πριν από την κλινική διάγνωση (Pociot P.F. & Lernmark P.A., 2016).

## 1.5 Αντιμετώπιση του ΣΔτ1

Έως σήμερα η θεραπεία του ΣΔτ1 δεν έχει ανακαλυφθεί. Η μοναδική και απαραίτητη αγωγή των ασθενών με ΣΔτ1 βασίζεται στην εξωγενώς χορήγηση ινσουλίνης υποδορίως (είτε με ένεση είτε με σύστημα αντλίας) και εφόρου ζωής. Ταυτόχρονα στην εξέλιξη της νόσου σημαντικότερο ρόλο διαδραματίζουν, παράγοντες όπως ο τρόπος ζωής και πιο συγκεκριμένα, οι διατροφικές συνήθειες, η καταμέτρηση υδατανθράκων καθώς και η εκπαίδευση σχετικά με το πώς να εξισορροπούνται οι δόσεις ινσουλίνης με τη διαιτητική πρόσληψη, τη σωματική δραστηριότητα αλλά και πώς να γίνεται η διαχείριση των τιμών γλυκόζης αίματος ώστε να βελτιώνεται ο γλυκαιμικός έλεγχος. Κάποιοι ακόμα παράγοντες που σχετίζονται με την πορεία της νόσου είναι συνήθειες όπως η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα, η αυτοδιαχείριση αλλά και η ψυχοκοινωνική υποστήριξη. Η παραμονή των ασθενών με ΣΔτ1 σε σωματική δραστηριότητα - τακτική άσκηση αλλά και υγιεινή διατροφή είναι σημαντικά για τη διατήρηση του ελέγχου της γλυκόζης στο αίμα που συνεπάγεται με την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης μακροχρόνιων επιπλοκών του ΣΔ. Αν και η διατροφή και η άσκηση παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση του ΣΔτ1, έχει αποδειχθεί ότι δεν μπορούν να αναστρέψουν τη νόσο ή να εξαλείψουν την ανάγκη για ινσουλίνη (American Diabetes Association, 2016; Diabetes Community UK, 2019).

## 1.6 Διατροφή και ΣΔτ1

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία, δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο διατροφικό πλάνο ή πρότυπο το οποίο θα πρέπει να ακολουθούν τα άτομα με ΣΔτ1, αντιθέτως θα πρέπει να υπάρχει εξειδίκευση στο σχεδιασμό των γευμάτων βασισμένη στη γλυκαιμική κατάσταση του ατόμου, την προγραμματισμένη σωματική δραστηριότητα καθώς επίσης και του είδους ινσουλinoθεραπείας που λαμβάνει (Ζαμπέλας Α., 2008). Αναπόσπαστο κομμάτι της διατροφής του ασθενούς με ΣΔτ1 αποτελεί η καταμέτρηση υδατανθράκων, η οποία είναι μία από τις πιο σημαντικές πτυχές της διατροφικής παρέμβασης στον ΣΔτ1. Ξεκίνησε να συστήνεται από το 1995

(H, D. R. de A. P., 2016). Με τον όρο καταμέτρηση υδατανθράκων εννοείται η δυνατότητα σωστής αξιολόγησης της περιεκτικότητας του κάθε γεύματος που πρόκειται να καταναλωθεί σε υδατάνθρακες. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται επομένως η εξισορρόπηση της πρόσληψης υδατανθράκων και αντίστοιχα της χορήγησης ινσουλίνης. Η καταμέτρηση υδατανθράκων αποτελεί την καλύτερη πρόληψη και αποφυγή υπο- και υπερ-γλυκαιμικών επεισοδίων που σε δεύτερο χρόνο προστατεύουν από τις σοβαρές και επικίνδυνες επιπλοκές που εγκυμονεί ο ΣΔ (Diabetes Community UK, 2019). Πολλές είναι οι μελέτες οι οποίες έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της μέτρησης των υδατανθράκων στην γλυκαιμική ρύθμιση των ατόμων με ΣΔτ1 (Yamada E., et al., 2017; Hommel E., et al., 2017; Vaz E. C., et al., 2018; Bell, K. J., et al., 2014).

Στην εξέλιξη του ΣΔτ1, υποστηρίζεται ότι πρακτικότερη προσέγγιση αποτελεί η προαγωγή υγιεινών διατροφικών προτύπων η οποία δίνει έμφαση στην ποικιλία θρεπτικών τροφίμων σε κατάλληλες ποσότητες και όχι στην εστίαση των μακρο- και μικρο-θρεπτικών συστατικών και μεμονωμένων τροφίμων. Έχει φανεί επίσης ότι η διατροφική φροντίδα στα άτομα με ΣΔτ1 συμβάλλει στη μείωση της HbA1c κατά 1,0-1,9% (American Diabetes Association 5, 2019) και πιθανόν του καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως επίσης συμβάλει στη θετική επίδρασή της στη φαρμακευτική αγωγή και στην ποιότητα ζωής των ασθενών (Franz, M. J. et al, 2017).

Στην κατάσταση του ΣΔτ1, στόχοι της διατροφής είναι η βελτίωση ή διατήρηση της ποιότητας ζωής καθώς επίσης η πρόληψη και η θεραπεία της κάθε οξείας ή χρόνιας επιπλοκής του. Στόχος επίσης θα πρέπει να είναι η διατήρηση της ευχαρίστησης κατά την κατανάλωση φαγητού χωρίς να υπάρχουν μόνιμα περιορισμοί και ανησυχίες σχετικά με τις διατροφικές επιλογές και τον γλυκαιμικό έλεγχο (American Diabetes Association. 5, 2019).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

### 2.1 Γενικά στοιχεία για τα εργαστηριακά ζωικά πρότυπα στη μελέτη του σακχαρώδη διαβήτη

Η πρόκληση του ΣΔ εργαστηριακά σε ζωικά πρότυπα οδηγεί στην καλύτερη κατανόηση των διάφορων πτυχών της παθογένεσης της νόσου στον άνθρωπο με απώτερο σκοπό την εύρεση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Οι πειραματικές μελέτες σε ζώα παρέχουν το μεγάλο πλεονέκτημα της εξάλειψης παραγόντων όπως είναι η εθνικότητα, οι οικονομικές και γεωγραφικές μεταβλητές, οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και δίαιτας, οι φυλετικές και ηλικιακές διαφορές, που περιορίζουν σημαντικά τις κλινικές μελέτες. Κατ' επέκταση, τα κατάλληλα ζωικά μοντέλα, παρέχουν έως σήμερα πληθώρα πληροφοριών σχετικά με τους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου του ΣΔ, ενώ συνέβαλαν ως τώρα σημαντικά στο να διακριθούν οι μοριακοί μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η ανάπτυξη, η εξέλιξη και ο θεραπευτικός έλεγχος αυτής της νόσου (Potenza, et al., 2011).

Ο επαγόμενος εργαστηριακά ΣΔ γενικά προκαλείται σε ζωικά πρότυπα με διάφορους τρόπους οι οποίοι περιλαμβάνουν χημικούς, χειρουργικούς ή γενετικούς (ανοσολογικούς) χειρισμούς. Τα περισσότερα πειράματα διεξάγονται σε τρωκτικά, αν και μερικές μελέτες εξακολουθούν να γίνονται σε μεγαλύτερα ζώα. Οι μέθοδοι πρόκλησης διαβήτη και τα ζωικά πρότυπα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο αντιδιαβητικών παραγόντων αναφέρονται παρακάτω (Vogel & Vogel, 2013).

#### Μέθοδοι πρόκλησης εργαστηριακού σακχαρώδη διαβήτη

Διακρίνονται σε:

- α) επαγωγή διαβήτη από αλλοξάνη
- β) παγκρεατεκτομή (συνήθως επίμυων)
- γ) επαγωγή διαβήτη από στρεπτοζοτοκίνη
- δ) ιογενώς επαγόμενο διαβήτη

- ε) ορμονικώς επαγόμενο διαβήτη
- ζ) ινσουλινοανεπάρκεια λόγω αντισωμάτων ινσουλίνης
- η) επαγωγή από άλλα διαβητογόνα συστατικά

Ζώα με διαβήτη προκαλούμενο από γενετικά αίτια

Διακρίνονται σε:

- α) αυθόρμητα διαβητικούς επίμυες
- β) αυθόρμητα διαβητικούς μύες
- γ) κινέζικα χάμστερ
- δ) διαγονιδιακά ζώα
- ε) άλλα είδη με κληρονομικά διαβητικά συμπτώματα

Άλλα μοντέλα

- α) επαγόμενη μεταβολική δυσλειτουργία μέσω δίαιτας
- β) ασπόνδυλα ζωικά μοντέλα

(Vogel & Vogel, 2013).

## **2.2 Επίμυς ως εργαστηριακό ζωικό πρότυπο - Επίμυς Wistar**

Το μεγαλύτερο μέρος της γνώσης μας σε κλάδους όπως η φυσιολογία, η βιοχημεία, η φαρμακολογία και η χειρουργική προέρχεται από πειράματα σε ζώα. Η γνώση των συγκριτικών μελετών ανθρώπινου οργανισμού και ζωικού προτύπου είναι πολύτιμη. Συχνά αρκεί η ομοιότητα ανάμεσα σε άνθρωπο και ζωικό πρότυπο σε μία μόνο πλευρά του υπό μελέτη μηχανισμού για να γίνει η επιλογή ενός ζωικού προτύπου (Desnick RJ, et al., 1982).

Μέχρι πρόσφατα ο αριθμός των ζωικών πρότυπων σε όλους τους τομείς της έρευνας παγκοσμίως δεν ήταν γνωστός και μόνο με εκτιμήσεις υπολογίζεται ότι χρησιμοποιούνται πάνω από 100 εκατομμύρια σπονδυλωτών ανά έτος, συμπεριλαμβανομένων ινδικών χοιριδίων, μύων, επιμύων, πουλιών, χοίρων, κόνικλων κ.α., εκ των οποίων τα 17-50 εκατομμύρια χρησιμοποιούνται στις ΗΠΑ (Garrett, 2012). Η Μεγάλη Βρετανία άρχισε να συλλέγει στοιχεία για τον αριθμό των ζώων στα οποία πραγματοποιούνται έρευνες και τα τελευταία στοιχεία του 2018 έδειξαν ότι το ποσοστό χρήσης ζώων σε πειραματισμούς έπεσε κατά 7% σε σχέση με το προηγούμενο έτος (Understanding Animal Research, 2019).

Όσον αφορά την Ελλάδα, η Κεντρική Αρμόδια Αρχή (Διεύθυνση Προστασίας των Ζώων, Φαρμάκων και Κτηνιατρικών Εφαρμογών) δημοσίευσε στοιχεία για το έτος 2018 που αφορούν τη χρήση ζώων εργαστηρίου για πειραματικούς σκοπούς σε αδειοδοτημένες εγκαταστάσεις. Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 45.790 ζώα εκ των οποίων τα περισσότερα αφορούν μύες (*Mus musculus*) και συγκεκριμένα 33.037 ενώ επίμυες (*Rattus norvegicus*) 2.157 (Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων, Γενική Διεύθυνση Κτηνιατρικής, 2018).

Ο επίμυς (*Rattus Norvegicus*) που χρησιμοποιείται ως ζωικό πρότυπο στην έρευνα στην Ευρώπη από τα μέσα του 1800, έχει αναπτυχθεί από τον άγριο καφέ μυ (Σουμπλής Π. & Βογιατζάκη, 2011, Liu & Fan, 2018). Σήμερα υπάρχουν 50 σχεδόν φυλές, περισσότερα από 400 γενετικά καθορισμένα ομόμικτα στελέχη και 50 ετερόμικτα στελέχη (Zutphen et al., 2002). Οι επικρατέστερες αφορούν τον αλμπίνο επίμυ Wistar, τον αλμπίνο επίμυ Sprague Dawley και τον επίμυ Long-Evans. Ο αλμπίνος επίμυς Wistar έχει μικρό σωματικό μέγεθος, λευκό τρίχωμα & δέρμα, μακρύ κεφάλι, μακριά αυτιά και μήκος ουράς, που είναι πάντα μικρότερο από το μήκος του σώματος του καθώς και κόκκινα μάτια (Vongsak, et al., 2013). Αναπαράγεται γρήγορα και είναι ανθεκτικός στις ασθένειες. Ο αλμπίνος επίμυς Sprague-Dawley είναι μεσαίου σωματικού μεγέθους, αναπαράγεται γρηγορότερα από τον Wistar αλλά είναι ευαίσθητος σε λοιμώξεις του αναπνευστικού. Τέλος, ο επίμυς Long-Evans είναι μικρότερος από τους άλλους δύο, το κεφάλι του είναι μαύρο και έχει μια μαύρη γραμμή κατά μήκος της ράχης του (Krinke G., 2000).



**Εικόνα 2.** Φυλές των επιμύων

(a) Wistar, (b) Sprague-Dawley, (c) Long-Evans. *Πηγή: Alice McVey, 2013*

Οι αρουραίοι Sprague Dawley και Long-Evans αναπτύχθηκαν από αρουραίους Wistar, ενώ οι τελευταίοι φαίνεται ότι είναι πιο δραστήριοι από τους άλλους δύο. Ο επίμυς χρησιμοποιείται ως ζωικό πρότυπο για τη μελέτη πολλών νοσημάτων και καταστάσεων όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι μεταβολικές διαταραχές (π.χ. ο διαβήτης), οι νευρολογικές διαταραχές (π.χ. τα αυτοάνοσα νοσήματα, η επιληψία, η νόσος Parkinson), η ευαισθησία στον καρκίνο και οι νεφρικές παθήσεις. Επίσης χρησιμοποιείται σε μελέτες νευροχειρουργικής και μεταμόσχευσης οργάνων. Η χρήση του μοντέλου έχει συμβάλει σημαντικά στην προαγωγή της υγείας, καθώς συνεχώς ανακαλύπτονται νέες θεραπείες (Krinke G., 2000).

Σε κάποιους ακόμη κλάδους όπου φαίνεται απ' την βιβλιογραφία να έχουν χρησιμότητα οι επίμυες ως ερευνητικό ζωικό πρότυπο, είναι στην οδοντιατρική (National Research Council, 1998), στην εμβρυολογία-τερατολογία (Lindsey J.R., et al., 1979), στην τοξικολογία (Briggs G.B., et al., 1980), στην ογκολογία (Van Hoosier G. L., 1975), στην γεροντολογία (Beaudoin A.R, 1980), στην ανοσολογία (Peckham J.C., 1980) και στην έρευνα των λοιμωδών νοσημάτων (Burek J.D., Hollander C.F., 1980).

Το γονιδίωμα των επίμυων είναι κατά 90% όμοιο με των ανθρώπων. Σχεδόν όλες οι γνωστές έως τώρα ανθρώπινες ασθένειες γονιδιακής βάσης εντοπίζονται σε αντίστοιχα γονίδια στο γονιδίωμα των επίμυων καθιστώντας τους εργαστηριακούς επίμυες κατάλληλα ερευνητικά εργαλεία στην βιοϊατρική έρευνα (Twigger S., et al., 2002).

Επιπλέον, οι επίμυες και γενικά τα τρωκτικά προτιμώνται στην έρευνα για διάφορους λόγους συμπεριλαμβανομένων της ήρεμης συμπεριφοράς τους σε συνδυασμό με το μικρό τους μέγεθος και την ευκολία χειρισμού από τους ερευνητές,

καθώς επίσης και το μειωμένο κόστος στέγασης (Islam M., 2009). Είναι επίσης άμεσα διαθέσιμοι από πολλές εμπορικές και ιδιωτικές πηγές, χαρακτηρίζονται από γενετική ομοιομορφία, το κόστος αγοράς και συντήρησης δεν είναι μεγάλο, ο χειρισμός τους είναι σχετικά απλός, προσαρμόζονται σε νέα περιβάλλοντα-συνθήκες και οι φυσιολογικές τους παράμετροι είναι γνωστές, όπως και η μικροχλωρίδα τους. Τέλος, ο μικρός χρόνος ζωής τους προσδίδει την ευκαιρία διεξαγωγής μικρής χρονικής διάρκειας πειραματικών παρεμβάσεων, που έχουν σκοπό την βελτίωση της υγείας και της ποιότητας της ζωής (Ras T., et al., 2002).

Στην περίπτωση των διαβητικών ζωικών προτύπων, η νόσος στον επίμυ προσομοιάζει περισσότερο με την ανθρώπινη νόσο, ιδιαίτερα στην ικανότητα των περιβαλλοντικών παραγόντων (τοξίνες, στρες, διαίτα, εμβολιασμός κ.α.) να την προκαλέσουν ή να την τροποποιήσουν (Iannaccone P. & Jacob H., 2009).

Ακόμη, ενώ οι περισσότεροι ερευνητές εξετάζουν παραμέτρους στους διαβητικούς επίμυες (από STZ) στο διάστημα των 4-8 εβδομάδων, φαίνεται ότι τα ζωικά πρότυπα στα οποία έχει προκληθεί ο διαβήτης από STZ και παραμένει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (πάνω από 24 εβδομάδες), παρουσιάζουν επιπλοκές οι οποίες προσομοιάζουν με αρκετές από τις χρόνιες επιπλοκές που εκδηλώνονται στον άνθρωπο (νευροπάθεια, διαβητική νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια) και άρα τα καθιστούν ένα καλό μοντέλο για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται και τη διερεύνηση θεραπευτικών προσεγγίσεων (Wei M., et al., 2003).

## **Επίμυς Wistar**

Ο επίμυς Wistar, ο οποίος ανήκει στο γένος *Rattus* και στο είδος *Norvegicus*, είναι ένα συγγενικό στέλεχος επίμυων, ομόζυγοι στους περισσότερους τόπους που παρήχθη από αυστηρή ενδογαμία μεταξύ αδελφών για πολλές γενιές με σκοπό την ανάπτυξη ζώων για έρευνα με την ίδια γενική γενετική σύνθεση (Goldwasser, et al., 2010). Ουσιαστικά, ο επίμυς Wistar είναι ένας αρουραίος αλμπίνο (Albino). Αναπτύχθηκε στο Ινστιτούτο Wistar το 1906, για χρήση στη βιολογική και ιατρική έρευνα, λόγω της σημαντικής ομοιότητας του γενετικού υλικού του θηλαστικού αυτού με αυτό του ανθρώπινου (USDA, 1989). Αποτελεί το πρώτο στέλεχος που εξυπηρέτησε ως πειραματικό μοντέλο, όταν τα εργαστήρια χρησιμοποιούσαν πρωτίστως τον άγριο μυ 'Mus musculus' ο οποίος έχει προέλθει από την Κεντρική Ασία και στη συνέχεια διαδόθηκε σε όλο τον κόσμο. (Υψηλάντης Πέτρος Κ., 2010).

### 2.3 Τροφή και νερό

Ο επίμυς καταναλώνει μικρά γεύματα ανά τακτά χρονικά διαστήματα περίπου το 15% του συνολικού χρόνου κατά τον οποίο είναι ξύπνιος (Van De Weerd, et al., 1997). Η κατανάλωση τροφής και πόσιμου νερού γίνεται συνήθως κατά βούληση. Η καλή διατροφή είναι απαραίτητη για την υγεία των ζώων, ανεξαρτήτως της ανάπτυξης, της αναπαραγωγής και της διατήρησης του πληθυσμού. Η τροφή προσφέρεται με τη μορφή ξηρών δισκίων (pellets). Η σκληρότητα της ξηράς τροφής είναι σημαντική. Εάν αυτή είναι πολύ μαλακιά θα θρυμματίζεται εύκολα και η περισσότερη θα πέφτει στο δάπεδο του κλωβού. Η μαλακιά τροφή θα συμβάλει επίσης σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ατελούς σύγκλισης των σιαγόνων. Αν η τροφή είναι πολύ σκληρή τα ζώα μπορεί να μην είναι σε θέση να τη μασήσουν. Τα ζώα μπορούν να προμηθευθούν νερό μέσω μπουκαλιών και πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη διαβατότητα του στομίου και στην αποφυγή επιμολύνσεων (Fox W., 1965).

### 2.4 Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας των επιμύων

Στους επίμυες απουσιάζει η χοληδόχος κύστη, όχι όμως και ο χοληδόχος πόρος τον οποίο και φέρουν. Στο είδος τους, η επινεφριδεκτομή αποδεικνύεται λιγότερο επικίνδυνη, λόγω της απόστασης μεταξύ επινεφριδίων και κεντρικών αιμοφόρων αγγείων. Εντοπίζεται ο αδένας Harder στον έσω κανθό του οφθαλμού τους, δηλαδή ένας τροποποιημένος δακρυϊκός αδένας, πηγή εκκρίσεων πλούσιων σε πορφυρίνη που λιπαίνουν τον οφθαλμό. Η παραγωγή του εκκρίματός του αυξάνεται σε καταστάσεις στρες, έχοντας ως αποτέλεσμα την εμφάνιση χαρακτηριστικής κόκκινης κηλίδας στο κάτω μέρος των ματιών (Girra L., et al., 2000). Το σωματικό βάρος των ενήλικων αρσενικών, κυμαίνεται μεταξύ 300-500 g και το αντίστοιχο των θηλυκών μεταξύ 250-300 g. Στην περίπτωση του οικιακού επίμυ, η διάρκεια ζωής του κυμαίνεται κατά μέσο όρο μεταξύ 9-18 μηνών, ενώ σε περίπτωση αιχμαλωσίας ή προστατευμένου περιβάλλοντος το χρονικό περιθώριο ζωής φτάνει μέχρι δύο ή και τρία χρόνια (Weiss T. & Burge T., 2012). Παράγοντες που καθορίζουν και ρυθμίζουν τη θερμοκρασία του σώματός τους που είναι 37.5-38.5°C είναι οι ιδρωτοποιοί αδένες που βρίσκονται στην πελματιαία επιφάνεια του άκρου ποδός, όπως και η διαστολή των αγγείων της ουράς. Σε ό,τι αφορά τον καρδιακό ρυθμό κυμαίνεται περίπου στους 300-500 καρδιακούς

παλμούς/λεπτό, ενώ υπάρχει πιθανότητα να αυξηθούν στο διπλάσιο σε στρεσογόνες καταστάσεις. Τέλος, ο αναπνευστικός τους ρυθμός είναι 70-110 αναπνοές το λεπτό. Το στέλεχος, η ηλικία, οι περιβαλλοντικές συνθήκες είναι παράγοντες που μπορεί να κάνουν τις παραμέτρους αυτές να ποικίλλουν σημαντικά (Despommier D., 1980).

## **2.5 Συμπεριφορά και αναπαραγωγή των επιμύων**

Οι επίμυες χαρακτηρίζονται φιλικά ζώα όταν δέχονται ήπιους χειρισμούς, ενώ στους τακτικούς χειρισμούς καθίστανται ακόμα πιο φιλικά στον άνθρωπο (CCAC, 1993; European Council, 2010). Συνήθως παρουσιάζουν περιέργεια και τάση εξερεύνησης του περιβάλλοντα χώρου. Επιπλέον, λόγω της ανάπτυξης δραστηριότητας κατά τη διάρκεια των νυχτερινών ωρών, θεωρούνται νυκτόβια ζώα. Παρ' όλα αυτά χαρακτηρίζονται από αδύναμη όραση, ιδιαίτερα οι αλφικές φυλές, οι οποίες χρησιμοποιούν σε μεγάλο βαθμό την οσμή όπου σηματοδοτούν με ούρα σε χαρακτηριστικά σημεία, το περιβάλλον τους (Clough G., 1982; N. R. Council, 2011). Πρόκειται επίσης για παμφάγα ζώα που διαθέτουν πολύ ισχυρά δόντια για τη σύνθλιψη και μάσηση της τροφής. Ένας κοπτήρας και τρεις γομφίοι παρατηρούνται σε κάθε σιαγόνα, ενώ το μήκος των κοπτήρων καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους αυξάνεται ενώ αντίθετα μειώνεται με τη μάσηση (Weihe WJ., 1987).

Σε ηλικία 6-8 εβδομάδων πραγματοποιείται η ενήβωση του επίμυος, όμως σε σύζευξη οδηγείται κατά την ηλικία 12-16 εβδομάδων ή σε διαφορετική περίπτωση, όταν το αρσενικό ζυγίζει 300 g και το θηλυκό 250 g. Η αναπαραγωγική δραστηριότητά τους διαρκεί 12-18 μήνες, ενώ η εκδήλωση των ωοθηκικών κύκλων παρατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια του έτους (εξ' ου και ο χαρακτηρισμός πολυοιστρικό ζώο) διάρκειας 4-5 ημερών και οιστρικό στάδιο 14 ωρών. Η υπερβολική κινητικότητα του ζώου, η λήψη στάσης ζευγαρώματος και το τρεμούλιασμα των αυτιών του, αποτελούν χαρακτηριστικά συμπτώματα του οίστρου. Προκειμένου να εκδηλωθεί η αναπαραγωγική δραστηριότητα, απαιτείται διάρκεια 12-16 ωρών της φωτοπερίόδου. Η διάρκεια εγκυμοσύνης είναι 21-23 ημέρες, με εξαίρεση την περίπτωση γαλουχίας κατά την διάρκειά της, όπου η εγκυμοσύνη παρατείνεται κατά 3-7 ημέρες. Ο αριθμός των νεογέννητων σε κάθε τοκετό κυμαίνεται μεταξύ 6-12, βάρους 5 g έκαστο, με τον απογαλακτισμό να μπορεί να συμβεί στις 21 ημέρες ζωής. Το τρίχωμα αναπτύσσεται

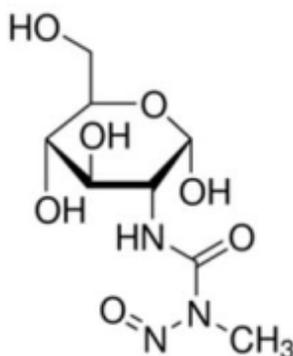
σε ηλικία 2-3 εβδομάδων, όπως επίσης και οι κοπτήρες, η ικανότητα ακοής και το άνοιγμα των οφθαλμών. Τα παραπάνω λαμβάνουν χώρα σε σειρά και σε καθορισμένους χρόνους, το ίδιο και η κινητική δραστηριότητα. Ξεκινούν με περιστροφή κατά την πρώτη εβδομάδα και παρουσιάζουν ολοκληρωμένη κινητική δραστηριότητα την τρίτη εβδομάδα πριν τον απογαλακτισμό (Fox W., 1965).

Συγκρίνοντας την απόσταση του πρωκτού από το γεννητικό άνοιγμα, επιτυγχάνεται ο διαχωρισμός άρρενος και θήλεος, όπου στο αρσενικό ζώο είναι διπλάσια αυτή η απόσταση έναντι του θηλυκού. Επιπλέον, η συγκεκριμένη περιοχή στα θηλυκά ζώα δεν εμφανίζει τριχοφυΐα. Η γαλουχία διαρκεί 21 ημέρες μετά τον τοκετό, και τα μικρά ζώα, σε ηλικία τριών εβδομάδων αρχίζουν την αναζήτηση τροφής, ανεξάρτητα από τη μητέρα τους, όπως και την εξερεύνηση του περιβάλλοντος (Γαλακτίδου Γ., 1993; Giouliana Kontili, 2019; Latham N., & Mason G., 2004).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΤΡΕΠΤΟΖΟΤΟΚΙΝΗ (STZ)

### 3.1 Στρεπτοζοτοκίνη ως διαβητογόνος ένωση: Μηχανισμός δράσης

Η STZ επιλέγεται ως παράγοντας πρόκλησης ΣΔ σε ζωικά πρότυπα, λόγω της σταθερότητάς της και των χημικών της ιδιοτήτων (Lenzen, 2008). Πρόκειται για μια ένωση γλυκοζαμίνης-νιτροζουρίας και η ονομασία της με βάση το χημικό της τύπο είναι 2-δεοξυ-2-(3-μεθυλο-3-νιτροσουρεΐδο)-D-γλυκοκυρανόζη (Εικόνα 3). Είναι μια τοξίνη που απομονώθηκε το 1960 από ένα στέλεχος του μικροβίου *Streptomyces achromogenes*, που απαντάται στο έδαφος, και η διαβητογόνος δράση της πρωτοαναφέρθηκε το 1963 από τους Rakieta et al. (1963). Λίγο αργότερα, μελέτες από τον Junod et al. (1969) ερμήνευσαν τη διαβητογόνο αυτή δράση της STZ, αποδίδοντας τα αποτελέσματά της στην επιλεκτική καταστροφή των β-κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων. Ως αποτέλεσμα αυτής της δράσης, τα ζωικά πρότυπα παρουσιάζουν ανεπάρκεια ινσουλίνης, υπεργλυκαιμία, πολυδιψία και πολουρία, που είναι όλα χαρακτηριστικά συμπτώματα του ΣΔτ1 στον άνθρωπο. Οι επίμυες, οι μύες, η μαϊμού είναι μερικά από τα ζώα που παρουσιάζουν ευαισθησία στην κυτταροτοξική δράση της STZ επί των β-παγκρεατικών κυττάρων που εκκρίνουν ινσουλίνη ενώ παρατηρείται ότι τα κουνέλια παρουσιάζουν μικρότερου βαθμού ευαισθησία (Lenzen, 2008).



**Εικόνα 3.** Χημικός τύπος μορίου STZ. *Πηγή: Alexandros D. Makaronas., 1983*

Η δράση της STZ οδηγεί σε νέκρωση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η πρόσληψή της από τα β-κύτταρα γίνεται μέσω του GLUT2, ενός μεταφορέα της γλυκόζης. Μειωμένη έκφραση του GLUT2 συνδέεται με πρόληψη της διαβητογόνου δράσης της STZ. Τα β-κύτταρα έχουν υψηλά επίπεδα GLUT2 στην πλασματική μεμβράνη γι' αυτό και είναι ευαίσθητα στην ουσία. Η ενδοκυττάρια δράση της STZ οδηγεί σε αλλαγές στη δομή του DNA των β-παγκρεατικών κυττάρων. Έχει αποδειχτεί ότι η νέκρωση των β-κυττάρων και άρα το αποτέλεσμα της τοξικότητας της STZ οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση που επέρχεται στο DNA. Η αλκυλιωτική δράση αυτή της STZ σχετίζεται με τη μεθυλο-νιτροζουρία, προϊόν διάσπασης της STZ, αφότου εισέλθει στα β-κύτταρα. Η βλάβη στο DNA επάγει την ενεργοποίηση της πολυ-ADP-ριβοζυλίωσης, μιας διαδικασίας που είναι πιο σημαντική για την διαβητογένεση από STZ, παρά την ίδια τη βλάβη στο DNA. Η πολυ-ADP-ριβοζυλίωση οδηγεί στην εξάντληση του κυτταρικού ATP και  $\text{NAD}^+$ , αλλά και στην επακόλουθη αναστολή της σύνθεσης και έκκρισης ινσουλίνης. Η αποφωσφορυλίωση του ATP παρέχει ένα υπόστρωμα για την οξειδάση της ξανθίνης, που οδηγεί στο σχηματισμό ριζών υπεροξειδίου και κατά συνέπεια στην παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου καθώς και ριζών υδροξυλίου. Επιπλέον, η STZ απελευθερώνει τοξικές ποσότητες μονοξειδίου του αζώτου (NO), που συμμετέχουν σε περαιτέρω βλάβες του μιτοχονδριακού DNA (Lenzen, 2008).

### 3.2 Στρεπτοζοτοκίνη σε επίμυες

Η επίτευξη πρόκλησης ΣΔ σε εργαστηριακά ζωικά πρότυπα είναι δυνατόν να υλοποιηθεί διττά, είτε χειρουργικά (μερική ή ολική εκτομή παγκρέατος) ή μη χειρουργικά, με τη χορήγηση τοξικών ουσιών για τα β-κύτταρα του παγκρέατος, όπως για παράδειγμα η αλλοζάνη. Εναλλακτικά, τα παραπάνω επιτυγχάνονται και μέσω υπερθερμιδικών διαιτών (υψηλές σε λίπος ή σάκχαρα), χορήγησης ανοσοκατασταλτικών ουσιών ή επιπλέον μέσω ιογενούς μόλυνσης (π.χ. Κοζάκι Β). Σε ό,τι αφορά τον χημικώς επαγόμενο διαβήτη, η αλλοζάνη και ιδιαίτερα η STZ, ανήκουν στις ευρέως χρησιμοποιούμενες ουσίες στις επιστημονικές μελέτες. Οι παραπάνω ουσίες, όταν χορηγηθούν σε διάφορες δοσολογίες, προκαλούν διαταραχές που προσιδιάζουν στην

κατάσταση του ΣΔ. Αυτό οφείλεται στην τοξικότητα που παρουσιάζουν στα β-κύτταρα του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη στα θηλαστικά (Furman, 2015).

Όταν η STZ χορηγηθεί παρεντερικά (ενδοφλεβίως, ενδοπεριτοναϊκά ή υποδορίως) ασκεί τη διαβητογόνο δράση της. Το είδος του ζώου, τα σωματικά χαρακτηριστικά, όπως το βάρος του, η θρεπτική κατάστασή του και η οδός χορήγησης, είναι μερικοί από τους παράγοντες εκ των οποίων εξαρτάται η δόση για την πρόκληση ΣΔ. Η STZ αποτελεί την πιο διαδεδομένη έως σήμερα ουσία και ευρέως χρησιμοποιούμενη για τη πρόκληση ΣΔ στους επίμυες. Χορηγείται δε με σχετική ευκολία, είτε σε μία δόση εφάπαξ, είτε σε πολλαπλές, τόσο στον επίμυ όσο και στον μν. Η πρόκληση ΣΔ στον επίμυ είναι δοσοεξαρτώμενη και συνήθως χορηγείται μια δόση STZ (40 - 70 mg/kg) σε επίμυ ηλικίας 8 - 10 εβδομάδων (Kumar, et al., 2012). Ωστόσο αυτό δεν είναι πολύ ξεκάθαρο (Yanni, et al., 2021).

Για την πρόκληση ΣΔ επαγόμενου από STZ με ενέσιμη χορήγηση χρησιμοποιούνται κατά κανόνα ενήλικες αρσενικοί επίμυες σωματικού βάρους 150 - 320 g και η χορήγηση γίνεται τις περισσότερες φορές ενδοφλέβια. Ως αποτέλεσμα η έκκριση της ινσουλίνης του ορού μειώνεται έως και τέσσερις φορές έπειτα από 6 - 8 ώρες έγχυσης, οδηγώντας σε μια φάση υπογλυκαιμίας, και ακολουθείται από μια κατάσταση διαρκούς υπεργλυκαιμίας. Η επίτευξη της πρόκλησης της νόσου αλλά και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων εξαρτάται πάλι από τη δόση της STZ. Μετά από τη χορήγηση δόσης 60 mg/kg ενδοφλεβίως, τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως ήδη μετά από 24 - 48 ώρες, με υπεργλυκαιμία 800 mg%, γλυκοζουρία και κετοναίμια. Ιστολογικά, παρατηρείται αποκοκκίωση των β-κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων. Μετά από 10 - 14 ημέρες, επιτυγχάνεται η σταθεροποίηση της κατάστασης, επιτρέποντας στο ζωικό πρότυπο να χρησιμοποιηθεί για τη προκλινική μελέτη ή τον έλεγχο του αντιδιαβητικού παράγοντα που θα χρησιμοποιηθεί στη κάθε παρέμβαση (Kumar, et al., 2012).

Συγκεκριμένα, για την πρόκληση κατάστασης που προσομοιάζει στον ΣΔτ1, η δόση STZ κυμαίνεται μεταξύ των 40 - 60 mg/kg σωματικού βάρους, καθώς δόσεις μικρότερες των 40 mg/kg ενδεχομένως να μην είναι αποτελεσματικές. Για την πρόκληση ΣΔ που προσομοιάζει περισσότερο στον ΣΔτ2 του ανθρώπου, όπου ο ασθενής παρουσιάζει ινσουλινοαντίσταση μαζί με διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης, ενδείκνυται η χορήγηση STZ μαζί με μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, αφού με αυτόν τον συνδυασμό φαίνεται να προκαλείται μερική καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και μόνιμη αντίσταση στην ινσουλίνη, κάτι που δεν

επιτυγχάνεται με τη χορήγηση μόνο STZ. Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι ο συνδυασμός χορήγησης φρουκτόζης ad libitum, είτε στο πόσιμο νερό είτε στη δίαιτα του επίμου, με τη χορήγηση μικρότερης δόσης ενέσιμης STZ, ίσως οδηγεί επίσης σε ένα εναλλακτικό μοντέλο επίμυων με ΣΔ, αλλά πιο κοντά στην παθογένεια του ΣΔτ2 (Wilson & Islam, 2012).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΣΔτ1 ΕΠΑΓΟΜΕΝΟΥ ΑΠΟ STZ

Καθώς ο επιπολασμός του ΣΔτ1 αυξάνεται παγκοσμίως διαρκώς, τις τελευταίες δεκαετίες έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες που διερευνούν την επίδραση διατροφικών παρεμβάσεων με φυσικά προϊόντα στη κατάσταση του ΣΔτ1, η οποία προκαλείται σε επίμυες έπειτα από χορήγηση STZ.

Η μελέτη των Rahimi et al. (2011) πραγματοποιήθηκε για να διερευνήσει την επίδραση του ελαίου καρυδιάς (*Juglans regia*) στη γλυκόζη του αίματος και την πιθανή επίδρασή του στην αρχιτεκτονική του παγκρεατικού ιστού. Ο ΣΔ προκλήθηκε σε 20 αρσενικούς επίμυες Wistar, ηλικίας 4-5 εβδομάδων, βάρους 150-200 g, με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση 75 mg/kg σωματικού βάρους STZ. Στο πρωτόκολλο περιλαμβάνονταν ομάδες υγιών και διαβητικών ζώων και συγκεκριμένα υγιή ζώα που λάμβαναν τυπική δίαιτα αλλά και διαβητικά ζώα στα οποία χορηγήθηκε εκχύλισμα καρυδέλαιου (0,6 mg/kg) καθημερινά για έξι εβδομάδες. Μετά το τέλος της παρέμβασης μετρήθηκε η γλυκόζη του αίματος και έγινε ευθανασία, απομονώθηκε το πάγκρεας και ακολούθησε χρώση με αιματοξυλίνη/ηωσίνη με σκοπό να μελετηθεί η μορφολογία των τομών του παγκρέατος. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το έλαιο καρυδιάς μείωσε στατιστικά σημαντικά τη γλυκόζη του αίματος σε σύγκριση με την ομάδα που δεν λάμβανε το έλαιο. Η επιφάνεια των νησιδίων στις τομές του παγκρέατος των διαβητικών ζώων που έλαβαν τυπική δίαιτα μειώθηκε σημαντικά, σε σύγκριση με τους υγιείς επίμυες που έλαβαν τυπική δίαιτα και τους διαβητικούς που έλαβαν το εκχύλισμα του καρυδέλαιου. Αυτά τα αποτελέσματα παροτρύνουν για περαιτέρω έρευνα της κλινικής χρήσης του καρυδέλαιου στη κατάσταση του ΣΔτ1 (Rahimi, et al., 2011).

Μία άλλη μελέτη, αυτή των Ghorbani et al. (2014) είχε σκοπό να αξιολογήσει τις επιδράσεις της κατανάλωσης καρυδιού στο σωματικό βάρος, στην γλυκόζη του αίματος αλλά και στις ορμόνες του φύλου, σε αρσενικούς επίμυες Wistar που έγιναν διαβητικοί έπειτα από χορήγηση STZ (60 mg/kg). Το ενδιαφέρον για την αξιολόγηση των ορμονών του φύλου επικρατεί καθώς ο ΣΔ μπορεί να οδηγήσει σε αναπαραγωγικές δυσλειτουργίες μέσω της παραγωγής ελεύθερων ριζών. Οι επίμυες της μελέτης χωρίστηκαν τυχαία σε 5 ομάδες των έξι ζώων, συμπεριλαμβανομένων των διαβητικών ομάδων που έλαβαν τη διατροφική παρέμβαση με 6, 9 και 12% καρύδια στην διατροφή

τους. Η παρέμβαση διήρκησε 6 εβδομάδες και μετρήθηκαν το σωματικό βάρος, η γλυκόζη του αίματος (σε 3 χρόνους) και οι ορμόνες του φύλου (τεστοστερόνη, θυλακιοτρόπος ορμόνη και ωχρινοτρόπος ορμόνη). Στα αποτελέσματα φάνηκε ότι υπήρξε σημαντική διαφορά στο ποσοστό μεταβολών σωματικού βάρους μεταξύ των ομάδων των διαβητικών ζώων με τυπική δίαιτα και των ομάδων των διαβητικών ζώων με 6%, 9% και 12% δίαιτα καρυδιών. Η γλυκόζη αίματος αυξήθηκε σημαντικά στις ομάδες των διαβητικών ζώων που είτε έλαβαν τυπική δίαιτα, είτε δίαιτα με καρύδια, σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών. Η συγκέντρωση της θυλακιοτρόπου ορμόνης μειώθηκε σημαντικά στη διαβητική ομάδα που έλαβε τυπική δίαιτα, ενώ στις διαβητικές ομάδες που έλαβαν δίαιτα με 9 και 12% καρύδια παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα, όπως στην ομάδα των υγιών ζώων με τυπική δίαιτα. Όσον αφορά τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης τα ευρήματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφόρων ομάδων, παρότι παρατηρήθηκε πως οι δίαιτες των διαφόρων ποσοστών καρυδιών στα διαβητικά ζώα βοήθησαν να παραμείνουν τα επίπεδα της ορμόνης αυξημένα όπως στα υγιή, σε σύγκριση με τα διαβητικά που έλαβαν τη τυπική δίαιτα. Η συγκέντρωση της τεστοστερόνης μειώθηκε στατιστικά σημαντικά στη διαβητική ομάδα που έλαβε τυπική δίαιτα αλλά και στις διαβητικές ομάδες που έλαβαν δίαιτες με καρύδια (μικρότερη μείωση, ειδικά στην ομάδα της δίαιτας με 12% καρύδια), σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών ζώων που έλαβαν τυπική δίαιτα. Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι ο ΣΔ μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιδράσεις στην έκκριση των φυλετικών ορμονών. Η από του στόματος χορήγηση καρυδιών, φάνηκε να αποτρέπει τη σοβαρή απώλεια σωματικού βάρους στα πειραματικά μοντέλα διαβητικών επίμυων αλλά και να ασκεί θετικές επιδράσεις στην έκκριση των ορμονών του φύλου που διαταράσσονται από τον ΣΔ (Ghorbani, et al., 2014).

Τα μούρα καταναλώνονται σε διάφορα μέρη του κόσμου. Σύγχρονες μελέτες έχουν αποδείξει ότι το εκχύλισμα από φρούτο Jamun (είδος μαύρου δαμάσκηνου) που είναι εμπλουτισμένο σε τριτερπενοειδή επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα στην ομοίωση της γλυκόζης σε μη διαβητικούς μύες. Στην έρευνα των Xu et al. (2018) τα αντιδιαβητικά αποτελέσματα του εκχυλίσματος από φρούτο Jamun που χορηγήθηκε σε συγκέντρωση  $100 \text{ mg kg}^{-1}$  με στοματικό καθετήρα για δέκα ημέρες αξιολογήθηκαν σε μύες με ΣΔτ1 προκαλούμενο από STZ. Το εκχύλισμα του φρούτου Jamun φάνηκε ότι, μείωσε σημαντικά την επαγόμενη από STZ υπεργλυκαιμία και τη δυσανεξία στη γλυκόζη, κατέστειλε την αύξηση της ηπατικής γλυκονογένεσης και βελτίωσε τη

δυσλιπιδαιμία στους μύες. Ιστολογικές και άλλες μελέτες έδειξαν ότι, το εκχύλισμα του φρούτου Jamun διατήρησε την αρχιτεκτονική και τη λειτουργία των παγκρεατικών νησιδίων, μείωσε την ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης και ενίσχυσε τη μεταγωγή σήματος ινσουλίνης/Akt μεταξύ άλλων επιδράσεων.

Η μελέτη των Karami et al. (2016) είχε στόχο να αξιολογηθούν τα ευεργετικά αποτελέσματα των υδατικών και υδροαλκοολικών εκχυλισμάτων του καρπού *Berberis vulgaris*, ενός θάμνου που παράγει βρώσιμους όξινους καρπούς, στην κατάσταση του ΣΔτ1 που προκαλείται από STZ σε επίμυες. Σαράντα αρσενικοί επίμυες κατανεμήθηκαν σε 4 ομάδες, μια ομάδα υγιών ζώων με τυπική διαίτα, μία ομάδα διαβητικών με τυπική και 2 ομάδες διαβητικών όπου η κάθε μια έλαβε διαίτα με υδατικό ή υδροαλκοολικό εκχύλισμα σε ποσότητα 200 mg/kg από το στόμα για 30 συνεχόμενες ημέρες. Τα ηπατικά ένζυμα του ορού, τα επίπεδα γλυκόζης και η συγκέντρωση της HbA1c μετρήθηκαν τρεις ημέρες μετά την χορήγηση STZ και την ημέρα 30, καθώς επίσης και η ιστοπαθολογία του ήπατος μελετήθηκε στο τέλος της παρέμβασης. Στις διαβητικές ομάδες της παρέμβασης παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης ορού σε σύγκριση με την υγιή ομάδα, ενώ επίσης εντοπίστηκε χαμηλότερο ποσοστό HbA1c στην ομάδα των υγιών ζώων σε σύγκριση με τις ομάδες των διαβητικών. Στο τέλος της μελέτης, ανιχνεύτηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη δραστηριότητα της ALT ορού (υψηλότερη δραστηριότητα) στις διαβητικές ομάδες που έλαβαν το υδατικό και υδροαλκοολικό εκχύλισμα σε σύγκριση με την διαβητική ομάδα που έλαβε την τυπική διαίτα. Επίσης παρατηρήθηκε χαμηλότερο ποσοστό HbA1c στις διαβητικές ομάδες που έλαβαν τα δύο εκχυλίσματα σε σύγκριση με την διαβητική ομάδα που έλαβε τη τυπική διαίτα. Οι ιστοπαθολογικές αναλύσεις έδειξαν ότι υπήρχαν αρκετές βλάβες στο ήπαρ με βάση την ομαδοποίηση και πιο συγκεκριμένα, η σοβαρότητα και η έκταση των παθολογικών αλλαγών και της φλεγμονής ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των διαβητικών ζώων που έλαβαν τη τυπική διαίτα σε σχέση με την διαβητική ομάδα που έλαβε το υδατικό εκχύλισμα, αλλά και μεγαλύτερη στην ομάδα αυτή σε σχέση με την ομάδα που έλαβε το υδροαλκοολικό εκχύλισμα. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση των δύο εκχυλισμάτων του καρπού *B. Vulgaris* επηρέασε ευεργετικά τα ηπατικά ένζυμα και ιδιαίτερα την ALT, καθώς επίσης μπορεί να επιφέρει ευεργετικές ιδιότητες στις ιστοπαθολογικές βλάβες του ήπατος που προκαλεί ο ΣΔτ1 και στο ποσοστό της HbA1c (Karami, et al., 2016).

Στη μελέτη των Al-Malki & El Rabey (2015) διερευνήθηκε η αντιδιαβητική δράση σκόνης σπόρων *Moringa* σε αρσενικούς επίμυες με ΣΔτ1 που προκλήθηκε από

STZ. Σαράντα ενήλικοι επίμυες βάρους 180-200 g, χωρίστηκαν σε 4 ομάδες, εκ των οποίων οι ομάδες που έλαβαν την διαίτα με την σκόνη σπόρων τους χορηγήθηκαν δύο χαμηλές δόσεις των 50 και των 100 mg/kg σωματικού βάρους για 4 εβδομάδες. Η ομάδα των διαβητικών ζώων έδειξε αυξημένα υπεροξειδία λιπιδίων, αυξημένη IL-6 και μειωμένο αντιοξειδωτικό ένζυμο στον ορό και στο ομογενοποιημένο ιστό των νεφρών σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών ζώων. Οι ανοσοσφαιρίνες (IgA, IgG), η γλυκόζη αίματος νηστείας και η HbA1c αυξήθηκαν επίσης ως αποτέλεσμα της νόσου στις διαβητικές ομάδες. Επιπλέον, η λευκωματίνη μειώθηκε ενώ τα ηπατικά ένζυμα και η α-αμυλάση δεν επηρεάστηκαν. Οι νεφρικές λειτουργίες και τα επίπεδα καλίου και νατρίου στα διαβητικά ζώα της παρέμβασης ήταν αυξημένα ως ένδειξη διαβητικής νεφροπάθειας. Η ανάλυση ούρων έδειξε επίσης γλυκοζουρία και αυξημένα επίπεδα καλίου, νατρίου, κρεατινίνης, ουρικού οξέος και λευκωματίνης. Οι ιστοί των νεφρών και του παγκρέατος παρουσίασαν επίσης παθολογική αλλοίωση σε σύγκριση με τις ομάδες των υγιών ζώων. Η παρέμβαση στις διαβητικές ομάδες με χορήγηση 50 ή 100 mg/kg σωματικού βάρους σπόρους *Moringa* σε σκόνη, βελτίωσε τα επίπεδα όλων αυτών των παραμέτρων, πλησιάζοντας τις τιμές των υγιών ζώων και αποκατέστησε την μορφολογία τόσο του νεφρού όσο και του παγκρέατος σε σύγκριση με την ομάδα των διαβητικών ζώων που δεν έλαβαν τους σπόρους. Ουσιαστικά, ο επαγόμενος από STZ ΣΔτ1 προκάλεσε σοβαρά προβλήματα υγείας τα οποία απεικονίζονται στην αύξηση της γλυκόζης στον ορό και στην αύξηση της HbA1c, κάτι το οποίο είναι σύμφωνο με προηγούμενα ευρήματα (Szkudelski, 2001; Ardawi, et al., 1994). Όπως αναφέρθηκε ο ΣΔτ1 επαγόμενος από STZ, προκάλεσε αύξηση στα υπεροξειδία λιπιδίων και στην IL-6 σε σύγκριση με την ομάδα υγιών ζώων (Al-Malki, & El Rabey, 2015). Αυτό το αποτέλεσμα συνάδει με αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών (Kasolo, et al., 2010; Ghiridhari, et al., 2011; Vongsak, et al., 2013). Η ταυτόχρονη παρέμβαση με σπόρους *Moringa* βελτίωσε αυτές τις παραμέτρους και σχεδόν τις επανέφερε στα φυσιολογικά τους επίπεδα. Αυτό το αποτέλεσμα οφείλεται στις θεραπευτικές ιδιότητες που παρουσιάζουν οι σπόροι *Moringa* (Ghiridhari, et al., 2011; Vongsak, et al., 2013).

Σε άλλη μελέτη, σε αρσενικούς επίμυες που χορηγήθηκε STZ δόσης 35 mg/kg σωματικού βάρους, η καθημερινή από του στόματος χορήγηση 50 mg/kg εσπεριδίνης ή ναριγκίνης για ένα μήνα βελτίωσε την υπεργλυκαιμία και το οξειδωτικό στρες (Mahmoud, et al., 2012). Τα συμπληρώματα διατροφής εσπεριδίνης και ναριγκίνης (200 mg/kg) συσχετίστηκαν επίσης με αντιυπεργλυκαιμικά αποτελέσματα σε μύες μετά από πέντε εβδομάδες παρέμβασης. Η ναριγκίνη και η εσπεριδίνη, οι δύο αυτές

κύριες φλαβανόνες, είναι πλούσιες στα εσπεριδοειδή, με τη ναριγκίνη να είναι υπεύθυνη για την πικρή γεύση του γκρέιπφρουτ. Η ναριγκίνη έχει αναφερθεί ότι έχει αντιοξειδωτική, αντιδιαβητική, υπολιπιδαιμική, καθώς και αντιαθηρογόνο και αντιφλεγμονώδη δράση. Τόσο η ναριγκίνη όσο και η ναριγκενίνη (η μορφή αγλυκόλης της ναριγκίνης) έχουν μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια (Goldwasser, et al., 2010).

Σε μια παρόμοια μελέτη, μύες ηλικίας επτά εβδομάδων που καταλάωναν δίαιτες με ταυτόχρονη χορήγηση εσπεριδίνης ή ναριγκίνης (200 mg/kg) για πέντε εβδομάδες, εμφάνισαν μείωση στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, αύξηση στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης και λεπτίνης στο πλάσμα, αυξημένη δραστηριότητα ηπατικής γλυκοκινάσης (glucokinase, GK), καθώς και εξασθένηση της δραστηριότητας της ηπατικής φωσφατάσης της 6-P-γλυκόζης (Glucose-6-Phosphatase, G6Pase) και της φωσφο-ενολο-πυροσταφυλικής καρβοξυκινάσης (Phospho-enol-pyruvate-carboxy kinase, PEPCK), σε σύγκριση με τα ζώα ελέγχου. Η GK, η οποία είναι ένα ρυθμιστικό ένζυμο της γλυκόλυσης, παρουσιάζει μειωμένη δραστηριότητα, ενώ η PEPCK και η G6Pase, βασικά ένζυμα της γλυκονεογένεσης, είναι αυξημένα στον ΣΔ, λόγω ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη που οδηγεί σε μειωμένη χρήση και αποθήκευση γλυκόζης και αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση γλυκόζης. Έτσι, τα αντιδιαβητικά αποτελέσματα της ναριγκίνης και της εσπεριδίνης μπορεί να οφείλονται κυρίως στη μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, μέσω καταστολής της έκφρασης PEPCK και G6Pase, αν και ο μηχανισμός που σχετίζεται με τις βελτιώσεις στην ηπατική ευαισθησία της ινσουλίνης από αυτές τις ενώσεις δεν έχει διεκρινιστεί πλήρως (Jung, et al., 2006). Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες που δοκιμάζουν τις αντιδιαβητικές ιδιότητες αυτών των φλαβανονών, για να καθοριστεί εάν η διατροφική πρόσληψη ναριγκίνης ή εσπεριδίνης είναι αποτελεσματική στη πρόληψη ή τη θεραπεία του ΣΔ στον άνθρωπο (Babu, Liu, & Gilbert, 2013).

Η μελέτη των Qusti, El Rabey & Balashram (2016) είχε στόχο να αξιολογήσει τη διέγερση του παγκρέατος σε επίμυες με ΣΔ που προκλήθηκε από STZ, χρησιμοποιώντας 20% (w/w) μεθανολικό εκχύλισμα από σπόρους κάρδαμου (*Lepidium sativum*) και 20% (w/w) μεθανολικό εκχύλισμα κανέλας για διατροφική παρέμβαση διάρκειας 28 ημερών. Τα εκχυλίσματα μεθανόλης παρασκευάστηκαν από 200 g αλεσμένου προϊόντος εμποτισμένα σε 1 L μεθυλικής αλκοόλης 90%. Η ομάδα των διαβητικών ζώων που δεν έλαβε τα συστατικά έδειξε σημαντική αύξηση στη γλυκόζη νηστείας, στα υπεροξειδία λιπιδίων, στην IL-6, στο ουρικό οξύ ορού, στην

ουρία, στη κρεατινίνη, στις ανοσοσφαιρίνες και στην αλβουμίνη ούρων και σημαντική μείωση στα αντιοξειδωτικά ένζυμα, στα ιόντα νατρίου, ιόντα καλίου και κρεατινίνη ούρων. Σοβαρές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στους ιστούς των νεφρών και του παγκρέατος σε υπεργλυκαιμικούς επίμυες φάνηκαν επίσης στη διαβητική ομάδα. Παράλληλα, οι ομάδες που υποβλήθηκαν στην παρέμβαση με 20% μεθανολικό εκχύλισμα σπόρων κάρδαμου και μεθανολικού εκχυλίσματος κανέλας έδειξαν σημαντική μείωση στη γλυκόζη νηστείας και όλων των αυξημένων προαναφερθέντων παραμέτρων, καθώς επίσης και αύξηση των ελαττωμένων παραμέτρων που τις επαναφέρει σχεδόν στα φυσιολογικά επίπεδα. Οι ιστοί των νεφρών και του παγκρέατος επίσης βελτιώθηκαν και σχεδόν αποκαταστάθηκαν. Τόσο το μεθανολικό εκχύλισμα σπόρων κάρδαμου, όσο και τα εκχυλίσματα μεθανόλης κανέλας, κατάφεραν να ελέγξουν την υπεργλυκαιμία σε επίμυες με ΣΔ και να βελτιώσουν τις βιοχημικές και ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις, λόγω της αντιοξειδωτικής δράσης των φαινολικών φυτοχημικών ουσιών που περιέχουν (Qusti, et al., 2016).

Η μελέτη των Hassan et al. (2012) διερεύνησε επίσης, την αντιδιαβητική, ηπατοπροστατευτική και λιπιδική ομοιοστατική δράση υδατικού εκχυλίσματος φλοιού της κανέλας (*Cinnamomum zeylanicum*) σε επίμυες με ΣΔτ1, επαγόμενο από STZ. Οι επίμυες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, υγιή ζώα με τυπική διαίτα, διαβητικά με τυπική διαίτα και διαβητικά που έλαβαν 200 mg/kg υδατικού εκχυλίσματος φλοιού, αντίστοιχα. Η χορήγηση έγινε μέσω της στοματικής οδού και διήρκεσε 15 ημέρες. Αναλύθηκαν διάφορες βιοχημικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένων του λιπιδαιμικού προφίλ. Επίσης, αξιολογήθηκε το προφίλ έκφρασης του mRNA για όλα τα ηπατικά ρυθμιστικά ένζυμα γλυκόζης, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αντιδιαβητική δράση του εκχυλίσματος. Τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (total cholesterol, TC), τριγλυκεριδίων (triglycerides, TG), LDL-χοληστερόλης (Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) και VLDL-χοληστερόλης (Very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C), μειώθηκαν σημαντικά στους διαβητικούς επίμυες κατά 12.5, 23.8, 14.9 και 20%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις αρχικές τους τιμές. Το εκχύλισμα αύξησε επίσης τα επίπεδα HDL-χοληστερόλης (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) και του γλυκογόνου στους ιστούς κατά 25.0 και 172.3 %, αντίστοιχα. Ομοίως, τα επίπεδα των ηπατικών ρυθμιστικών ενζύμων γλυκόζης και συγκεκριμένα, της GK, της G6Pase, της PEPCK, της αφυδρογονάσης της 6-P-γλυκόζης (glucose 6-phosphate dehydrogenase, G-6-PDH) και της ινσουλίνης II (Ins II), έδειξαν σημαντική βελτίωση κατά τη διατροφική παρέμβαση με το εκχύλισμα

στους διαβητικούς επίμυες. Αυτά τα αποτελέσματα, ανέδειξαν τις αντιδιαβητικές και υπολιπιδαιμικές ιδιότητες του υδατικού εκχυλίσματος του φλοιού *Cinnamomum zeylanicum*, που μπορούν να βοηθήσουν στην δυσλιπιδαιμία και να συμβάλουν στην πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με τον ΣΔτ1 (Hassan, et al., 2012).

Η μελέτη των Gondi et al. (2015), προσδιόρισε τη σύνθεση της σκόνης φλούδας μάνγκο που συλλέχθηκε από βιομηχανία πολτού μάνγκο και μελετήθηκε η επίδρασή της στη βελτίωση του ΣΔτ1 και των σχετικών επιπλοκών του, σε διαβητικούς επίμυες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η φλούδα του μάνγκο ήταν πλούσια σε πολυφαινόλες, καροτενοειδή και διαιτητικές ίνες. Το εκχύλισμα φλούδας περιείχε διάφορες βιοδραστικές ενώσεις και βρέθηκε ότι είναι πλούσιο σε διαλυτές διαιτητικές ίνες. Το εκχύλισμα φλούδας παρουσίασε επίσης, αντιοξειδωτικές ιδιότητες και προστατευτικές δράσεις σε βλάβες του DNA. Στα διαβητικά ζωικά πρότυπα της μελέτης, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της γλυκόζης στα ούρα, του όγκου των ούρων, της γλυκόζης νηστείας, της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της LDL και μείωση της HDL. Ωστόσο, αυτές οι παράμετροι βελτιώθηκαν στους διαβητικούς επίμυες που έλαβαν τυπική διαίτα με ταυτόχρονη χορήγηση φλούδας μάνγκο σε επίπεδα 5% και 10% της διαίτας. Η παρέμβαση στα διαβητικά ζώα που έλαβαν διαίτα με ταυτόχρονη χορήγηση φλούδας μάνγκο, αύξησε τη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων και μείωσε την υπεροξειδωση των λιπιδίων στο πλάσμα, τους νεφρούς και το ήπαρ, σε σύγκριση με τα διαβητικά ζώα που δεν έλαβαν τη φλούδα μάνγκο. Ακόμη, ο ρυθμός πειραματικής διήθησης και τα επίπεδα λευκοματινουρίας βελτιώθηκαν στη διαβητική ομάδα της παρέμβασης που έλαβε το προϊόν. Η μελέτη με τα αποτελέσματά της, επισήμανε πως η φλούδα μάνγκο είναι ένα υποπροϊόν που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως συστατικό σε λειτουργικά τρόφιμα (Gondi, et al., 2015).

Τέλος, η πρόπολη, ένα φυσικό προϊόν που συλλέγεται από τις μέλισσες, έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζει διάφορες ευεργετικές ιδιότητες. Η μελέτη των Zhou, et al. εξέτασε τις επιδράσεις της κινέζικης και βραζιλιάνικης πρόπολης (που παράγεται από τις μέλισσες *Apis mellifera*) στον ΣΔτ1 που προκλήθηκε από STZ σε 32 επίμυες Sprague-Dawley με δόση 50 mg/kg. Κάθε επίμυς 7 ημέρες μετά την ένεση της STZ, λάμβανε ενδογαστρικά μία δόση των 10 mg είτε κινέζικης είτε βραζιλιάνικης πρόπολης ανά 100 g σωματικού βάρους για 8 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι, η κινέζικη και η βραζιλιάνικη πρόπολη ανέστειλαν σημαντικά την απώλεια

σωματικού βάρους αλλά και την αύξηση της γλυκόζης στο αίμα που προκλήθηκε από την STZ στα διαβητικά ζώα. Επιπλέον, οι επίμυες που έλαβαν πρόπολη εμφάνισαν μείωση των επιπέδων HbA1c κατά 8,4%, σε σύγκριση με τα διαβητικά ζώα που δεν έλαβαν πρόπολη. Η μέτρηση των λιπιδίων του αίματος στα διαβητικά ζώα, φανέρωσε διαταραχή στον μεταβολισμό τους (δυσλιπιδαιμία), ενώ η κινέζικη πρόπολη έδειξε ότι βοήθησε στη μείωση της TC κατά 16,6%. Μία επίσης μείωση στα επίπεδα της τρανσαμινάσης της αλανίνης (alanine transaminase, ALT), της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (aspartate transaminase, AST), του αζώτου της ουρίας του αίματος και του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, ανέδειξε τα ευεργετικά αποτελέσματα της πρόπολης στην ηπατονεφρική λειτουργία. Όλα αυτά τα αποτελέσματα φανερώνουν ότι η κινέζικη και η βραζιλιάνικη πρόπολη, μπορούν να δράσουν βοηθητικά στα συμπτώματα του ΣΔτ1 σε επίμυες, και αυτές οι επιδράσεις μπορεί εν μέρει να οφείλονται στην αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη ιδιότητα της πρόπολης (Zhou, et al., 2011).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΚΟΡΙΝΘΙΑΚΗ ΣΤΑΦΙΔΑ

### 5.1 Γενικά στοιχεία

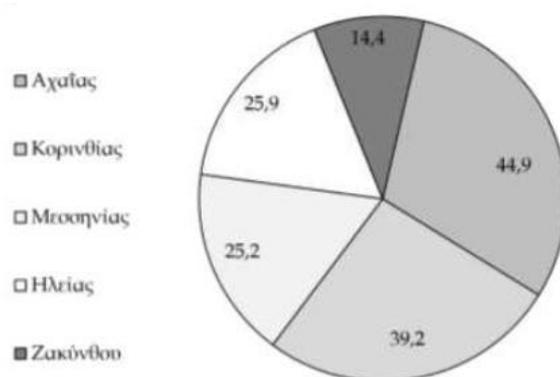
Αναφερόμενοι στην Κορινθιακή σταφίδα (Corinthian raisins ή currants, *Vitis vinifera* L., var. *Apyrena*) εννοούμε το αποξηραμένο προϊόν της αμπέλου (μαύρου σταφυλιού) που χρησιμοποιείται ευρέως στη μεσογειακή διατροφή και παράγεται σχεδόν αποκλειστικά στη Νότια Ελλάδα. Στην ποικιλία της υπάρχουν τρεις εμπορικές υποκατηγορίες, η *Vostizza*, η *Gulf* και η *Provincial*. Στη Βόρεια Πελοπόννησο, παράγεται η πιο ποιοτική κατηγορία με δύο υποκατηγορίες, τη *Vostizza* με προστατευόμενη ονομασία προέλευσης (ΠΟΠ) και τη *Gulf*, που ονομάζεται επαρχιακή σταφίδα και παράγεται στη Δυτική Πελοπόννησο αλλά και σε δύο νησιά, τη Ζάκυνθο και την Κεφαλονιά (Chiou, et al., 2014).

Σήμερα, η σταφίδα αντιπροσωπεύει το 3% περίπου της παγκόσμιας παραγωγής αποξηραμένων αμπελώνων. Πλέον του 80% της παγκόσμιας παραγωγής της είναι ελληνικής προέλευσης. Τρία στάδια περιλαμβάνονται στην παραγωγή της: η προαιρετική διαδικασία προεπεξεργασίας, η ξήρανση και η μεταξήρανση. Η Σουλτανίνα μπορεί να υπόκειται ή όχι σε μέθοδο προεπεξεργασίας, ενώ πριν από την ξήρανση της παραδοσιακής ελληνικής σταφίδας συνήθως δεν εφαρμόζονται οι μέθοδοι αυτές. Τρεις τύποι μεθόδων ξήρανσης υπάρχουν, ξήρανση στον ήλιο, με σκίαση και μηχανική ξήρανση. Οι παραδοσιακές ελληνικές σταφίδες αποξηραίνονται φυσικά στον ήλιο ή τη σκιά, ενώ η Σουλτανίνα μπορεί να αποξηρανθεί φυσικά ή μηχανικά (Vasilopoulou, & Trichopoulou, 2014; Nikolidaki, et al., 2017).



**Εικόνα 4.** Μαύρο σταφύλι από το οποίο προέρχεται η Κορινθιακή σταφίδα

Η Κορινθιακή σταφίδα στην Ελλάδα συνήθιζε να καλλιεργείται σε πολύ μεγάλες εκτάσεις, της τάξεως των 400.000 στρεμμάτων καταλαμβάνοντας την πρώτη θέση μεταξύ των καλλιεργούμενων ποικιλιών αμπέλου στην Ελλάδα. Τα τελευταία χρόνια, το Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης, ύστερα από στατιστική τεκμηρίωση παρατηρεί ραγδαία μείωση της καλλιέργειάς της. Χαρακτηριστικά, αν συγκρίνουμε από το 1965 που η έκταση των στρεμμάτων είχε φτάσει τα 435.724, κάθε 20 χρόνια παρατηρείται μείωση της τάξεως των 100-140.000 στρεμμάτων καλλιέργειας. Συγκεκριμένα το 1985 η καλλιέργεια της Κορινθιακής σταφίδας στην Ελλάδα μειώθηκε στα 289.910 στρέμματα, ενώ το 2005 έφτασε τα 177.566. Τα τελευταία δεδομένα παρουσιάζουν ότι τα τελευταία χρόνια η καλλιέργειά της κυμαίνεται στα 140-150.000 στρέμματα.



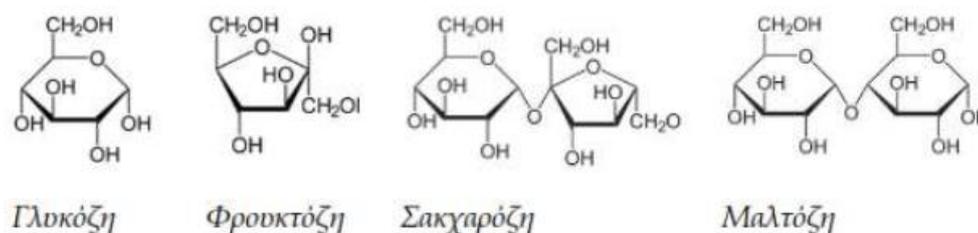
**Εικόνα 5.** Καλλιεργούμενες εκτάσεις (χιλ. στρέμματα) Κορινθιακής σταφίδας για την εμπορική περίοδο 2010 (Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων, 2016).

Η Κορινθιακή σταφίδα καλλιεργείται επίσης και εκτός των ελληνικών συνόρων παρουσιάζοντας όμως μικρότερες αποδόσεις. Φαίνεται ότι η επαρκής ανάπτυξη του καρπού καθώς και ιδιαίτερα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά του (σκούρο χρώμα, στυφή γεύση) απαντώνται στις ελληνικές καλλιέργειες. Πέραν αυτών, ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας για τη διατήρηση των ελληνικών εξαγωγών της Κορινθιακής σταφίδας σε υψηλά επίπεδα, αποτελεί το έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς και οι επιβεβαιωμένες ευεργετικές επιδράσεις της στην υγεία. Τα υψηλά επίπεδα εξαγωγών οφείλονται επίσης και στην διατήρηση της καλύτερης τιμής πώλησης, συγκριτικά με

άλλα ομοειδή προϊόντα, όπως για παράδειγμα η ποικιλία Σουλτανίνας (Karathanos, 1999; Williamson & Carughi, 2010). Ένας ακόμη λόγος όπου η Κορινθιακή σταφίδα έχει αναδειχθεί σε σημαντικό βαθμό, είναι λόγω του υψηλού αντιοξειδωτικού της περιεχομένου (Chiou et al., 2007; Chiou et al., 2014) σε συνδυασμό με το μέτριο γλυκαιμικό της δείκτη (Glycemic Index, GI) παρά την υψηλή συγκέντρωση απλών σακχάρων (Kanellos et al., 2013; Nikolidaki et al., 2016).

## 5.2 Διατροφική αξία και βιοδραστικά συστατικά

Οι Κορινθιακές σταφίδες είναι ένα από τα πιο ευρέως καταναλισκόμενα αποξηραμένα φρούτα που συνδυάζουν τη γλυκιά γεύση, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε σάκχαρα αλλά και την υψηλή διατροφική αξία. Οι Κορινθιακές σταφίδες αποτελούνται από 68-73% σάκχαρα κατά βάρος και η γλυκύτητά τους οφείλεται σε απλούς μονοσακχαρίτες όπως, η γλυκόζη και η φρουκτόζη καθώς επίσης και σε δισακχαρίτες, όπως η σακχαρόζη και η μαλτόζη (Panagoroulou et al., 2018; Wu, 2009).



Εικόνα 6. Σάκχαρα σταφίδας (προβολές Haworth)

Οι σταφίδες αποτελούν επίσης καλή πηγή αδιάλυτων και διαλυτών διαιτητικών ινών (3,3-6,8 g/100 g) και συμβάλλουν στην κάλυψη των συστάσεων για τις διαιτητικές ίνες (USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 23). Η μαννόζη είναι το κυρίαρχο σάκχαρο στις διαλυτές διαιτητικές ίνες. Οι αδιάλυτες διαιτητικές ίνες περιέχουν ελαφρώς περισσότερη γλυκόζη από τα υπολείμματα μαννόζης. Η πηκτίνη (μετρούμενη ως ουρονικά οξέα) αντιπροσωπεύει πάνω από το 50% των συνολικών διαιτητικών ινών, ενώ επίσης, τα επίπεδα λιγνίνης είναι χαμηλά. Οι σταφίδες αποτελούν ακόμη μια εξαιρετική πηγή υδατανθράκων αλλά και μια τροφή με μέτριο

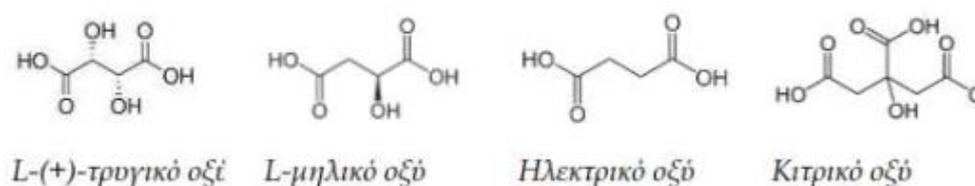
GI, καθιστώντας την ένα ιδανικό σνακ (Vasilopoulou & Trichopoulou, 2014). Περιέχουν επίσης ένα πολύ μικρό ποσοστό λίπους (περίπου 0,43%) (Nikolidaki, et al., 2017), όπου κι' αυτός είναι ένας πρόσθετος λόγος να αποτελούν μια υγιεινή επιλογή.

Εκτός από τα πλεονεκτήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω, οι σταφίδες παρέχουν επίσης σημαντικές ποσότητες φρουκτοολιγοσακχαριτών και συγκεκριμένα φρουκτανών (πάνω από 5 g φρουκτανών/100 g). Οι φρουκτάνες είναι πολυμερή μορίων φρουκτόζης που σχηματίζονται από τα σάκχαρα στα σταφύλια κατά τη διαδικασία της αφυδάτωσης. Οι φρουκτάνες θεωρούνται συστατικά διαιτητικών ινών, και έτσι η προσθήκη φρουκτανών στις συνολικές ίνες της σταφίδας, σχεδόν διπλασιάζει την περιεκτικότητά της σε ίνες. Οι λιαστές σταφίδες περιέχουν 5,7 g φρουκτάνες ανά 100 g φρούτου, υψηλότερες από όλα τα φρούτα που καταναλώνονται συνήθως (Camire & Dougherty, 2003). Συγκεκριμένα, η Κορινθιακή σταφίδα είναι πλούσια σε διαιτητικές ίνες λόγω του ότι καταναλώνεται με τη φλούδα της. Δίαιτες υψηλές σε διαιτητικές ίνες συνιστώνται για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης διαφόρων νοσημάτων όπως η δυσκοιλιότητα, ο ΣΔτ2, η παχυσαρκία, η εκκολπωματίτιδα, ο καρκίνος του παχέος εντέρου και οι καρδιαγγειακές παθήσεις (Maćkowiak, et al., 2016).

Οι φρουκτάνες, επιδεικνύουν επίσης πρεβιοτική δράση στη ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Για παράδειγμα, οι Wijayabahu et al. (2019) διεξήγαγαν μια πιλοτική μελέτη, όπου οι συμμετέχοντες κατανάλωναν καθημερινά τρεις μερίδες σταφίδας (28,3 g η καθεμία) για δεκατέσσερις ημέρες. Η ανάλυση των δειγμάτων κοπράνων έδειξε ότι η συνολική σύνθεση μικροχλωρίδας δεν άλλαξε ουσιαστικά, αν και η συμπερίληψη της σταφίδας είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές αυξήσεις στα στοχευμένα στελέχη, ειδικά στα *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroidetes* sp. και *Ruminococcus* sp., τα οποία έχουν τη δυνατότητα να προσδίδουν οφέλη για την υγεία (Wijayabahu, et al., 2019).

Οι σταφίδες μαζί με τα σταφύλια είναι τα μόνα φρούτα που περιέχουν σημαντικά επίπεδα τρυγικού οξέος (Tartaric Acid, TA), 2,0–3,5 g TA /100 g και 0,6–0,9 g TA /100 g αντίστοιχα (Vasilopoulou & Trichopoulou, 2014). Το TA ανήκει στα οργανικά οξέα τα οποία βρίσκονται φυσικά στα φυτά ως αποτέλεσμα μεταβολικών και βιοχημικών διεργασιών. Τα οργανικά οξέα των φυτικών τροφίμων παίζουν σημαντικό ρόλο στη ποιότητα και τη διατροφική αξία, συμβάλλοντας στις οργανοληπτικές ιδιότητες αλλά και στη χημική και μικροβιακή σταθερότητα. Δρουν ως αντιοξειδωτικά, γαλακτωματοποιητές και ρυθμιστές οξύτητας (Coelho, et al., 2018). Η Κορινθιακή

σταφίδα Vostizza περιέχει κυρίως τρυγικό και μηλικό οξύ, και σε μικρότερο ποσοστό ανιχνεύονται ηλεκτρικό και κιτρικό οξύ (Jackson, 2008).



**Εικόνα 7.** Οργανικά οξέα της σταφίδας

Επιπλέον, η Κορινθιακή σταφίδα έχει εξαιρετικά υψηλή περιεκτικότητα σε βόριο (2,2 mg ανά 100 g), ένα ιχνοστοιχείο που σχετίζεται με την ανάπτυξη και τη διατήρηση υγιών οστών και αρθρώσεων (Vasilopoulou & Trichopoulou, 2014). Θεωρείται ένα σημαντικό στοιχείο στη πρόληψη της αρθρίτιδας αλλά και της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες καθώς επίσης είναι απαραίτητο για τη λειτουργία του εγκεφάλου (Gol, et al., 2019).

Αν και αφυδατωμένο προϊόν, η Κορινθιακή σταφίδα διατηρεί όλα τα συστατικά των νωπών σταφυλιών και αποτελεί τρόφιμο με σημαντικές θρεπτικές ιδιότητες. Έχει υψηλό ενεργειακό περιεχόμενο, λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε σάκχαρα και συγκεκριμένα αποδίδει 320 Kcal/100g προϊόντος (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3.** Διατροφική σύσταση της σταφίδας (g ανά 100 g προϊόντος)

	<b>Σταφίδα</b>
<b>Πρωτεΐνες (g)</b>	2,9
<b>Λίπη (g)</b>	0
<b>Υδατάνθρακες (g)</b>	73
<b>Φυτικές Ίνες (g)</b>	6,8
<b>Ενέργεια (Kcal)</b>	320

Είναι επίσης πλούσια σε πολλές απαραίτητες βιταμίνες, ορισμένες βιταμίνες του συμπλέγματος Β, μεταλλικά στοιχεία (Κ, Mg, Fe, Ca, Ρ), διαιτητικές ίνες και αντιοξειδωτικές φαινόλες. Η μελέτη των Panagoroulou, Chiou & Karathanos (2019) διερεύνησε την περιεκτικότητα σε βιταμίνες του συμπλέγματος Β της Κορινθιακής σταφίδας που παράγεται στην Ελλάδα, καθώς επίσης και την επίδραση της περιοχής και του υψομέτρου καλλιέργειας στην περιεκτικότητα της σε βιταμίνες του συμπλέγματος Β. Η περιεκτικότητα Κορινθιακής σταφίδας σε βιταμίνες αξιολογήθηκε με γρήγη χρωματογραφία υψηλής απόδοσης. Στην Κορινθιακή σταφίδα εντοπίστηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν οκτώ βιταμερή από πέντε διαφορετικές βιταμίνες. Βρέθηκε ότι σε περιεκτικότητα κυριαρχεί η βιταμίνη Β3 ακολουθούμενη από την Β6 την Β1 και την Β2. Η περιεκτικότητα σε Β9 ήταν ελάχιστη (Πίνακας 4). Μικρές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των περιοχών καλλιέργειας, του υψομέτρου καλλιέργειας και των παραλλαγών από καλλιέργεια σε καλλιέργεια. Αυτή η μελέτη ανέδειξε την παρουσία αρκετών υδατοδιαλυτών βιταμινών στην Κορινθιακή σταφίδα που μαζί με άλλα μικροθρεπτικά συστατικά, ενισχύουν περαιτέρω τη θέση της ως μέρος μιας υγιεινής διατροφής (Panagoroulou, et al., 2019).

**Πίνακας 4.** Σύσταση βιταμινών του συμπλέγματος Β στην Κορινθιακή σταφίδα ( $\text{g} \times 10^{-2} \times \text{kg}^{-1}$ ) (Panagoroulou, et al., 2019)

Βιταμίνη Β1 (θειαμίνη)	0,19-0,22
Βιταμίνη Β2 (ριβοφλαβίνη)	0,10-0,15
Βιταμίνη Β3 (νιασίνη)	0,77-2,82
Βιταμίνη Β6 (πυριδοξίνη)	0,27-0,37
Βιταμίνη Β9 (φυλλικό οξύ)	<0,007

Τα φρούτα και τα λαχανικά της διατροφής μας περιέχουν πολλά ανόργανα συστατικά (όπως Ca, Ρ, Na, Κ, Fe, Cu, Mn, Zn, Ι και Se). Με ποικιλία κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών μπορεί να ληφθεί εύκολα η ημερήσια απαραίτητη πρόσληψη ανόργανων συστατικών. Οι σταφίδες, όπως και τα περισσότερα φρούτα, είναι ιδιαίτερα πλούσιες σε κάλιο (Κ: 710 mg/100g). Είναι γνωστό ότι η αύξηση της πρόσληψης καλίου μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση (Vinceti, et al., 2016), καθώς επίσης σε σύγκριση με άλλα φρούτα, έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε Mg και Fe (Πίνακας 5). Είναι επίσης φτωχές σε νάτριο.

**Πίνακας 5.** Περιεκτικότητα της Κορινθιακής σταφίδας σε ανόργανα συστατικά (mg/100g) (Vasilopoulou et al., 2014)

Σύσταση (mg/100 g)	
K	710
Mg	30
Fe	4
Ca	10
P	180

Φαίνεται επίσης να συμβάλουν στη καλύτερη ποιότητα διατροφής, καθώς η αντιοξειδωτική τους ικανότητα έχει συσχετιστεί με το περιεχόμενο σε φαινολικά συστατικά και πως αυτό μπορεί να εμπλέκεται στη βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας. Επιπλέον, οι σταφίδες μπορούν να διατηρήσουν μια καλή στοματική υγεία λόγω της αντιβακτηριδιακής τους δράσης, της χαμηλής πρόσφυσης στα δόντια και του βέλτιστου στοματικού pH που προκαλούν. Η κατανάλωση σταφίδας φαίνεται επίσης να είναι ευνοϊκή για τη λειτουργία του παχέος εντέρου, αν και θα πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιωθεί αυτή η ευεργετική επίδραση. Επιπλέον, η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να επηρεαστεί από την περιεκτικότητα σε πρεβιοτικά της σταφίδας. Κυτταρικές μελέτες και μελέτες σε ζωικά πρότυπα, δείχνουν άλλα πιθανά οφέλη σε συγκεκριμένες ασθένειες, όπως ο καρκίνος και η νόσος του Αλτσχάιμερ. Ωστόσο, απαιτείται βαθύτερη έρευνα και περαιτέρω μελέτες παρέμβασης στον άνθρωπο (Alexandra Olmo-Cunillera, et al., 2019).



**Εικόνα 8.** Κορινθιακή σταφίδα Vostizza

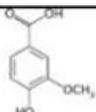
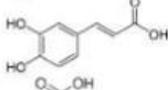
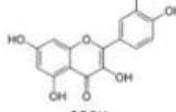
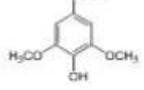
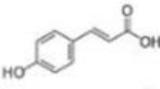
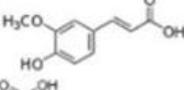
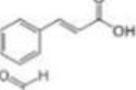
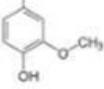
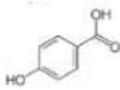
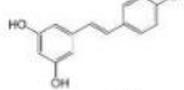
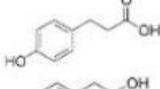
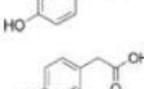
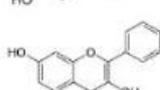
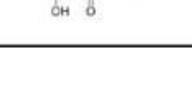
Οι σταφίδες, εκτός από πλούσιες σε διαιτητικές ίνες είναι και πλούσιες σε φαινολικές ενώσεις. Οι φαινολικές ενώσεις είναι συστατικά των τροφίμων που δεν αποδίδουν ενέργεια αλλά αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της διαίτας και βρίσκονται σε φυτικά τρόφιμα, καθώς είναι δευτερογενείς μεταβολίτες των φυτών (Kanazawa K., 2011). Απαντώνται στα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, τα βότανα, το κακάο, το τσάι, το κόκκινο κρασί, το ελαιόλαδο και άλλα φυτικά τρόφιμα (Morton L.W., et al., 2000). Οι φυτικές φαινόλες έχουν αντιοξειδωτική δράση και παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη υγεία ως προληπτικό μέσο έναντι διαφόρων παθήσεων, και κυρίως καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά και διαφόρων τύπων καρκίνου. Η δράση τους φανερώνει ότι προστατεύουν τους ιστούς του σώματος από το οξειδωτικό στρες (Chiou, et al., 2007; Jackson, 2008).

Από χημικής άποψης, οι φαινόλες είναι ενώσεις του βενζολίου με μια ή περισσότερες υδροξυλομάδες απευθείας συνδεδεμένες με τη δομή του δακτυλίου. Ανάλογα δηλαδή την δομή, προκύπτουν και οι διαφορετικές κατηγορίες φαινολικών ενώσεων (Reitzer, et al., 2018).

Οι φαινόλες αποτελούν μια μεγάλη και σύνθετη ομάδα ενώσεων πρωταρχικής σημασίας για τα χαρακτηριστικά και την ποιότητα των οίνων, ειδικά των ερυθρών. Τα κύρια φαινολικά συστατικά που απαντώνται στο σταφύλι είναι είτε φλαβονοειδή είτε μη φλαβονοειδή. Τα πιο κοινά φλαβονοειδή στο σταφύλι είναι οι φλαβονόλες, οι κατεχίνες και οι ανθοκυανίνες (Du F. & Fung YS., 2010; Proestos C., 2004).

Η Κορινθιακή σταφίδα, έπειτα από μελέτη που διεξήχθη από τους Chiou et al., φάνηκε ότι είναι πλούσια σε φαινολικά συστατικά. Η συνολική περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες κυμαινόταν μεταξύ 151mg/100g και 246mg/100g σταφίδας. Ανιχνεύθηκαν συγκεκριμένα 16 διαφορετικές φαινολικές ενώσεις, με κυρίαρχη φαινολική ένωση το βανιλλικό οξύ (μέση συγκέντρωση  $1,24 \pm 0,25$  mg/100 g σταφίδας) και στην συνέχεια, με μικρότερη μέση συγκέντρωση, το καφεϊκό οξύ, το γαλλικό οξύ, τη κερκετίνη, το συριγγικό οξύ, το π-κουμαρικό οξύ, το φερουλικό οξύ, το πρωτοκατεχικό οξύ, το κινναμωμικό οξύ, τη βανιλίνη, το π-υδροξυ-βενζοϊκό οξύ, τη ρεσβερατρόλη, το φλωρετικό οξύ, τη τυροσόλη, το π-υδροξυ-φαινυλοξικό οξύ και τέλος τη καμπερόλη. Στο παρακάτω πίνακα (Πίνακας 6) παρουσιάζονται οι επιμέρους φαινολικές ενώσεις που αναφέρθηκαν με την αντίστοιχη ποσοτικοποίησή τους (Chiou A. et al., 2007; Williamson G. & Carughi A., 2010).

**Πίνακας 6.** Επιμέρους φαινολικές ενώσεις (mg/100g) που ανιχνεύτηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν στην Κορινθιακή σταφίδα Vostizza (Chiou A. et al., 2007)

Πολυφαινόλη (mg/100g σταφίδας)		
Βανιλικό οξύ	1,24 ± 0,25	
Καφεϊκό οξύ	0,55 ± 0,08	
Γαλλικό οξύ	0,52 ± 0,15	
Κουερσετίνη	0,37 ± 0,11	
Συριγγικό οξύ	0,34 ± 0,12	
p-Κουμαρικό οξύ	0,32 ± 0,03	
Φερουλικό οξύ	0,29 ± 0,01	
Πρωτοκατεχικό οξύ	0,28 ± 0,06	
Κιναμωμικό οξύ	0,16 ± 0,01	
Βανιλίνη	0,15 ± 0,01	
p-Υδροξυ-βενζοϊκό οξύ	0,14 ± 0,03	
Ρεβερατρόλη	0,14 ± 0,01	
Φλωρετικό οξύ	0,11 ± 0,00	
Τυροσόλη	0,08 ± 0,00	
p-Υδροξυ-φαιτυλοξικό οξύ	0,05 ± 0,07	
Καμφερόλη	0,05 ± 0,02	
Σύνολο	4,81 ± 0,99	

Σε μεταγενέστερη έρευνα των Chiou A., et al. (2014), αναλύθηκαν 35 παρτίδες Κορινθιακής σταφίδας σε πάνω από 2 καλλιεργητικά έτη και μελετήθηκε για πρώτη φορά η συνολική και μεμονωμένη περιεκτικότητα της σταφίδας σε ανθοκυανίνες. Οι ανθοκυανίνες είναι μια κατηγορία υδατοδιαλυτών φλαβονοειδών που υπάρχουν ευρέως στα φρούτα και τα λαχανικά. Οι διατροφικές πηγές ανθοκυανινών περιλαμβάνουν τα μούρα, τα σταφύλια, τα μήλα, τα δαμάσκηνα, το λάχανο ή τρόφιμα που περιέχουν υψηλά επίπεδα φυσικών χρωστικών. Μετά την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε ανθοκυανίνες, η απορρόφησή τους λαμβάνει χώρα κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ το μεγαλύτερο μέρος της απορρόφησης και του μεταβολισμού γίνεται στον ειλέο του εντέρου. Στο έντερο, οι ανθοκυανίνες υφίστανται αρχικά εκτεταμένο μικροβιακό καταβολισμό ο οποίος παράγει μικροβιακούς μεταβολίτες που απορροφώνται από τον οργανισμό και στη συνέχεια αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα των ανθοκυανινών. Τα οφέλη για την υγεία των ανθοκυανινών έχουν περιγραφεί ευρέως, ειδικά στην πρόληψη ασθενειών που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, όπως καρδιαγγειακές και νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Επιπλέον, πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι επιδράσεις που προάγουν την υγεία που αποδίδονται στις ανθοκυανίνες μπορεί επίσης να σχετίζονται με τη ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου (Kallithraka S., et al., 2005; Mattioli R., et al., 2020).

Η συνολική περιεκτικότητα της Κορινθιακής σταφίδας σε ανθοκυανίνες, βρέθηκε να κυμαίνεται ανάμεσα στο εύρος 205–2253  $\mu\text{g}/100 \text{ g}$  σταφίδας. Συγκεκριμένα, ανιχνεύθηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν έως και πέντε ανθοκυανιδίνη-3-O-γλυκοζίτες (Πίνακας 7). Συνολικά, η σταφίδα Vostizza παρουσίασε υψηλότερη περιεκτικότητα σε ολικές ανθοκυανίνες και χαμηλότερη περιεκτικότητα σε ολικές φαινολικές ουσίες. Αν και η συμβολή της σταφίδας στην ημερήσια πρόσληψη ανθοκυανίνης είναι μάλλον χαμηλή, η συνδυαστική παρουσία και άλλων φαινολικών ενώσεων την καθιστά προϊόν πλούσιας πηγής αντιοξειδωτικών (Chiou A., et al., 2014).

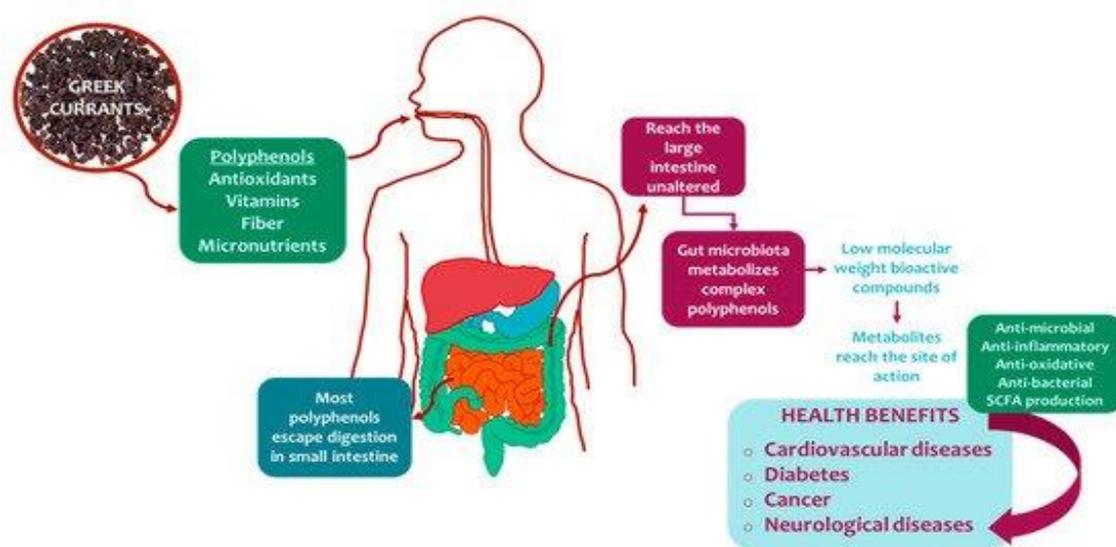
**Πίνακας 7.** Επιμέρους ανθοκυανίνες της Κορινθιακής σταφίδας Vostizza ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ ) (Chiou A., et al., 2014)

Dp-3-OGlc	Cy-3-OGlc	Pn-3-OGlc	Pt-3-OGlc	Mv-3-OGlc
199,5 ± 2,2	303,5 ± 19,4	332,9 ± 21,7	103,8 ± 4,1	218,0 ± 1,1

Dp-3-OGlc: 3-O-γλυκοσίδιο της δελφινιδίνης, Cy-3-OGlc: 3-O-γλυκοσίδιο της κοαντιδίνης, Pn-3-OGlc: 3-O-γλυκοσίδιο της πεονιδίνης, Pt-3-OGlc: 3-O-γλυκοσίδιο της πετουινιδίνης, Mv-3-OGlc: 3-O-γλυκοσίδιο τη μαλβιδίνης

### 5.3 Σταφίδα και επιδράσεις στην υγεία

Η Κορινθιακή σταφίδα αποτελεί όπως αναφέραμε πλούσια πηγή φαινολικών ενώσεων, γνωστές για τα ευεργετικά τους αποτελέσματα σε καρδιαγγειακά νοσήματα (Yanni, et al., 2015). Η σταφίδα και ιδιαίτερα η αυτόχθονη Κορινθιακή δρα προστατευτικά σε βιολογικούς δείκτες σχετικούς με καρδιαγγειακά και εκφυλιστικά νοσήματα, γεγονός που έχει τεκμηριωθεί μέσω προ-κλινικών και κλινικών μελετών. Τα φυτοχημικά, ενώσεις υψίστης σημασίας, έχουν επίδραση στις μεταβολικές δραστηριότητες του οργανισμού, που ρυθμίζουν τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς. Το ενδιαφέρον της επιδημιολογικής έρευνας έχει στραφεί προς την διευκρίνιση των υποκείμενων μηχανισμών και της συσχέτισης μεταξύ λειτουργικών ενώσεων, διατροφής και γενετικής ποικιλότητας. Η επικρατούσα αρχική στρατηγική που σχετίζεται με την ανακούφιση και την πρόληψη ασθενειών, είναι η τροποποίηση της διατροφής σε ένα πιο υγιές πρότυπο. (Papadaki, et al., 2021).



**Εικόνα 9.** Πιθανά οφέλη για την υγεία από την κατανάλωση σταφίδας με ιδιαίτερη έμφαση στα φαινολικά συστατικά. *Πηγή: Papadaki, et al., 2021*

Αρκετές παθολογικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης της καρκινογένεσης και της αθηροσκλήρωσης συνδέονται με το οξειδωτικό στρες, ενώ συγκεκριμένα η οξείδωση της LDL συμβάλλει στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης (Yanni, et al., 2015). Η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε φαινολικά συστατικά συμβάλλει στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου και ορισμένων τύπων καρκίνου, αλλά και την

προστασία της LDL από την οξείδωση. Η επίδραση της Κορινθιακής σταφίδας (Vostizza) στην αθηροσκλήρωση και στα φαινοτικά του πλάσματος διερευνήθηκε από τους Yanni et al. (2015), σε μια μελέτη που έγινε σε υπερχοληστερολαιμικά κουνέλια στα οποία οι αλλοιώσεις των αγγείων τους προσομοιάζουν με την ανάπτυξη της νόσου στα πρώιμα στάδια στον άνθρωπο (Yanni, 2004). Παρατηρήθηκε μείωση του οξειδωτικού στρες και μείωση της έκτασης των αθηρωματικών αλλοιώσεων στα αγγεία των υπερχοληστερολαιμικών ζώων που κατανάλωναν σταφίδα (Yanni, et al., 2015).

Η συμπερίληψη της σταφίδας στη διατροφή έχει επίσης προταθεί για να προσφέρει οφέλη στην πρόληψη των νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Οι GoI et al. (2019) αξιολόγησαν την προστατευτική επίδραση της σταφίδας έναντι των ελλειμμάτων στη χωρική μνήμη και του οξειδωτικού στρες σε ζωικά μοντέλα της νόσου Αλτσχάιμερ. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι παρέμβαση με σταφίδα μεσολάβησε σε αύξηση της χωρικής μνήμης, υποδεικνύοντας μια νευροπροστατευτική δράση σε ζωικά μοντέλα (GoI, et al., 2019). Ομοίως, οι Ghorbanian et al. (2018) έδειξαν ότι η χορήγηση σταφίδας σε ηλικιωμένους επίμυες προσέφερε αύξηση στα επίπεδα αντιοξειδωτικών στο αίμα και ενίσχυσε τη γνωστική λειτουργία, επηρεάζοντας έτσι θετικά τη χωρική μνήμη (Ghorbanian, et al., 2018).

Για την αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας των φυτοχημικών ουσιών της Κορινθιακής σταφίδας, οι Kanellos et al. (2013) διεξήγαγαν μια κλινική δοκιμή που περιελάμβανε 15 υγιείς εθελοντές, στην οποία αξιολογήθηκαν, η οξειδωτική δραστηριότητα του πλάσματος και η περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες και τερπενοειδείς ενώσεις. Ταυτοποιήθηκαν 16 φαινολικές ενώσεις και ολεανολικό οξύ στο πλάσμα, αποδεικνύοντας την βιοδιαθεσιμότητα των αντιοξειδωτικών συστατικών της σταφίδας και την αντιοξειδωτική της δράση (Kanellos, et al., 2013).

Ομοίως, οι Kanellos et al. (2013) διερεύνησαν τις μεταβολικές αποκρίσεις γλυκόζης και ινσουλίνης μετά την κατανάλωση Κορινθιακής σταφίδας σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ΣΔτ2. Και στις δύο ομάδες της παρέμβασης οι οποίες κατανάλωναν Κορινθιακή σταφίδα παρατηρήθηκε βελτιωμένη απόκριση και των δύο αυτών παραμέτρων. Ο GI υπολογίστηκε  $66,3 \pm 3,4$ . Η συμπερίληψη της σταφίδας στη διατροφή θα μπορούσε να αποδειχθεί ευεργετική στη μεταγευματική απόκριση, τόσο για τον υγιή πληθυσμό όσο και για τους διαβητικούς ασθενείς (Kanellos, et al., 2013).

Για να διευκρινιστεί περαιτέρω η επίδραση της κατανάλωσης Κορινθιακής σταφίδας και η επίδραση στους ασθενείς με ΣΔ, οι Kanellos et al. (2014) διεξήγαγαν μια διπλή, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, στην οποία μελετήθηκαν η

αρτηριακή πίεση, η γλυκόζη νηστείας, η HbA1c, η αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος και τα επίπεδα διαφόρων κυτταροκινών στο πλάσμα ασθενών με ΣΔτ2. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η κατανάλωση Κορινθιακής σταφίδας θα μπορούσε να βοηθήσει στον έλεγχο της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Παρατηρήθηκε επίσης, αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος αποδεικνύοντας τα ευεργετικά οφέλη της κατανάλωσης Κορινθιακής σταφίδας σε ασθενείς με ΣΔτ2 (Kanellos, et al., 2014).

Επιπλέον, μια πρόσφατη ερευνητική μελέτη χρησιμοποίησε τη Κορινθιακή σταφίδα ως συμπληρωματικό γεύμα πριν από την άσκηση παρατεταμένης ποδηλασίας. Αποδείχθηκε ότι η Κορινθιακή σταφίδα προσέφερε την ίδια ευεργετική δράση με ένα ρόφημα γλυκόζης (συμπλήρωμα υδατανθράκων) στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα μετά την κατανάλωσή της, παράγοντας που σχετίζεται με βελτιωμένη αθλητική απόδοση (Deli, et al., 2018).

Σε μία μερικώς τυχαίοποιημένη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή, διερευνήθηκε η γλυκαιμική και ινσουλιναιμική απόκριση μετά από κατανάλωση πρωινού γεύματος 2 διαφορετικών συνιστώμενων μερίδων σταφίδας σε σύγκριση με την κατανάλωση πρωινού με λευκό ψωμί, σε υγιείς άνδρες ή μη έγκυες γυναίκες ηλικίας 18-75 ετών, μετά από 10-14 ώρες ολονύκτια νηστεία. Οι δέκα επιλεγμένοι συμμετέχοντες (τέσσερις άντρες και έξι γυναίκες) με μέση ηλικία τα 39 έτη και μέσο ΔΜΣ: 26,4 kg/m<sup>2</sup>, μελετήθηκαν σε διάστημα 2 έως 8 εβδομάδων και τους ζητήθηκε να διατηρήσουν σταθερές διατροφικές συνήθειες καθώς και σταθερές συνήθειες δραστηριότητας καθ' όλη τη διάρκεια της συμμετοχής τους στη μελέτη. Τα πρωινά γεύματα της μελέτης στην περίπτωση της σταφίδας, περιείχαν είτε μερίδα 69 g προϊόν με 50 g υδατάνθρακες, είτε μερίδα 28 g προϊόν με 20 g υδατάνθρακες. Στην περίπτωση του λευκού ψωμιού η μερίδα του πρωινού γεύματος ήταν 108 g προϊόν με 50 g υδατανθράκων. Η μεταγευματική γλυκόζη και ινσουλίνη μετρήθηκαν σε διάστημα 2 ωρών για τον προσδιορισμό του GI και του γλυκαιμικού φορτίου. Και τα δύο γεύματα σταφίδας (με 20 και 50 g υδατανθράκων), οδήγησαν σε σημαντικά μειωμένες μεταγευματικές αποκρίσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε σύγκριση με το γεύμα του λευκού ψωμιού ( $p < 0,05$ ). Η ευνοϊκή επίδραση της σταφίδας στη μεταγευματική γλυκαιμική και ινσουλιναιμική απόκριση και ο μέτριος GI, σε συνδυασμό με τα άλλα μεταβολικά της οφέλη μπορεί να υποδηλώνει ότι η σταφίδα είναι μια υγιής επιλογή όχι μόνο για τον γενικό πληθυσμό αλλά και για άτομα με ΣΔ ή αντίσταση στην ινσουλίνη (Esfahani, et al., 2014).

Μια μεταγενέστερη τυχαιοποιημένη, πολλαπλή διασταυρούμενη δοκιμή, η οποία μελετά την επίδραση αποξηραμένων φρούτων στην τροποποίηση της μεταγευματικής απόκρισης γλυκόζης, αξιολόγησε την ικανότητα 4 αποξηραμένων φρούτων (χουρμάδες, βερίκοκα, σταφίδες, σταφίδες ποικιλίας Σουλτανίνας) να μειώσουν τη μεταγευματική γλυκαιμία. Δέκα υγιείς συμμετέχοντες (7 άνδρες, 3 γυναίκες, μέσης ηλικίας  $\pm$  SD:  $39 \pm 12$  έτη και ΔΜΣ:  $25 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>) έλαβαν 3 γεύματα ελέγχου λευκού ψωμιού και 12 δοκιμαστικά γεύματα αποξηραμένων φρούτων με τυχαία σειρά. Τα γεύματα δοκιμής περιλάμβαναν είτε καθένα από τα 4 αποξηραμένα φρούτα (χουρμάδες, βερίκοκα, σταφίδες, Σουλτανίνα), είτε αντικαθιστώντας το ήμισυ των υδατανθράκων του λευκού ψωμιού με ξηρά φρούτα (25 g υδατανθράκων από λευκό ψωμί και 25 g από ξηρό φρούτο), είτε παρέχοντας μαζί με τα 50 g υδατανθράκων από λευκό ψωμί, μια μικρή δόση (7,5 g) φρουκτόζης που προστέθηκε δηλαδή στο λευκό ψωμί. Κάθε γεύμα της μελέτης σχεδιάστηκε ώστε να περιέχει συνολικά 50 g υδατανθράκων, με εξαίρεση τα γεύματα της μελέτης που δοκιμάζουν το αποτέλεσμα της φρουκτόζης. Η δόση των 7,5 g φρουκτόζης προήλθε τόσο από ελεύθερη φρουκτόζη όσο και από φρουκτόζη συνδεδεμένη σε σακχαρόζη. Όλα τα αποξηραμένα φρούτα βρέθηκαν να έχουν χαμηλότερο GI από αυτόν του λευκού ψωμιού (GI = 71). Ωστόσο, μόνο τα αποξηραμένα βερίκοκα (GI =  $42 \pm 5$ ), οι σταφίδες (GI =  $55 \pm 5$ ) και οι Σουλτανίνες ( $51 \pm 4$ ) έδειξαν σημαντική επίδραση στο GI ( $p < 0,05$ ). Όταν οι μισοί υδατάνθρακες του λευκού ψωμιού αντικαταστάθηκαν από τα ξηρά φρούτα, παρατηρήθηκε ότι όλα τα αποξηραμένα φρούτα μείωσαν τον GI του γεύματος. Κανένα από τα αποξηραμένα φρούτα δεν έδειξαν ευεργετική δράση απ' τη χορήγηση της φρουκτόζης. Συμπερασματικά, τα αποξηραμένα φρούτα είχαν χαμηλότερο GI και μείωσαν τη γλυκαιμική απόκριση του λευκού ψωμιού (μέσω της αντικατάστασης των μισών υδατανθράκων). Απαιτούνται όμως πιο μακροχρόνιες τυχαιοποιημένες δοκιμές για να επιβεβαιωθεί εάν τα αποξηραμένα φρούτα μπορούν να συμβάλουν στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, καθώς και να αξιολογηθεί εάν άλλα είδη αποξηραμένων φρούτων σε συνδυασμό με άλλες τροφές που έχουν υψηλό GI, θα δείξουν παρόμοια ευρήματα (Viguiliouk, et al., 2018).

Τέλος, μια ακόμη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων, σύγκρινε διάφορα σνακ μεταξύ τους, και συγκεκριμένα την κατανάλωση σταφίδας τρεις φορές την ημέρα και την κατανάλωση επεξεργασμένων εμπορικών σνακ, αξιολογώντας την γλυκαιμική απόκριση και τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Δεκαπέντε υγιείς άντρες και γυναίκες έλαβαν τυχαία τα σνακ (100

kcal/μερίδα) και οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη, την 4<sup>η</sup>, την 8<sup>η</sup> και την 12<sup>η</sup> εβδομάδα της παρέμβασης. Στα αποτελέσματα της μελέτης δεν φάνηκε να επηρεάστηκαν σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας από την κατανάλωση όλων των σνακ. Όμως στις 12 εβδομάδες φάνηκε ότι η κατανάλωση σνακ με σταφίδες, συνέβαλε σημαντικά στη βελτίωση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απόκρισης. Επίσης παρατηρήθηκε, στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα HbA1c των ατόμων που έλαβαν τα σνακ σταφίδας συγκριτικά με τα υπόλοιπα σνακ. Η πρόσληψη σταφίδας συσχετίστηκε ακόμη, με στατιστικά σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης ( $p < 0,015$ ), ενώ δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη κατανάλωση των άλλων σνακ. Το σωματικό βάρος δεν άλλαξε σημαντικά σε καμία ομάδα. Η έρευνα συμπερασματικά κατέληξε ότι, η τακτική κατανάλωση σταφίδας μπορεί να μειώσει τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης αλλά και τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής πίεσης (Anderson, et al., 2014).

## ***ΜΕΡΟΣ Β – ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ***

## ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξεταστεί η επίδραση διατροφικής παρέμβασης με ξηρό φρούτο και συγκεκριμένα Κορινθιακή σταφίδα (Vostizza), στην κατάσταση του ΣΔτ1 η οποία προκαλείται σε επίμυες μετά από χορήγηση STZ. Η μελέτη αποτελεί μέρος μεγαλύτερης μελέτης, η οποία εξετάζει την επίδραση της χορήγησης Κορινθιακής σταφίδας στο εντερικό μικροβίωμα.

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Μελετήθηκαν 24 επίμυες είδους «RCCHan:Wistar» με τα εξής χαρακτηριστικά: γένους αρσενικού, ηλικίας 14 εβδομάδων και σωματικού βάρους 350-400 g. Οι επίμυες στεγάστηκαν μεμονωμένα σε περιβάλλον ελεγχόμενης θερμοκρασίας ( $21 \pm 2$  °C με σχετική υγρασία  $50 \pm 5\%$ ) με κύκλο φωτός/σκότους 12 ωρών (περίοδος φωτός μεταξύ 7:00 και 19:00) σε ατομικά πολυανθρακικά κλουβιά (Εικόνα 10), στη Μονάδα Ζωικών Προτύπων και Πειραματικής Χειρουργικής του ΠΒΕΑΑ.



**Εικόνα 10.** Κλώβιοι στέγασης επίμυων



**Εικόνα 11.** Σύστημα ατομικών αεριζόμενων κλωβών στη Μονάδα Ζωικών Προτύπων του ΙΒΕΑΑ

Η πειραματική διαδικασία ξεκινά εφόσον ολοκληρωθεί η φάση εγκλιματισμού των ζώων. Πιο συγκεκριμένα, τα ζώα για μία εβδομάδα αφέθηκαν να εγκλιματιστούν σε ατομικούς κλωβούς και είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε συνήθη τροφή για επίμυες και νερό βρύσης. Στη διάρκεια αυτή της εβδομάδας μετρήθηκε η ποσότητα τροφής που συνηθίζουν να καταναλώνουν τα υγιή ζώα και η ποσότητα νερού επίσης.

Ο χειρισμός των ζωικών προτύπων αλλά και ο πειραματισμός, διενεργήθηκε σε συμμόρφωση με τα Ευρωπαϊκά πρότυπα και την Ευρωπαϊκή οδηγία 2010/63 και εγκρίθηκε από την Κτηνιατρική Διεύθυνση της Νομαρχίας Αθηνών την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του ΙΒΕΑΑ και την αντίστοιχη Επιτροπή του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου. Η πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Ζωικών Προτύπων και στα Πειραματικά Χειρουργεία του ΙΒΕΑΑ, από εξειδικευμένο προσωπικό.

Οι 12 από τους επίμυες σε ηλικία 14 εβδομάδων έγιναν διαβητικοί μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση διαλύματος STZ (Sigma-Aldrich, Germany) με δόση 60 mg/kg σωματικού βάρους που είχε παρασκευαστεί σε ρυθμιστικό διάλυμα κιτρικού νατρίου pH 4,5 και συγκέντρωσης 0,1 M. Η χορήγηση έγινε νωρίς το πρωί και τα ζώα ήταν σε κατάσταση μη νηστείας. Διαβητικοί θεωρήθηκαν 7 ημέρες μετά τη χορήγηση του διαλύματος STZ, όσοι επίμυες είχαν μεταγευματική συγκέντρωση γλυκόζης αίματος >250 mg/dL, που συνοδεύονταν από συμπτώματα πολυουρίας και πολυδιψίας. Τα επίπεδα της γλυκόζης παρακολουθούνταν με τη χρήση σακχαρόμετρου (OneTouch Verio Flex™, Lifescan Canada Ltd) μια φορά την εβδομάδα, προκειμένου να παρατηρούνται τα επίπεδά της καθ' όλη τη διάρκεια του πειραματικού πρωτοκόλλου ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν έχει γίνει υποστροφή της νόσου, δηλαδή ότι τα ζώα παρέμεναν διαβητικά. Τα ζώα παρακολουθούνταν καθημερινά και παρατηρούνταν τα συμπτώματα της νόσου όπως η πολυουρία (στρωμνή) και η πολυδιψία (μεγαλύτερη κατανάλωση νερού).

## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Τα ζωικά πρότυπα, χωρίστηκαν με τυχαίο τρόπο σε 4 ομάδες με βάση την κατάσταση υγείας τους (διαβητικά ή υγιή) αλλά και με βάση την διατροφή τους (τυπική διαίτα ή διαίτα με σταφίδα):

ΟΜΑΔΑ Α: Υγιή ζώα που έλαβαν τυπική διαίτα (ΥΔΤ, n=6)

ΟΜΑΔΑ Β: Υγιή ζώα που ταυτόχρονα με την τυπική διαίτα έλαβαν και σταφίδα (ΥΔΣ, n=6)

ΟΜΑΔΑ Γ: Διαβητικά ζώα που έλαβαν τυπική διαίτα (ΔΔΤ, n=6)

ΟΜΑΔΑ Δ: Διαβητικά ζώα που ταυτόχρονα με την τυπική διαίτα έλαβαν και σταφίδα (ΔΔΣ, n=6).

Η διατροφική παρέμβαση ξεκίνησε μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση της STZ και οι επίμυες λάμβαναν καθημερινά μια σταθερή ποσότητα τροφής κατά τη διάρκεια ολόκληρης της πειραματικής περιόδου. Ως διαίτα ελέγχου ορίστηκε η τυπική διαίτα που περιλαμβάνει 20 g ξηράς τροφής/ ημέρα/ ζώο, ενώ ως διαίτα με σταφίδα ορίστηκε η μικτή διαίτα που περιλαμβάνει 18 g ξηράς τροφής/ ημέρα/ ζώο συν 2 g σταφίδας/ ημέρα/ ζώο (το 10% της τροφής τους). Η ξηρά τροφή των ζώων ήταν σε μορφή σύμπηκτων pellets, ακτινοβολημένη και συσκευασμένη σε κενό αέρα (Mucedola, Diet Standard, 4RF22, Italy). Η σύσταση της διαίτας παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8.** Διατροφική ανάλυση (g/100 g τροφής) και ενεργειακό περιεχόμενο (kcal/100 g) της τυπικής διαίτας και της διαίτας με σταφίδα (τυπική διαίτα + 10% σταφίδα) που χορηγήθηκε στα ζωικά πρότυπα.

	<b>Τυπική Δίαιτα</b>	<b>Τυπική Δίαιτα + 10% Σταφίδα</b>
<b>Πρωτεΐνες (g)</b>	18,5	16,9
<b>Λίπη (g)</b>	3,0	2,7
<b>Υδατάνθρακες (g)</b>	46,3	49,0
<b>Φυτικές Ίνες (g)</b>	6,0	6,1
<b>Ενέργεια (Kcal)</b>	387,6	380,8

Αναλυτικότερα, ζυγισμένη ποσότητα τυποποιημένης ξηράς τροφής και σταφίδας τοποθετούνταν καθημερινά στη ταΐστρα του κλωβού. Φρέσκια τροφή παρεχόταν στα ζώα κάθε πρωί, ίδια ώρα, και αν παρέμενε τροφή από την προηγούμενη ημέρα, αφαιρούνταν από τα κλουβιά. Η διατροφική παρέμβαση διήρκησε 4 εβδομάδες και στην έναρξη πραγματοποιήθηκε η πρώτη αιμοληψία (λήψη 1 mL αίματος). Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν συνολικά 2 φορές κατά τη πειραματική διαδικασία, δηλαδή πρώτη φορά στην αρχή της παρέμβασης και δεύτερη φορά στο τέλος, από την πλευρική ουριαία φλέβα, μετά από βωρη νηστεία, με ηπαρινισμένο καθετήρα. Με φυγοκέντρηση παραλήφθηκε το πλάσμα και τα δείγματα φυλάχθηκαν στους  $-80^{\circ}\text{C}$ , μέχρι τη διενέργεια των βιοχημικών αναλύσεων. Συγκεκριμένα προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις, της γλυκόζης, της TC, των TG, της HDL-C, της LDL-C καθώς και των ηπατικών τρανσαμινασών SGOT/AST και SGPT/ALT σε έναν αυτοματοποιημένο βιοχημικό αναλυτή (Cobas 8000, Roche) χρησιμοποιώντας kit που διατίθενται στο εμπόριο (Roche). Τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα, στην αρχή και στο τέλος της διατροφικής παρέμβασης, μετρήθηκαν με τη μέθοδο ELISA, χρησιμοποιώντας ένα εμπορικά διαθέσιμο ELISA kit (EZRFI-13K, Merck Millipore, Germany). Επίσης κατά τη διάρκεια της παρέμβασης πραγματοποιήθηκε και δειγματοληψία κοπράνων για περαιτέρω αναλύσεις.

Στην έναρξη της διατροφικής παρέμβασης πραγματοποιήθηκε ζύγιση σωματικού βάρους των ζώων. Η ζύγιση επαναλαμβανόταν μια φορά την εβδομάδα και κάθε φορά ίδια ώρα το πρωί. Η υγεία και η γενική κατάσταση των επίμυων παρακολουθούνταν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης από εξειδικευμένο κτηνίατρο.



**Εικόνα 12.** Επίμυς Wistar ενώ καταναλώνει την Κορινθιακή σταφίδα κατά την διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης



**Εικόνα 13.** Επίμυς Wistar ενώ καταναλώνει την τυπική τροφή

Στο τέλος της παρέμβασης, έγινε ευθανασία των ζώων με εισπνοή περίσσειας ισοφλουρανίου. Ακολούθησε απομόνωση τμημάτων του εντέρου και λήψη αίματος από την οπίσθια κοίλη φλέβα, με σκοπό τη μελλοντική ανάλυση του εντερικού μικροβιώματος και τον προσδιορισμό δεικτών φλεγμονής αντίστοιχα.

### **Στατιστική ανάλυση**

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS, version 22.0 (IBM SPSS Statistics). Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέσοι όροι (average)  $\pm$  τυπικό σφάλμα μέσου όρου (Std. Error of Mean - SEM). Έγινε έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής και ακολούθησε ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA for repeated measures), σε συνδυασμό με το τεστ Bonferroni για τον προσδιορισμό των σημαντικών διαφορών. Η τιμή p-value  $<0,05$  ορίστηκε ως το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας.

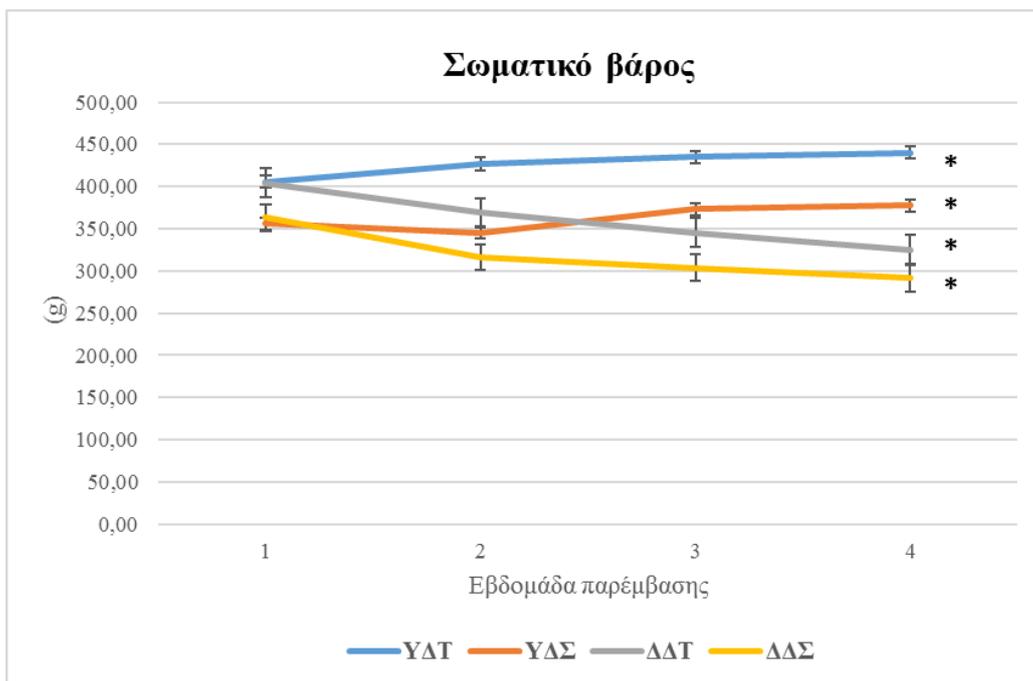
## ***ΜΕΡΟΣ Γ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ***

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο παρακάτω γράφημα (Σχήμα 1) παρουσιάζεται η πορεία μεταβολής των σωματικών βαρών για την κάθε ομάδα ζωικών προτύπων που μελετήθηκαν (ΥΔΤ, ΥΔΣ, ΔΔΤ, ΔΔΣ) ανά εβδομάδα παρέμβασης. Παρατηρώντας και συγκρίνοντας τις ομάδες διαπιστώθηκε ότι, στα ζώα όπου έγινε η πρόκληση του ΣΔ (δηλαδή στις ομάδες ΔΔΤ και ΔΔΣ) παρουσιάζεται σταδιακή απώλεια του σωματικού τους βάρους κατά την διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης (ένα χαρακτηριστικό της νόσου του ΣΔτ1), ενώ το αρχικό τους σωματικό βάρος δεν είχε σημαντικές διαφορές σε σχέση με των δύο άλλων ομάδων (350-400 g). Αυτή την παρατήρηση επιβεβαιώνει και η στατιστική επεξεργασία που παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική μείωση στο τέλος της παρέμβασης ( $p < 0,05$ ) μεταξύ των υγιών (ΥΔΤ και ΥΔΣ) και των διαβητικών ομάδων (ΔΔΤ και ΔΔΣ).

Συγκρίνοντας επίσης, τα σωματικά βάρη των ομάδων που έλαβαν τυπική δίαιτα (ΥΔΤ και ΔΔΤ), με τις ομάδες των ζώων που ταυτόχρονα με την τυπική δίαιτα έλαβαν και σταφίδα (ΥΔΣ και ΔΔΣ), παρατηρήθηκε ότι οι ομάδες που καταναλώναν καθημερινά σταθερή ποσότητα σταφίδας δεν αύξησαν περαιτέρω το σωματικό τους βάρος (μη στατιστικώς σημαντική αύξηση,  $p > 0,05$ ) αλλά αντιθέτως το σωματικό τους βάρος μεταβλήθηκε ανάλογα με την ύπαρξη ή μη της νόσου. Παρατηρήθηκε δηλαδή, ότι η σταφίδα δεν επηρέασε το σωματικό βάρος των ζώων των δύο ομάδων που έλαβαν το τρόφιμο (ΥΔΣ και ΔΔΣ), καθώς επίσης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων ΥΔΣ και ΥΔΤ και ΔΔΣ και ΔΔΤ.

Εδώ αξίζει να σημειωθεί, ότι κατά την διάρκεια της παρέμβασης οι ομάδες με τον ΣΔ (ΔΔΤ και ΔΔΣ), ανεξαρτήτως της διατροφής που ακολουθούσαν, εμφάνισαν συμπτώματα πολυφαγίας και συγκεκριμένα ξεκινούσαν να καταναλώνουν κατευθείαν την τροφή που τους χορηγούταν κάθε μέρα την ίδια ώρα, σε σύγκριση με τα υγιή ζώα της παρέμβασης (ΥΔΤ και ΥΔΣ) που καταναλώναν την τροφή τους καθ' όλη την διάρκεια του 24ώρου. Όσον αφορά την κατανάλωση νερού, παρατηρήθηκαν στις δύο διαβητικές ομάδες έντονα συμπτώματα πολυδιψίας (αύξηση της κατανάλωσης νερού) και συγκεκριμένα τα διαβητικά ζώα κατά μέσο όρο καταναλώναν 112 mL νερού ημερησίως, σε σχέση με τα υγιή ζώα που καταναλώναν κατά μέσο όρο 38 mL νερού (Πίνακας 9). Επίσης τα διαβητικά ζώα, κατά τη διάρκεια της παρέμβασης εμφάνισαν συμπτώματα πολουρίας, τα οποία έγιναν αντιληπτά από την χαρακτηριστική νωπή στρωμή που διακρινόταν στα κλουβιά τους.



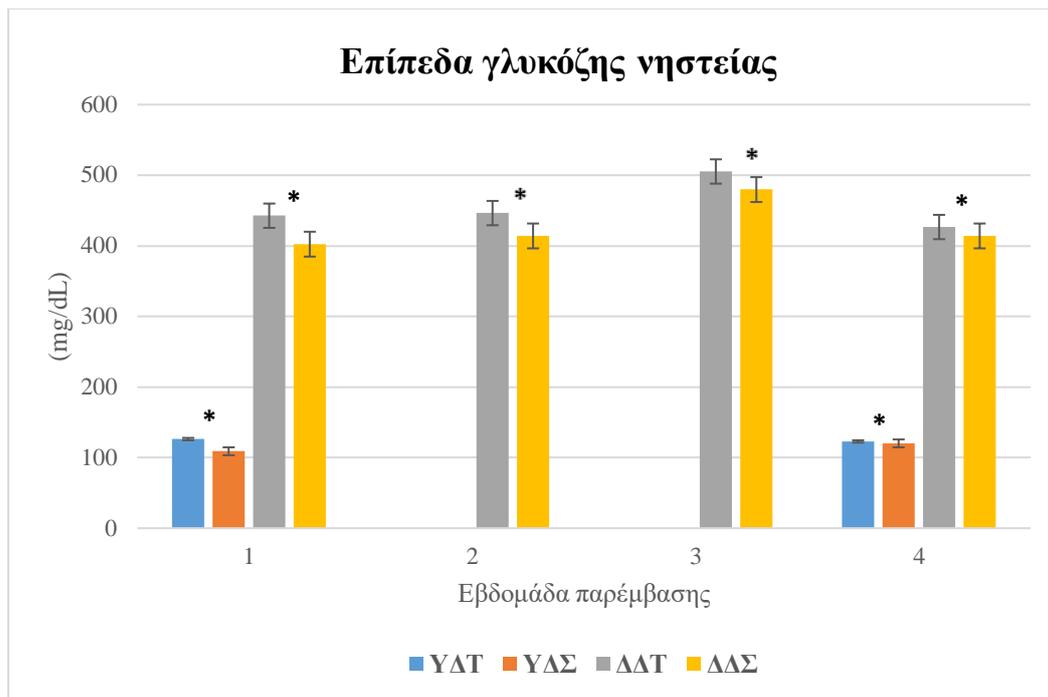
**Σχήμα 1.** Μεταβολή σωματικού βάρους των 4 ομάδων (ΥΔΤ, ΥΔΣ, ΔΔΤ, ΔΔΣ) ανά εβδομάδα διατροφικής παρέμβασης. Οι ομάδες ΥΔΤ και ΥΔΣ εμφάνισαν αύξηση του σωματικού τους βάρους σε σχέση με το αρχικό, ενώ οι ομάδες ΔΔΤ και ΔΔΣ εμφάνισαν μείωση. \* $p < 0,05$ , σε σχέση με το βάρος στην έναρξη της παρέμβασης.

Στο Πίνακα 9, όπου απεικονίζεται ο μέσος όρος της ποσότητας τροφής και νερού που κατανάλωναν τα ζώα της κάθε ομάδας καθ' όλη τη διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης, διακρίνεται ότι η ποσότητα του νερού που κατανάλωναν τα διαβητικά ζώα είναι πολύ μεγαλύτερη συγκριτικά με την ποσότητα που κατανάλωναν τα υγιή. Η παρατήρηση αυτή ήταν αναμενόμενη καθώς ένα από τα συμπτώματα της νόσου είναι η πολυδιψία.

**Πίνακας 9.** Διατροφικά στοιχεία των 4 ομάδων της παρέμβασης (ΥΔΤ, ΥΔΣ, ΔΔΤ, ΔΔΣ). Η ημερήσια ποσότητα τροφής και νερού που καταλάωναν τα ζώα κατά την διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης εκφράζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση (mean  $\pm$  SD).

<b>Μ.Ο.</b>	<b>ΥΔΤ</b>	<b>ΥΔΣ</b>	<b>ΔΔΤ</b>	<b>ΔΔΣ</b>
Κατανάλωση τροφής (g)	20,2 $\pm$ 0,56	17,0 $\pm$ 0,72	24,4 $\pm$ 1,83	19,8 $\pm$ 2,17
Κατανάλωση νερού (g)	42,6 $\pm$ 0,81	32,6 $\pm$ 0,86	120,4 $\pm$ 30,14	102,8 $\pm$ 26,43

Στην εξέλιξη της νόσου, ένας σημαντικός παράγοντας που μελετήθηκε και είναι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα των διαφόρων ομάδων της παρέμβασης. Στο παρακάτω ραβδόγραμμα (Σχήμα 2), παρουσιάζονται οι τιμές της γλυκόζης νηστείας, όπου συγκρίνοντας τις ομάδες των υγιών ζώων με τις ομάδες των διαβητικών, γίνεται εύκολα αντιληπτή η αυξημένη τιμή των επιπέδων γλυκόζης νηστείας των διαβητικών ομάδων καθ' όλη την διάρκεια της παρέμβασης (στατιστικώς σημαντική αύξηση με  $p < 0,05$ ). Το αποτέλεσμα αυτό υποδεικνύει ότι η νόσος του ΣΔ που προκλήθηκε στις ομάδες ΔΔΤ και ΔΔΣ, δεν υποστράφηκε κατά τη διάρκεια της παρέμβασης και οι ομάδες έχουν τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος. Παρατηρώντας επίσης, τη διαβητική ομάδα που καταλάωνε τη τυπική διαίτα (ΔΔΤ), αλλά και τη διαβητική ομάδα που καταλάωνε ταυτόχρονα και σταφίδα (ΔΔΣ), δεν διακρίνεται σημαντική αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης σε όλες τις μετρήσεις της παρέμβασης (αλλά ούτε στατιστικώς σημαντική μείωση καθώς η στατιστική ανάλυση εμφάνισε  $p > 0,05$ ). Από αυτό το αποτέλεσμα, φαίνεται πώς η προσθήκη της σταφίδας στην εξέλιξη της νόσου δεν λειτούργησε επιβαρυντικά, καθώς δεν επιδείνωσε τις μετρήσεις αλλά αντιθέτως διατήρησε στα ίδια επίπεδα τη γλυκόζη των διαβητικών ζωικών προτύπων, συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα που έλαβε τη τυπική διαίτα.



**Σχήμα 2.** Επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα των 4 ομάδων της παρέμβασης (ΥΔΤ, ΥΔΣ, ΔΔΤ, ΔΔΣ) διάρκειας 4 εβδομάδων. Οι ομάδες ΥΔΤ και ΥΔΣ εμφάνισαν πολύ χαμηλότερη τιμή γλυκόζης σε σχέση με τις ομάδες ΔΔΤ και ΔΔΣ που εμφάνισαν αυξημένη.

\* $p < 0,05$ , σε σχέση με τις ομάδες των υγιών ζώων.

Στο πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 10), παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των αναλύσεων των βιοχημικών δεικτών στο πλάσμα του αίματος των 4 ομάδων ζωικών προτύπων, στην αρχή και το τέλος της διατροφικής παρέμβασης. Αρχικά, αναφέρονται οι στατιστικώς σημαντικές διαφορές ή μη, που προκύπτουν έπειτα από την σύγκριση των ομάδων ΥΔΤ-ΥΔΣ, ΥΔΤ-ΔΔΤ, ΥΔΣ-ΔΔΣ και ΔΔΤ-ΔΔΣ, ώστε να φανεί η επίδραση της διαφορετικής σύστασης της διαίτας (με σταφίδα ή χωρίς), ή η επίδραση της νόσου στις επιμέρους βιοχημικές παραμέτρους των ομάδων παρέμβασης.

Στην 2<sup>η</sup> στήλη του πίνακα, όπου βρίσκονται οι βιοχημικές παράμετροι των υγιών ζώων που έλαβαν την τυπική διαίτα (ομάδα ΥΔΤ), βλέπουμε ότι σε σύγκριση με την 3<sup>η</sup> στήλη, όπου βρίσκονται οι βιοχημικές παράμετροι των υγιών ζώων που έλαβαν την διαίτα με την σταφίδα (ομάδα ΥΔΣ), οι τιμές της γλυκόζης πλάσματος στο τέλος της παρέμβασης παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους κάτι που σημαίνει ότι η κατανάλωση της σταφίδας δεν επιβάρυνε τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος. Το ίδιο

παρατηρούμε συγκρίνοντας τις δύο επόμενες στήλες του πίνακα, δηλαδή τις αντίστοιχες ομάδες των διαβητικών ζώων (ΔΔΤ και ΔΔΣ) ( $p > 0,05$ ).

Όσον αφορά τις διαβητικές ομάδες της παρέμβασης (ΔΔΤ και ΔΔΣ) συγκριτικά με τις υγιείς (ΥΔΤ και ΥΔΣ), παρατηρούμε την κλινική εικόνα της νόσου, δηλαδή τη στατιστικώς σημαντική διαφορά ( $p < 0,05$ ), των υγιών με τα διαβητικά ζώα που έχουν σημαντικά υψηλότερη τιμή γλυκόζης πλάσματος και στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης, επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα όπου αναμένονταν.

Στις συγκεντρώσεις των υπόλοιπων βιοχημικών δεικτών που μελετήθηκαν, δεν βρέθηκε να υπάρχει καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις επιμέρους ομάδες της παρέμβασης. Φαίνεται πως η χορήγηση της σταφίδας δεν επηρέασε καμία από τις τιμές των βιοχημικών παραμέτρων, αφού δεν υπάρχει καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά στην αρχή και στο τέλος της διατροφικής παρέμβασης για τις ομάδες που την έλαβαν σε σχέση με τις άλλες ομάδες.

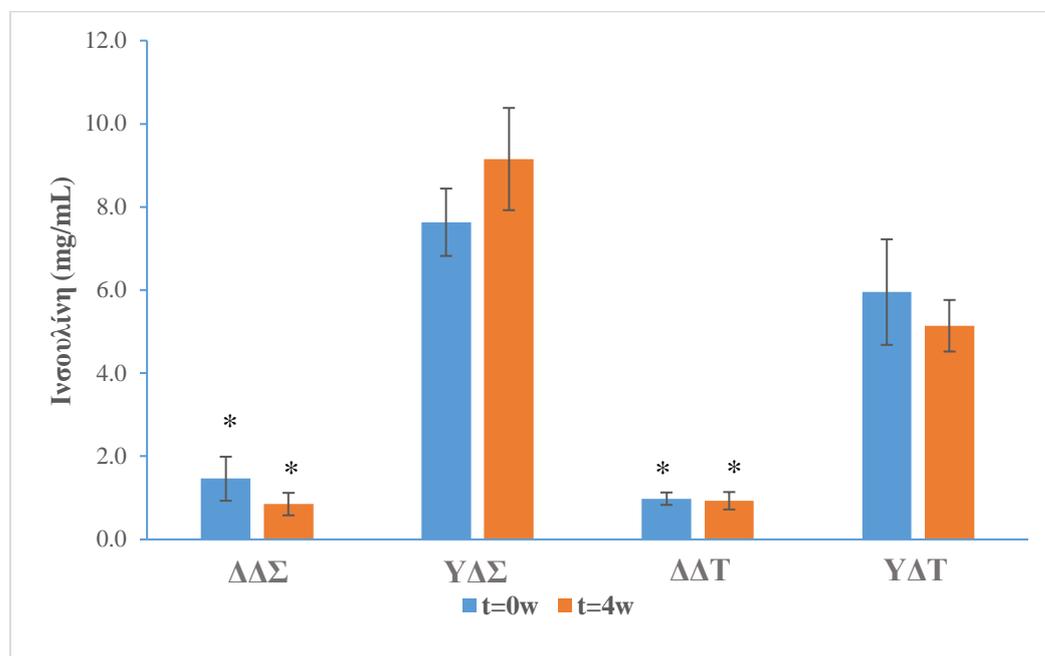
**Πίνακας 10.** Επίπεδα βιοχημικών δεικτών στο πλάσμα των ζώων στην αρχή και το τέλος της διατροφικής παρέμβασης σε κάθε ομάδα.

Βιοχημικοί δείκτες	ΥΔΤ		ΥΔΣ		ΔΔΤ		ΔΔΣ	
	Έναρξη	Τέλος	Έναρξη	Τέλος	Έναρξη	Τέλος	Έναρξη	Τέλος
<b>Glucose *</b> (mg/dL)	111,6 ± 5,2	127,8 ± 7,2	127,5 ± 3,8	139,7 ± 10,1	331,8 ± 7,5*	399,4 ± 19,9*	384,5 ± 9,6*	407,0 ± 35,4*
<b>Cholesterol</b> (mg/dL)	102,8 ± 2,7	115,3 ± 3,5	97,6 ± 6,2	98,7 ± 6,1	76,2 ± 15,7	110,8 ± 5,8	83,0 ± 7,3	88,6 ± 5,6
<b>Triglycerides</b> (mg/dL)	108,5 ± 14,1	166,7 ± 16,8	178,2 ± 32,4	174,8 ± 24,5	277,2 ± 73,5	104,6 ± 16,2	180,8 ± 34,5	109,5 ± 35,4
<b>HDL</b> (mg/dL)	76,8 ± 2,0	80,5 ± 3,4	76,2 ± 6,8	79,2 ± 5,8	70,8 ± 3,3	88,3 ± 2,9	62,5 ± 4,8	79,8 ± 5,4
<b>LDL</b> (mg/dL)	21,4 ± 1,8	22,0 ± 1,8	12,7 ± 2,2	12,7 ± 1,7	7,0 ± 0,6	14,0 ± 1,2	9,3 ± 1,1	13,3 ± 1,5
<b>SGOT/AST</b> (U/L)	144,3 ± 4,1	148,2 ± 4,7	89 ± 9,8	132,7 ± 43,2	234,8 ± 35,7	138,7 ± 40,7	205,6 ± 36,1	213,0 ± 37,7
<b>SGPT/ALT</b> (U/L)	34,8 ± 1,8	39,0 ± 0,9	42,3 ± 6,9	50,5 ± 7,6	66,3 ± 6,4	150,8 ± 33,4	66,5 ± 7,7	61,7 ± 7,7

Οι τιμές των μεταβλητών εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα μέσου όρου (mean ± SEM).

\* p<0,05, σε σχέση με τις ομάδες ΥΔΤ και ΥΔΣ.

Στο παρακάτω διάγραμμα (Σχήμα 3) παρουσιάζονται τα επίπεδα της ινσουλίνης του πλάσματος των ζωικών προτύπων των 4 ομάδων.



**Σχήμα 3.** Επίπεδα ινσουλίνης νηστείας των ζώων των 4 ομάδων παρέμβασης (ΔΔΤ, ΔΔΣ, ΥΔΣ, ΔΔΤ, ΥΔΤ) διάρκειας 4 εβδομάδων.

\* $p < 0,05$  σε σχέση με τις ομάδες των υγιών ζώων.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ινσουλίνης στις ομάδες των ζώων στις οποίες χορηγήθηκε STZ (ΔΔΣ, ΔΔΤ). Τα επίπεδα της ινσουλίνης παρέμειναν χαμηλά έως το τέλος της παρέμβασης, γεγονός που διασφάλισε την ύπαρξη ΣΔτ1 και όχι ΣΔτ2.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο επιπολασμός του ΣΔ παρουσιάζει συνεχώς αυξητικές τάσεις σε ολόκληρο το πλανήτη. Περίπου 537 εκατομμύρια άνθρωποι ή το 9,8% του παγκόσμιου πληθυσμού, υπολογίζεται πως πάσχει από ΣΔ. Αναμένεται ότι έως το 2045, θα πάσχουν από ΣΔ 784 εκατομμύρια άνθρωποι (11,2% του παγκόσμιου πληθυσμού) ηλικίας 20-79 ετών. Επιπροσθέτως, ο ΣΔ συγκαταλέγεται ανάμεσα στις επικρατέστερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμια κλίμακα (IDF Diabetes Atlas, 2021; Cho N., et al., 2018). Ανήκει στις χρόνιες παθήσεις και έχει ως κύριο χαρακτηριστικό της την υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, λόγω αδυναμίας παραγωγής ινσουλίνης όπως στον ΣΔτ1 ή λόγω αδυναμίας των κυττάρων να κάνουν σωστή διαχείριση της ινσουλίνης που παράγεται (αντίσταση στην ινσουλίνη), κάτι που οδηγεί στην νόσο του ΣΔτ2. Χαρακτηρίζεται επίσης, από χρόνια υπεργλυκαιμία που οδηγεί σε επιπλοκές όπως μακροχρόνιες βλάβες, δυσλειτουργίες και ανεπάρκεια οργάνων, ιδιαίτερα των νεφρών, του αμφιβληστροειδή, της καρδιάς και των αρτηριών. Η ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών έγκειται στον ολοένα και αυξανόμενο επιπολασμό του ΣΔ και στις σοβαρές επιπτώσεις του για την υγεία. Σκοπός είναι να επιτευχθεί αφενός καλύτερος έλεγχος της νόσου και αφετέρου να εντοπιστούν θεραπευτικές προσεγγίσεις, φαρμακευτικής και διατροφικής φύσεως (American Diabetes Association., 2021).

Στις βασικές αρχές της διαχείρισης του ΣΔ, περιλαμβάνονται οι υγιεινές διατροφικές συνήθειες καθώς και ο έλεγχος του σωματικού βάρους των ασθενών. Στα πλαίσια αυτών των υγιεινών διατροφικών συνηθειών συγκαταλέγονται τρόφιμα με ωφέλιμα θρεπτικά συστατικά και ευεργετικές ιδιότητες για την υγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Ένα τέτοιο τρόφιμο, σύμφωνα με μελέτες, αποτελεί και η Κορινθιακή σταφίδα. Στην έρευνα που διεξήχθη από τους Chiou et al., (2007, 2014) η Κορινθιακή σταφίδα φάνηκε ότι έχει υψηλή περιεκτικότητα σε φαινολικές ενώσεις. Συγκεκριμένα, ανιχνεύτηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν περισσότερες από 16 διαφορετικές φαινολικές ενώσεις που την καθιστούν ως τρόφιμο-πλούσια πηγή φαινολικών ενώσεων που είναι γνωστές για τα ευεργετικά τους αποτελέσματα σε καρδιαγγειακά νοσήματα (Yanni, et al., 2015). Μια άλλη μελέτη, αυτή των Panagoroulou, Chiou & Karathanos (2019), διερεύνησε την περιεκτικότητα της Κορινθιακής σταφίδας που παράγεται στην Ελλάδα σε βιταμίνες του συμπλέγματος Β και έδειξε την παρουσία αρκετών υδατοδιαλυτών

βιταμινών που μαζί με άλλα μικροθρεπτικά συστατικά, ενισχύουν περαιτέρω τη θέση της Κορινθιακής σταφίδας ως μέρος μιας υγιεινής διατροφής (Panagoroulou, et al., 2019).

Έχει αποδειχθεί πως τα φλαβονοειδή συνδράμουν στη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα (Choi, Yokozawa, Oura, 1991). Επιπλέον, η πλειοψηφία των φαινολικών ενώσεων παρουσιάζουν αντιδιαβητική δράση, αν και οι μηχανισμοί με τους οποίους δρουν παρουσιάζουν διαφορές. Φαίνεται όμως ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της εξέλιξης της υπεργλυκαιμίας αυξάνοντας εν μέρει τη γλυκόλυση του ήπατος και τη συγκέντρωση γλυκογόνου και μειώνοντας ταυτόχρονα την ηπατική γλυκονεογένεση (Jung, et al., 2004). Τα φλαβονοειδή παρουσιάζουν επιπλέον υπογλυκαιμικές και υπολιπιδαιμικές επιδράσεις προκαλώντας αύξηση της περιφερικής χρήσης της γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες και διεγείροντας τα β-κύτταρα (Jadhav & Puchchakayala, 2012).

Η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε φαινολικές ενώσεις φαίνεται να συμβάλει θετικά στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου και ορισμένων τύπων καρκίνου, αλλά και στη πρόληψη της οξειδωσης της LDL. Η επίδραση της Κορινθιακής σταφίδας (Vostizza) στην αθηροσκλήρωση και στα φαινοτικά του πλάσματος διερευνήθηκε από τους Yanni et al. (2015), σε μελέτη σε υπερχοληστερολαιμικά ζωικά πρότυπα όπου παρατηρήθηκε μείωση του οξειδωτικού στρες και μείωση της έκτασης των αθηρωματικών αλλοιώσεων στα αγγεία των υπερχοληστερολαιμικών ζώων που κατανάλωναν σταφίδα (Yanni, et al., 2015).

Μέσω ποικίλων μελετών έχει αναγνωριστεί η διατροφική αξία της σταφίδας και η κατανάλωση της έχει συσχετιστεί με σημαντικές ωφέλιμες δράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό όπως η ρύθμιση των μεταγευματικών επιπέδων ινσουλίνης και η μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος (Williamson & Carughi, 2010; Kountouri, et al., 2013). Αρχικά, η ανασκόπηση των Williamson & Carughi (2010) αποδεικνύει την ικανότητα της σταφίδας να περιορίζει την απορρόφηση της γλυκόζης και να μειώνει τα μεταγευματικά επίπεδα ινσουλίνης.

Όσον αφορά τις επιδράσεις της Κορινθιακής σταφίδας στη πορεία εξέλιξης της νόσου του ΣΔ, έχουν γίνει έρευνες οι οποίες αναφέρονται στη γλυκαιμική απόκριση στη σταφίδα σε άτομα με ΣΔτ2, ενώ δεν έχει διερευνηθεί η επίδρασή της στη κατάσταση του ΣΔτ1. Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Kanellos, P.T., et al. (2013), φάνηκε ότι η κατανάλωση Κορινθιακής σταφίδας σε ποσότητα 2 ισοδυνάμων, στα πλαίσια μιας μη ειδικής καθημερινής δίαιτας και σε

αντικατάσταση μη υγιεινών σνακ, μπορεί να βελτιώσει την αρτηριακή πίεση, να αυξήσει την αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος αλλά και να μειώσει την οξείδωση της LDL. Επίσης, η απόκριση της γλυκόζης και ινσουλίνης στη Κορινθιακή σταφίδα φάνηκε να είναι βελτιωμένη συγκριτικά με αυτή του τρόφιμου αναφοράς. Το περιεχόμενο της σταφίδας σε πολυφαινόλες και διαιτητικές ίνες πιθανότατα συμβάλλει στη ρύθμιση της γλυκόζης και της ινσουλίνης που παρατηρήθηκε, τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με ΣΔτ2. Η σταφίδα φάνηκε επίσης να αποτελεί τρόφιμο μέτριου GI και χαμηλού γλυκαιμικού φορτίου (Kanellos, P.T., et al. 2013).

Επιπροσθέτως, η κατανάλωση Κορινθιακής σταφίδας σε συνδυασμό με τη φυσική δραστηριότητα ή και χωρίς αυτή φαίνεται ότι μειώνει τα επίπεδα της LDL-C, της TC και των TG καθώς και της συστολικής αρτηριακής πίεσης (Puglisi, et al., 2008; Puglisi, et al., 2009). Επιπλέον, μια πρόσφατη ερευνητική μελέτη χρησιμοποίησε τη Κορινθιακή σταφίδα ως συμπληρωματικό γεύμα πριν από την άσκηση παρατεταμένης ποδηλασίας. Αποδείχθηκε ότι η Κορινθιακή σταφίδα προσέφερε την ίδια ευεργετική δράση με ένα ρόφημα γλυκόζης (συμπλήρωμα υδατανθράκων) στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα μετά την κατανάλωσή της, παράγοντας που σχετίζεται με βελτιωμένη αθλητική απόδοση (Deli, et al., 2018).

Η μείωση των βιοχημικών δεικτών αλλά και διαφόρων δεικτών φλεγμονής αποδίδεται στο υψηλό φαινολικό περιεχόμενο της σταφίδας που συμβάλλει μεταξύ άλλων στην αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος προστατεύοντας τα κύτταρα από την οξείδωση και κατ' επέκταση μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Puglisi, et al., 2008; Rankin, et al., 2008).

Καθώς ο ΣΔτ1 είναι μια χρόνια νόσος που απαιτεί συνεχή παρακολούθηση αλλά και φαρμακευτική αγωγή, τις τελευταίες δεκαετίες έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες που διερευνούν την επίδραση διατροφικών παρεμβάσεων με φυσικά προϊόντα στη κατάσταση του ΣΔτ1 με τη χρήση ζωικών προτύπων. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ζωικό πρότυπο για τη μελέτη της νόσου είναι ο επίμυς στον οποίο η επαγωγή του ΣΔτ1 γίνεται με τη χορήγηση STZ.

Η μελέτη των Xu et al. (2018) απέδειξε ότι η χορήγηση 100 mg kg<sup>-1</sup> εκχυλίσματος από φρούτο Jamun (είδος μαύρου δαμάσκηνου) για δέκα ημέρες, μείωσε σημαντικά τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης σε διαβητικά επαγόμενους από STZ μύες, κατέστειλε την αύξηση της ηπατικής γλυκονεογένεσης και βελτίωσε τη δυσλιπιδαιμία.

Σε άλλη μελέτη, εξετάστηκε η καθημερινή από του στόματος χορήγηση 50 mg/kg εσπεριδίνης ή ναριγκίνης (δύο κύριων φλαβονονών των εσπεριδοειδών) σε

αρσενικούς επίμυες για ένα μήνα. Στα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε, ότι η διατροφική παρέμβαση της εσπεριδίνης και της ναριγκίνης βελτίωσε την γλυκαιμική απόκριση και το οξειδωτικό στρες, το οποίο έχει συσχετιστεί με την παραγωγή ελεύθερων ριζών (Mahmoud, et al., 2012).

Μία ακόμη μελέτη που διερευνά την επίδραση διατροφικής παρέμβασης με ένα φυσικό εκχύλισμα, είναι αυτή των Karami et al. (2016). Πιο συγκεκριμένα, η έρευνα αυτή, ασχολείται με τα ευεργετικά αποτελέσματα του εκχυλίσματος του καρπού *Berberis vulgaris* (ενός θάμνου που παράγει βρώσιμους όξινους καρπούς) στην κατάσταση του ΣΔτ1 που προκαλείται από STZ σε επίμυες. Στο τέλος της παρέμβασης, στη διαβητική ομάδα που έλαβε το εκχύλισμα, παρατηρήθηκε υψηλότερη δραστηριότητα της ALT και χαμηλότερο ποσοστό HbA1c, γεγονός που οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το εκχύλισμα του καρπού *Berberis vulgaris* πιθανόν να βοηθά στην μείωση κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών του ΣΔτ1.

Η παρέμβαση σε διαβητικά ζώα που έλαβαν δίαιτα με ταυτόχρονη χορήγηση φλούδας μάνγκο, αύξησε τη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων και μείωσε την υπεροξειδωση των λιπιδίων στο πλάσμα, τους νεφρούς και το ήπαρ σε σύγκριση με τα διαβητικά ζώα που δεν έλαβαν την σκόνη της φλούδας μάνγκο, στη μελέτη των Gondí et al. Επίσης, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και τα επίπεδα λευκωματινουρίας βελτιώθηκαν στη διαβητική ομάδα της παρέμβασης που έλαβε την φλούδα μάνγκο, με αποτέλεσμα να καθιστά το τρόφιμο ικανό να βελτιώσει την κατάσταση του ΣΔτ1 και των σοβαρών επιπλοκών του, όπως είναι η ΔΝ (Gondí, et al., 2015).

Όλες αυτές οι μελέτες που προαναφέρθηκαν έχουν λάβει χώρα σε ζωικά πρότυπα και δίνουν τη δυνατότητα να διερευνηθούν πιθανές ευεργετικές επιδράσεις διαφόρων τροφίμων σε παραμέτρους που σχετίζονται με τον ΣΔτ1, οι οποίες είναι δύσκολο ή αδύνατο να αξιολογηθούν στον άνθρωπο. Ιδιαίτερα όταν απαιτείται η απομόνωση ιστών και οργάνων για την εκτίμηση της επίδρασης του τροφίμου/συστατικού που χορηγείται. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα δεδομένα, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση διατροφικής παρέμβασης με Κορινθιακή σταφίδα (*Vostizza*), στην κατάσταση του ΣΔτ1 η οποία προκαλείται σε επίμυες μετά από χορήγηση STZ.

Στην παρούσα λοιπόν έρευνα, η οποία αποτελεί μέρος ενός ευρύτερου πρωτοκόλλου, μελετήθηκαν 24 επίμυες από τους οποίους οι 12 έγιναν διαβητικοί ύστερα από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση STZ (60 mg/kg σωματικού βάρους). Οι 4

ομάδες της παρέμβασης, έλαβαν όλες ισοθερμιδικές δίαιτες (είτε αυτή ήταν τυπική, είτε ήταν τυπική με 10% σταφίδα) και η σύγκριση έγινε ανάμεσα στις ομάδες των υγιών και των διαβητικών ζώων αλλά και μεταξύ των ζώων που λάμβαναν τυπική δίαιτα ή τυπική δίαιτα ταυτόχρονα με σταφίδα.

Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το μοντέλο του ΣΔτ1 ήταν επιτυχές, καθώς παρατηρήθηκαν οι αναμενόμενες μεταβολές στη γλυκόζη νηστείας, στην ινσουλίνη και στο σωματικό βάρος των διαβητικών ζωικών ομάδων (ΔΔΤ, ΔΔΣ). Όσον αφορά τα υπόλοιπα ευρήματα της μελέτης, φάνηκε ότι το τρόφιμο δεν επηρέασε αρνητικά καμία από τις παραμέτρους που μελετήθηκαν. Η προσθήκη της σταφίδας δεν είχε κάποια επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο.

Πιο αναλυτικά, τα αποτελέσματα έδειξαν, πως η διατροφική προσθήκη της Κορινθιακής σταφίδας δε φάνηκε να επηρεάζει τις διατροφικές συνήθειες των ζώων, το σωματικό τους βάρος, καθώς και τις βιοχημικές παραμέτρους και την ινσουλίνη. Επίσης, η διατροφική παρέμβαση με σταφίδα φάνηκε ότι δεν επηρέασε αρνητικά το λιπιδαιμικό προφίλ των ζώων. Συγκεκριμένα, οι τιμές της TC, των TG, της HDL-C, της LDL-C καθώς και των ηπατικών ενζύμων (SGOT/AST, SGPT/ALT) 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 και ινσουλίνης του πλάσματος κατά τη διάρκεια της παρέμβασης ανάμεσα στα διαβητικά και τα φυσιολογικά ζώα, όπου τα διαβητικά είχαν πολύ πιο αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και πολύ χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης λόγω της νόσου που παρέμειναν σταθερά μέχρι το τέλος της παρέμβασης.

Σε αυτήν λοιπόν την εργασία, με βάση τον επιτυχή σχεδιασμό ενός μοντέλου επίμου με ΣΔτ1 διαμορφώθηκε ένα ερευνητικό πρωτόκολλο το οποίο θα βοηθήσει την διεξαγωγή περαιτέρω έρευνας, καθώς η παρούσα μελέτη αποτελεί μέρος μιας μεγαλύτερης μελέτης στην οποία εξετάζεται η επίδραση της Κορινθιακής σταφίδας στο εντερικό μικροβίωμα, το οποίο σχετίζεται με τη νόσο του ΣΔτ1. Η διερεύνηση της επίδρασης της Κορινθιακής σταφίδας στη μικροβιακή χλωρίδα στόχο έχει να βοηθήσει την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΣΔτ1, λόγω του μικροβιώματος, με την ήπια φλεγμονή που δημιουργείται από την νόσο.

Η πραγματοποίηση ερευνητικών πρωτοκόλλων και η διεξαγωγή κλινικών μελετών με διατροφικές παρεμβάσεις στον άνθρωπο, όπως για παράδειγμα με την ενσωμάτωση ενός ξηρού φρούτου όπως η Κορινθιακή σταφίδα σε ένα κατάλληλα προσαρμοσμένο διαιτολόγιο, μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην εύρεση βοηθητικών

τροφών για ασθενείς που πάσχουν από ΣΔτ1. Επίσης, τέτοιες έρευνες μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη νέων ιδεών για σχεδιασμό υγιεινών σνακ με βάση τις σταφίδες που μπορούν να παρέχουν όλες τις ευεργετικές της ιδιότητες που οφείλονται στα βιοδραστικά συστατικά της. Η εύρεση τέτοιων γρήγορων ενδιάμεσων υγιεινών γευμάτων, αναγκαίων για τους ασθενείς με διαβήτη, θα μπορούσαν να αναβαθμίσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Η χρόνια νόσος του διαβήτη χρειάζεται συνεχή και εφόρου ζωής διατροφική παρακολούθηση και γι' αυτόν το λόγο οτιδήποτε μπορεί να βοηθήσει την καθημερινή διατροφή θα μπορούσε να ενισχύσει και την ψυχολογία του πάσχοντα.

Ακόμη, λόγω της υψηλής περιεκτικότητας της Κορινθιακής σταφίδας σε φαινολικές ενώσεις αλλά και σε διαιτητικές ίνες, θα μπορούσε να διερευνηθεί η χρήση της ως συστατικό σε λειτουργικά τρόφιμα με σκοπό τη συμβολή στην κάλυψη των ημερήσιων αναγκών σε αυτές.

Πέρα απ' την αξιολόγηση των βιοχημικών παραμέτρων που πραγματοποιήθηκε στην παρούσα εργασία, 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 της σταφίδας σε άλλες παραμέτρους που σχετίζονται με τον ΣΔ.

Η ανάλυση των εντερικών τμημάτων πραγματοποιείται καθώς η μικροχλωρίδα τους, κατέχει βασικό ρόλο σε πολυάριθμες βιολογικές λειτουργίες και έχει αναδειχθεί ως κινητήρια δύναμη για την ανάπτυξη του ΣΔτ1. Επίσης, η διατροφή συμβάλλει στην ποικιλομορφία και τη λειτουργικότητα της μικροχλωρίδας του εντέρου παρέχοντας έτσι ένα εργαλείο για την πρόληψη και τη διαχείριση της νόσου.

Τέλος, η διατροφή είναι ένας σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας που συμβάλλει και στην ποικιλομορφία αλλά και στη λειτουργικότητα της μικροχλωρίδας του εντέρου. Η γαστρεντερική οδός αποτελεί το πιο σημαντικό σημείο αλληλεπίδρασης μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή και των μικροοργανισμών. Τα μικρόβια του εντέρου ασκούν αντιφλεγμονώδεις και προφλεγμονώδεις δράσεις, καθώς η φυσιολογική κοινότητα της χλωρίδας περιλαμβάνει μέλη που είναι ικανά να προκαλέσουν φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Έτσι, η σύσταση της μικροχλωρίδας μπορεί να διαταράξει την κανονική αλληλεπίδραση με το ανοσοποιητικό σύστημα και να συμβάλει σε τροποποιημένες ανοσολογικές αποκρίσεις που έχουν αντίκτυπο στην

ανάπτυξη του ΣΔτ1. Η εντερική μικροχλωρίδα συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση του ΣΔτ1 και τροποποιείται επίσης ως αποτέλεσμα της εξέλιξης της νόσου (Galland L., 2014, Sohail MU, et al., 2017). Γι' αυτό κιόλας το λόγο, θα ήταν μεγάλης σημασίας αλλά και ενδιαφέροντος, να σχεδιαστούν ερευνητικά πρωτόκολλα που να μελετούν την επίδραση των τροφίμων στην μικροχλωρίδα του εντέρου φυσιολογικών αλλά και διαβητικών ζωικών μοντέλων που θα μπορούσε να δώσει ένα πιθανό μελλοντικό όφελος για ασθενείς με ΣΔτ1.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

Alberti, K.G. and Zimmet, P.Z. (1998). 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*, 15(7): p. 539-53.

Alexandra Olmo-Cunillera, Danilo Escobar-Avello, Andy J Perez, Maria Marhuenda-Munoz, Rosa M Lamuela-Raventos, Anna Vallverdu-Queralt, (2019). Is Eating Raisins Healthy? *Nutrients*, 2019 Dec 24;12(1):54.

Alexandros D. Makaronas. (1983). Streptozotocin and Macrophages. An experimental study in vivo, PhD. Thesis, Athens: Laboratory of Hygiene and Epidemiology of the Medical Department of Athens University. Available at: <https://www.didaktorika.gr/eadd/bitstream/10442/7962/1/07962.pdf>.

Al-Malki A., & El Rabey H., (2015). The Antidiabetic Effect of Low Doses of *Moringa oleifera* Lam. Seeds on Streptozotocin Induced Diabetes and Diabetic Nephropathy in Male Rat, *BioMed Research International*, (1): 1 – 13.

American Diabetes Association, (2017). Standards of Medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2017;40.

American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33(Suppl 1): S62.

American Diabetes Association. (2013). Summary of revisions for the 2013 clinical practice recommendations. *Diabetes Care*. 2013; 36 Suppl 1.

American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014 ;37(Suppl. 1):S81–S90.

American Diabetes Association. (2016). 3. Foundations of Care and Comprehensive Medical.

American Diabetes Association. (2017). Medical Management of Type 1 Diabetes. 7th ed. Wang CC, Shah AC, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association.

American Diabetes Association. (2019). 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 42, S103–S123.

American Diabetes Association. (2019). 5. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 42, S46–S60.

American Diabetes Association. (2019). 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 42, S61–S70.

American Diabetes Association. (2020). *Medical Management of Type 2 Diabetes*. 8th ed. Meneghini L, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association.

American Diabetes Association. (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes Care* 42, S13–S28.

Anar Modi, Abhinav Agrawal, Farah Morgan. (2017). Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(3):315-321. doi: 10.2174/1573399812666160421121307.

Anderson JW, Weiter KM, Christian AL, Ritchey MB, Bays HE. (2014). Raisins compared with other snack effects on glycaemia and blood pressure: A randomized, controlled trial. *Postgraduate Medicine* 2014, 126:37-43.

Ardawi M.S.M., Nasrat H.A.N., & Bahnassy A.A., (1994). Serum immunoglobulin concentrations in diabetic patients, *Diabetic Medicine*, 11 (4): 384 – 387.

Astrid Petersmann, Dirk Muller-Wieland, Ulrich A. Muller, Rudiger Landgraf, Matthias Nauck, Guido Freckmann, Lutz Heinemann, Erwin Schleicher. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus, 2019 Dec;127(S 01):S1-S7.

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. (2014). Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383:69–82.

Atkinson MA, Eisenbarth GS. (2001). Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358:221–229.

Babu P.V.A., Liu D., & Gilbert E., (2013). Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids, *Journal of Nutritional Biochemistry*, (24): 1777 – 1789.

Beaudoin A.R, (1980). Embryology and Teratology. In: Baker H. J., Lindsey J. R., Weisbroth S. H., (Eds.) *The Laboratory Rat. Vol. II. Academic Press, New York.*

Bell, K. J., Barclay, A. W., Petocz, P., Colagiuri, S. & Brand-Miller, J. C. (2014). Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2, 133–140.

Brahmachari G., (2011). Bio-flavonoids with promising antidiabetic potentials: A critical survey. In *Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry*, Res Signpost: Kerala, India, 187 – 221.

Briggs G.B., Oehme F.W., (1980). Toxicology In: Baker H. J., Lindsey J. R., Weisbroth S. H., (Eds.) *The Laboratory Rat. Vol. II. Academic Press, New York.*

Burek J.D., Hollander C.F., (1980). Experimental Gerontology. In: Baker H. J., Lindsey J.R., Weisbroth S. H., (Eds.) *The Laboratory Rat. Vol. II. Academic Press, New York.*

Camire M.E., & Dougherty M.P., (2003). Raisin dietary fiber composition and in vitro bile acid binding, *J Agric Food Chem.*, 51(3): 834 – 837.

Canadian Council on Animal Care. CCAC. (1993). *Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Volume 2. The Canadian Veterinary Journal.* [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)00042-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00042-3).

Chiou A., Karathanos V. T., Mylona A., Salta F. N., Preventi F., Andrikopoulos N. K. (2007). Currants (*Vitis vinifera* L.) content of simple phenolics and antioxidant activity *Food Chemistry*. 2007.(102).516–522.

Chiou A., Karathanos V.T, Panagopoulou E.A., Gatzali F., Marchia S.D. (2014). Anthocyanins content and antioxidant capacity of Corinthian currants (*Vitis vinifera* L., var. Apyrena). *Food Chemistry Volume* (146): 157 – 165.146, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.09.062>.

Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*.

Choi J.S., Yokozawa T., Oura H., (1991). Antihyperlipidemic effect of flavonoids from *Prunus davidiana*, *J. Nat. Prod.*, (54): 218 – 224.

Classification and Diagnosis of Diabetes (2022). *Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care* 2022;45(Supplement\_1):S17–S38.

Clough G. (1982). Environmental effects on animals used in biomedical research. *Biological Reviews*.

Coelho, Padilha, Miskinis, Barroso de Sa, Pereira, Azevêdo, Lima. (2018). Simultaneous analysis of sugars and organic acids in wine and grape juices by HPLC: Method validation and characterization of products from northeast Brazil. *Journal of Food Composition and Analysis*. Vol. 66, March 2018, Pages 160-167. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.12.017>.

Crippa L, Gobbi A, Ceruti RM. (2000). Ringtail in suckling Munich Wistar Fromter rats: A histo- pathologic study. *Comp Med* 50:536-539.

Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S. (2014). Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics* 2014;133:e938–e945.

De Goffau MC, Fuentes S, van den Bogert B. (2014). Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia* 2014;57:1569–1577.

Deli C.K., Poullos A., Georgakouli K., Papanikolaou K., Papoutsis A., Selemekou M., Karathanos V.T., Draganidis D., Tsiokanos A., Koutedakis Y., et al., (2018). The effect of pre-exercise ingestion of Corinthian currant on endurance performance and blood redox status, *J. Sports Sci.*, (36): 2172 – 2180.

Desnick RJ, Patterson DF, Scarpelli DG. (1982). Animal models of inherited metabolic diseases. *Prog Clin Biol Res* 94.

Despommier D. D., (1980). Experimental parasitology. In: Baker H. J., Lindsey J. R., Weisbroth S. H., (Eds.) *The Laboratory Rat*. Vol. II. Academic Press, New York.

Diabetes Care, (2011). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 34 Suppl 1: p. S62-9.

Diabetes Community UK. (2019). *The Global Diabetes Community*. 2019. Newly Diagnosed with Type 1. Diabetes Digital Media Ltd.

Diabetes Community UK. (2019). *The Global Diabetes Community*. 2019. Type 1 Diabetes. Diabetes Digital Media Ltd.

Diabetes Community UK. (2022). - *The Global Diabetes Community*. 2022. Differences Between Type 1 and Type 2. Diabetes Digital Media Ltd.

Diaz-Valencia, P. A., Bougnères, P. & Valleron, A.-J. (2015). Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health* 15, 255.

DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C. & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *Lancet* 391, 2449–2462.

Du F. and Fung YS. (2010). 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.

Dunne JL, Triplett EW, Gevers D. (2014). The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2014;177:30–37.

Eisenbarth GS. (1986). Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986;314:1360–1368.

Endesfelder D, Zu Castell W, Ardissone A. (2014). Compromised gut microbiota networks in children with anti-islet cell autoimmunity. *Diabetes* 2014;63:2006–2014.

Esfahani Amin, Lam Joanne, Kendall Cyril W. C. (2014). Acute effects of raisin consumption on glucose and insulin responses in healthy individuals. *J Nutr Sci*. 2014; 3: e1. Published online 2014 Jan 7. doi: 10.1017/jns.2013.33.

European Council, & European Parliament. (2010). Caring for animals aiming for better science. Official Journal of the European Union.

Faas F, Dang A, Kemp K, Norman J, Carter W (1988). Red blood cell and plasma fatty acid composition in diabetes mellitus. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 1988;37(8):711-3.

Ferreira RC, Guo H, Coulson RM. (2014). A type I interferon transcriptional signature precedes autoimmunity in children genetically at risk for type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63:2538–2550.

Folador P., Cazarolli L., Gazola A., Reginatto F., Schenkel E., & Silva F., (2010). Potential insulin secretagogue effects of isovitexin and swertisin isolated from *Wilbrandia ebracteata* roots in non-diabetic rats. *Fitoterapia*. (81): 1180 – 1187.

Fox W. (1965). Reflex-ontogeny and behavioural development of the mouse. *Animal Behaviour*. [https://doi.org/10.1016/0003-3472\(65\)900412](https://doi.org/10.1016/0003-3472(65)900412).

Franz, M. J. et al. (2017). Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J. Acad. Nutr. Diet.* 117, 1659–1679.

Freeland, B. (2017). Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Home Health. Now* 35, 414–419.

Furman B.L., (2015). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats, *Current protocols in pharmacology*, 70(1): 47 - 62.

Gaglia JL, Harisinghani M, Aganj I. (2015). Noninvasive mapping of pancreatic inflammation in recent-onset type-1 diabetes patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:2139–2144.

Galland L. (2014). The Gut Microbiome and the Brain. *J Med Food* 2014;17(12):1261-71.

Garrett Jeremy R. (2012). *The ethics of Animal Research: Exploring the Controversy: an overview of the debate*, Massachusetts Institute of Technology.

Ghiridhari W.A., Malhati D., & Geetha K. (2011). Anti-diabetic properties of drumstick (*Moringa oleifera*) leaf tablets, *International Journal of Health & Nutrition*, (2): 1 – 5.

Ghorbani R., et al., (2014). The Effect of Walnut on the Weight, Blood Glucose and Sex Hormones of Diabetic Male Rats, *Int. J. Morphol.*, 32(3): 833 – 838.

Ghorbanian D., Gol M., Pourghasem M., Faraji J., Pourghasem K., & Soltanpour N., (2018). Spatial memory and antioxidant protective effects of raisin (currant) in aged rats. *Prev. Nutr. Food Sci.*, (23): 196 – 205.

Giongo A, Gano KA, Crabb DB. (2011). Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J* 2011;5:82–91.

Giouliana Kontili. (2019). Study On The Effects Of Environmental Enrichment On The Behavior Of Male Rats, PhD thesis, Athens: University Of West Attica Department Of Biomedical Sciences. Available at: <https://micromol.uniwa.gr/wp-content/uploads/sites/216/2020/12/Μελέτη-της-επίδρασης-του-εμπλουτισμού-περιβάλλοντος-στη-συμπεριφορά-αρσενικών-επίμυων.pdf> (Accessed 2019).

Gol M., Ghorbanian D., Soltanpour N., Faraji J., & Pourghasem M. (2019). Protective effect of raisin (currant) against spatial memory impairment and oxidative stress in Alzheimer disease model, *Nutr. Neurosci.*, (22): 110 – 118.

Goldwasser J., Cohen P.Y., Yang E., Balaguer P., Yarmush M.L., & Nahmias Y. (2010). Transcriptional regulation of human and rat hepatic lipid metabolism by the grapefruit flavonoid naringenin: role of PPARalpha: PPARgamma and LXRalpha, *PLoS One*, (5): 12399.

Gondi M., Basha S.A., Bhaskar J., Salimath P., & Rao U.P. (2015). Anti-diabetic effect of dietary mango (*Mangifera indica* L.) peel in streptozotocin-induced diabetic rats, *J Sci Food Agric.*, (95): 991 – 999.

H, D. R. de A. P. (2016). Carbohydrate Counting in Diabetes. *Nutr. Food Technol. Open Access* 2.

Hagopian WA, Lernmark A, Rewers MJ. (2006). TEDDY—The Environmental Determinants of Diabetes in the Young: an observational clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1079:320–326.

Hassan S.A., Barhwal R., Nair M.S., & Haque S.S. (2012). Aqueous Bark Extract of *Cinnamomum Zeylanicum*: A Potential Therapeutic Agent for Streptozotocin- Induced Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) Rats, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 11(3): 113 – 129.

Herder C., & Roden M., (2011). Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance, *European journal of clinical investigation*, 41(6): 679 - 692.

Herold KC, Usmani-Brown S, Ghazi T. (2015). Type 1 Diabetes TrialNet Study Group.  $\beta$  Cell death and dysfunction during type 1 diabetes development in at-risk individuals. *J Clin Invest* 2015;125:1163–1173.

Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A. (2021). The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 11 October 2021 [Epub ahead of print]. doi: 10.2337/dci21-0043.

Hommel E., et al. (2017). Effects of advanced carbohydrate counting guided by an automated bolus calculator in Type 1 diabetes mellitus (StenoABC): a 12-month, randomized clinical trial. *Diabet. Med.* 34, 708–715.

Howard, A., Chorpa, M., Thurnham, D.I., Strain, J.J., Fuhrman, B., Aviram, M. (2002). Red wine consumption and inhibition of LDL oxidation: what are the important components? *Medical Hypoth*, 59(1), 101-104.

Humphreys A, Bravis V, Kaur A, et al. (2019). Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: an ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;155:107789.

Husseiny MI, Kuroda A, Kaye AN, Nair I, Kandeel F, Ferreri K. (2012). Development of a quantitative methylation-specific polymerase chain reaction method for monitoring beta cell death in type 1 diabetes. *PLoS One* 2012;7:e47942.

Iannaccone PM, Jacob HJ. (2009). *Rats: The Company of Biologists Ltd.*

Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA. (1974). Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1964–1974.

International Diabetes Federation. (2022). *IDF DIABETES ATLAS. Tenth edition 2021.*

International Expert Committee. (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334.

Islam MS, du Loots T. (2009). Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology.* 2009;31(4):249-61.

Izenberg A, Perkins BA, Bril V. (2015). Diabetic neuropathies. *Seminars in Neurology.* 2015;35(4):424–430.

Jackson S. Ronald. (2008). *Wine Science, principles and applications. Third Edition.* p.690-694.

Jadhav R., & Puchchakayala G., (2012). Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: Boswellic acid, ellagic acid, quercetin, rutin on streptozotocinnicotinamide induced type 2 diabetic rats, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci,* (4): 251 – 256.

Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, (2021). Increase in prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2021;44:1573–1578.

Jung U.J., Lee M.K., Jeong K.S., & Choi M.S., (2004). The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJ-db/db mice, *J. Nutr.,* (134): 2499 – 2503.

Jung U.J., Lee M.K., Park Y.B., Kang M.A., & Choi M.S., (2006). Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice, *Int J Biochem Cell Biol.,* (38): 1134 – 1145.

Kallionpää H, Elo LL, Laajala E. (2014). Innate immune activity is detected prior to seroconversion in children with HLA-conferred type 1 diabetes susceptibility. *Diabetes* 2014;63:2402–2414.

Kallithraka S., Abdel-Azeem, Mohdaly Aa., Makris D. (2005). Determination of major anthocyanin pigments in Hellenic native grape varieties (*Vitis vinifera* sp.): Association with antiradical activity. Aug 2005. *Journal of Food Composition and Analysis*. 18(5):375-386. doi: 10.1016/j.jfca.2004.02.010.

Kanazawa K., Bioavailability of non-nutrients for preventing lifestyle-related diseases. *Trends in Food Science & Technology*, 2011. 22(12): p. 655-659.

Kanellos P.T., Kaliora A.C., Gioxari A., Christopoulou G.O., Kalogeropoulos N., & Karathanos V.T., (2013). Absorption and Bioavailability of Antioxidant Phytochemicals and Increase of Serum Oxidation Resistance in Healthy Subjects Following Supplementation with Raisins, *Plant. Foods Hum. Nutr.*, (68): 411 – 415.

Kanellos P.T., Kaliora A.C., Tentolouris N.K., Argiana V., Perrea D., Kalogeropoulos N., Kountouri A.M., & Karathanos V.T., (2014). A pilot randomized controlled trial to examine the health outcomes of raisin consumption in patients with diabetes, *Nutrition*, (30): 358 – 364.

Kanellos, P.T., Kaliora, A.C., Gioxari, A., Christopoulou, G.O., Kalogeropoulos, N., Karathanos, V.T. (2013). Absorption and Bioavailability of Antioxidant Phytochemicals and Increase of Serum Oxidation Resistance in Healthy Subjects Following Supplementation with Raisins. *Plant Foods for Human Nutrition.*, 68, 411-415.

Kanellos, P.T., Kaliora, A.C., Liaskos, C., Tentolouris, N.K., Perrea, D. and Karathanos, V.T. (2013) A Study of Glycemic Response to Corinthian Raisins in Healthy Subjects and in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Plant Foods for Human Nutrition*, 68, 145-148. <http://dx.doi.org/10.1007/s11130-013-0348-y>.

Karami M., et al., (2016). Therapeutic effects of Hydroalcoholic and aqueous extracts of *barberis vulgaris* fruits in streptozotocin induced type 1 diabetes mellitus rats, *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.*, 23 (3): 239 – 245.

Karathanos, V.T. (1999). Determination of water content of dried fruits by drying kinetics. *Journal of Food Engineering*, 39, 337-344.

Kasolo J.N., Bimenya G.S., Ojok L., Ochieng J., & OgwalOkeng J.W., (2010). Phytochemicals and uses of *Moringa oleifera* leaves in Ugandan rural communities, *Journal of Medicinal Plants Research*, 4 (9): 753 – 757.

Katsarou A., Gudbjornsdottir S., Rawshani A., Dabelea D., Bonifacio E., Anderson B., Jacobsen L., Schatz D., & Lernmark A., (2017). Type 1 diabetes mellitus, *Nature Reviews Disease Primers*, (3): 347 – 365.

Kordonouri O., Kerner W. (2021). [Type 1 diabetes: an update]. *Internist (Berl)*. 2021 Jun;62(6):627-637. doi: 10.1007/s00108-021-01009-w. Epub 2021 Apr 7.

Kostic AD, Gevers D, Siljander H. (2015). DIABIMMUNE Study Group. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015;17:260–273.

Krinke GJ. (2000). *The laboratory rat*. Elsevier; 2000.

Krischer JP. (2013). Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. The use of intermediate endpoints in the design of type 1 diabetes prevention trials. *Diabetologia* 2013;56:1919–1924.

Kumar S., Singh R., Vasudeva N., & Sharma S., (2012). Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents, *Cardiovascular diabetology*, 11(1): 9.

La Torre D, Seppänen-Laakso T, Larsson HE. (2013). DiPiS Study Group. Decreased cord-blood phospholipids in young age-at-onset type 1 diabetes. *Diabetes* 2013;62:3951–3956.

Latham N., & Mason G. (2004). From house mouse to mouse house: The behavioural biology of free-living *Mus musculus* and its implications in the laboratory. In *Applied Animal Behaviour Science*. *Lab Anim*. 2004;38(3):246-56.

Lawrence JM, Slezak JM, Quesenberry C. (2021). Incidence and predictors of type 1 diabetes among younger adults aged 20-45 years: The Diabetes in Young Adults (DiYA) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;171:108624.

Lenzen S., (2008). The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes, *Diabetologia*, 51(2): 216 - 226.

Liatis, S., Dafoulas G.E., Kani C., Litsa P., Sfikakis P., Makrilakis K. (2016). The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 118, 162–167.

Lindsey J.R., (1979). Historical foundations. In: Baker H. J., Lindsey J. R., Weisbroth S.H., (Eds.) *The Laboratory Rat. Vol. I.* Academic Press, New York.

Liu Eqi, Fan Jianglin. (2018). “Fundamentals of Laboratory Animal Science”, CRC Press.

Loupa C.V., Kalantzi S. and Maris A. (2017). Trends in epidemiology of diabetes mellitus in Greece. Review of the major epidemiological studies. *Clin Case Rep Rev*, 2017 doi: 10.15761/CCRR.1000371.

Maćkowiak K, Torlińska-Walkowiak N, Torlińska B. (2016). Dietary fibre as an important constituent of the diet. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)* 2016, 70:104-109.

Mahmoud A.M., Ashour M.B., Abdel-Moneim A., & Ahmed O.M., (2012). Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats, *J Diabetes Complications*, (26): 483 – 490.

Masiello P. (2006). Animal models of type 2 diabetes with reduced pancreatic  $\beta$ -cell mass. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2006;38(5-6):873-93.

Mattioli R., Francioso A., Mosca L., Silva P. (2020) Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2020 Aug 21;25(17):3809. doi: 10.3390/molecules25173809.

Melendez-Ramirez, L. Y., Richards, R. J. & Cefalu, W. T. (2010). Complications of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism. Clinics of North America* 39, 625–640.

Morton L.W., Abu-Amsha Cacceta, R., Puddey, I.B. and Croft, K.D., (2000) Chemistry and biological effects of dietary phenolic compounds: relevance to cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 27(3): p. 152-9.

Muhammad Muneer, (2021). Hypoglycaemia, *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:43-69. doi: 10.1007/5584\_2020\_534.

N. R. Council. (2011). Institute for laboratory animal research. Guide for the care and use of laboratory animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.* <https://doi.org/10.2307/1525495>.

National Research Council, (1998). *Use of Laboratory Animals in biomedical and Behavioral research*, National Academy Press, Washington, D.C.

Newton CA, Raskin P. (2004). Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med* 2004;164:1925–1931.

Nikolidaki E., Chiou A., Christea M., Gkegka A., Karvelas M., Karathanos V., (2017). Sun dried Corinthian currant (*Vitis Vinifera L.*, var. *Apyrena*) simple sugar profile and macronutrient characterization, *Food Chemistry*, (221): 365 – 372.

Ninomiya T, Perkovic V, de Galan B. (2009). Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813-21.

Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D. (2009). Diabetes Prevention Trial–Type 1 Study Group. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes. Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care* 2009;32:2269–2274.

Oresic M, Gopalacharyulu P, Mykkänen J. (2013). Cord serum lipidome in prediction of islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabetes* 2013;62:3268–3274.

Oresic M, Simell S, Sysi-Aho M. (2008). Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes islet autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes. *J Exp Med* 2008;205:2975–2984.

Panagopoulou E.A., Chiou A., & Karathanos V.T., (2019). Water-soluble vitamin content of sun-dried Corinthian raisins (*Vitis vinifera* L., var. Apyrena), *Journal of the Food & Agriculture*, 99 (12): 5327 – 5333.

Panagopoulou E.A., Chiou A., Nikolidaki E.K., Christea M., Karathanos V.T. (2018). Corinthian raisins (*Vitis vinifera* L., var. Apyrena) antioxidant and sugar content as affected by the drying process: a 3-year study, *Journal of the Food & Agriculture*, July 2018. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9263>.

Papadaki A., Kachrimanidou V., Lappa I., Eriotou E., Sidirokastritis N., Kampioti A., & Kopsahelis N., (2021). Mediterranean Raisins/Currants as Traditional Superfoods: Processing, Health Benefits, Food Applications and Future Trends within the Bio-Economy Era, *Appl. Sci.*, 11(4): 1605.

Peckham J.C., (1980). Experimental oncology. In: Baker H. J., Lindsey J. R., Weisbroth S. H., (Eds.) *The Laboratory Rat. Vol. II.* Academic Press, New York.

Pilar Nicasio-Torres M., Meckes-Fische M., Aguilar-Santamaría L., Garduno-Ramírez M., Chávez-Ávila V., & Cruz-Sosa F., (2012). Production of chlorogenic acid and isoorientin hypoglycemic compounds in *Cecropia obtusifolia* calli and in cell suspension cultures with nitrate deficiency, *Acta Physiol. Plant*, (34): 307 – 316.

Pociot P.F., & Lernmark P.A., (2016). Genetic risk factors for type 1 diabetes, *Lancet*, (387): 2331 – 2339. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30582-7.

Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL. (2017). Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1): 136–154.

Potenza M., Nacci C., Gagliardi S., & Montagnani M., (2011). Cardiovascular complications in diabetes: lessons from animal models, *Current medicinal chemistry*, 18(12): 1806 - 1819.

Preshaw P. M., Alba A. L., Herrera D., Jepsen S., Konstantinidis A., Makrilakis K., Taylor R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012; 55(1): 21–31. doi: 10.1007/s00125-011-2342-y.

Proestos C. (2004). High performance liquid chromatography analysis of phenolic substances in Greek wines. *May 2004 Food Control* 16. doi:10.1016/S0956-7135(04)00076-3.

Puglisi, M.J., Mutungi, G, Brun, P.J., McGrane, M.M., Labonte, C., Volek, J.S. et al. (2009). Raisins and walking after appetite hormones and plasma lipids by modifications in lipoprotein metabolism and up-regulation of the low density lipoprotein receptor. *Metabolism*, 58, 120-128.

Puglisi, M.J., Vaishnav, U., Shrestha, S., Torres-Gonzalez, M., Wood, R.J., Volek, J.S. et al. (2008). Raisins and additional walking have distinct effect on plasma lipids and inflammatory cytokines. *Lipids Health Disease Journal*, 7, 14.

Qusti S., El Rabey H., & Balashram S., (2016). The Hypoglycemic and Antioxidant Activity of Cress Seed and Cinnamon on Streptozotocin Induced Diabetes in Male Rats, *Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, (56): 1 – 15.

Rahimi P., et al., (2011). Anti-diabetic effects of walnut oil on alloxan-induced diabetic rats, *African Journal of Pharmacy & Pharmacology*, 5 (24): 2655 – 2661.

Rakieten N., (1963). The diabetogenic action of streptozocin, *Cancer Chemother Rep.*, (29): 91 - 98.

Rankin, J.W., Andreac, M.C., Oliver Chen, C.Y., Okeefe, S.F. (2008). Effect of raisin consumption on oxidative stress and inflammation in obesity. *Diabetes Obesity Metabolism*, 10, 1086-1096.

Ras T, Van de Ven M, Patterson-Kane EG, Nelson K (2002) Rats' preferences for corn versus woodbased bedding and nesting materials. *Laboratory Animals* 36, 420–5.

Reitzer F., Allais M., Ball V., Meyer F. (2018). Polyphenols at interfaces. *Advances in colloid and interface*. 2018: p. 31-41

Rewers A, Dong F, Slover RH, Klingensmith GJ, Rewers M. (2015). Incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado youth 1998-2012. *JAMA* 2015;313:1570–1572.

Richard A. Insel, Jessica L. Dunne, Mark A. Atkinson, Jane L. Chiang, Dana Dabelea, Peter A. Gottlieb, Carla J. Greenbaum, Kevan C. Herold, Jeffrey P. Krischer, Åke Lernmark, Robert E. Ratner, Marian J. Rewers, Desmond A. Schatz, Jay S. Skyler, Jay M. Sosenko, Anette-G. Ziegler. (2015). Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2015;38(10):1964–1974. <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>.

Ryan Bonner, Oltjon Albajrami, James Hudspeth, Ashish Upadhyay. (2020). Diabetic Kidney Disease. *Prim Care*. 2020 Dec;47(4):645-659. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.004.

Sharma A.K., Bharti S., Ojha S., Bhatia J., Kumar N., Ray R., et al., (2011). Up-regulation of PPARgamma, heat shock protein-27 and -72 by naringin attenuates insulin resistance, beta-cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes, *Br J Nutr.*, (106): 1713 – 1723.

Silvio E Inzucchi, Richard M Bergenstal, John B Buse, Michaela Diamant, Ele Ferrannini, Michael Nauck, Anne L Peters, Apostolos Tsapas, Richard Wender, David R Matthews. (2012). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2012 Jun;35(6):1364-79.

Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E. (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017;66:241–255.

Skyler JS, Greenbaum CJ, Lachin JM. (2008). Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Type 1 Diabetes TrialNet—an international collaborative clinical trials network. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1150:14–24.

Sohail MU, Althani A, Anwar H, Rizzi R, Mareil HE. (2017). Role of the Gastrointestinal Tract Microbiome in the Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *J Diab Res* 2017;2017 :1-7.

Sosenko JM, Skyler JS, DiMeglio LA. (2015). Type 1 Diabetes TrialNet Study Group; Diabetes Prevention Trial–Type 1 Study Group. A new approach for diagnosing

type 1 diabetes in autoantibody-positive individuals based on prediction and natural history. *Diabetes Care* 2015;38:271–276.

Steck AK, Vehik K, Bonifacio E. (2015). TEDDY Study Group. Predictors of progression from the appearance of islet autoantibodies to early childhood diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care* 2015;38:808–813.

Szkudelski T., (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas, *Physiological Research*, 50 (6): 537 – 546.

Twigger S, Lu J, Shimoyama M, Chen D, Pasko D, Long H. (2002). Rat Genome Database (RGD): mapping disease onto the genome. *Nucleic acids research*. 2002;30(1):125-8.

Understanding Animal Research – UAR news team. (2019). *Animal Research Numbers in 2018*.

USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 23. United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Nutrient Laboratory Homepage, <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>.

USDA, (1989). *Animal welfare enforcement report fiscal year 1988*.

Usmani-Brown S, Lebastchi J, Steck AK, Beam C, Herold KC, Ledizet M. (2014). Analysis of  $\beta$ -cell death in type 1 diabetes by droplet digital PCR. *Endocrinology* 2014;155:3694–3698.

Van De Weerd, H. A., Van Loo, P. L. P., Van Zutphen, L. F. M., Koolhaas, J. M., & Baumans, V. (1997). Nesting material as environmental enrichment has no adverse effects on behavior and physiology of laboratory mice. *Physiology and Behavior*. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00232-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00232-1).

Van Hoosier G. L., (1975) (Ed.). *The Rat (Slide-Tape Program)*. American College of Laboratory Animal Medicine, Pullman, WA, V-6079-21.

Vasilopoulou E., & Trichopoulou A., (2014). Greek raisins: A traditional nutritious delicacy, *Journal of Berry Research*, 4(3): 117 – 125.

Vaz, E. C., Porfírio, G. J. M., Nunes, H. R. de C. & Nunes-Nogueira, V. D. S. (2018). Effectiveness and safety of carbohydrate counting in the management of adult patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 62, 337–345.

Viguiliouk Effie, Jenkins Alexandra L, Mejia Blanco Sonia, Sievenpiper John L, Kendall Cyril W C. (2018). Effect of dried fruit on postprandial glycemia: a randomized acute-feeding trial. *Nutr Diabetes*. 2018; 8: 59. Published online 2018 Dec 11. doi: 10.1038/s41387-018-0066-5.

Vinceti M, Filippini T, Crippa A, de Sesmaisons A, Wise LA, Orsini N. (2016). Meta-Analysis of Potassium Intake and the Risk of Stroke. *Journal of the American Heart Association* 2016, 6:5(10).

Vogel H.G., & Vogel W.H., (2013). *Drug discovery and evaluation: pharmacological assays*: Springer Science & Business Media.

Vongsak B., Sithisarn P., Mangmool S., Thongpraditchote S., Wongkrajang Y., & Gritsanapan W., (2013). Maximizing total phenolics, total flavonoids contents and antioxidant activity of *Moringa oleifera* leaf extract by the appropriate extraction method, *Industrial Crops & Products*, (44): 566 – 571.

Wei M, Ong L, Smith MT, Ross FB, Schmid K, Hoey AJ. (2003). The streptozotocin-diabetic rat as a model of the chronic complications of human diabetes. *Heart Lung & Circulation*. 2003;12(1):44-50.

Weihe WJ. (1987). The laboratory rat. In: Pool T (ed). *The UFAW handbook on the care and management of laboratory animals*. 6th edition. Longman Churchill Livingstone, London, 1987: 309-330.

Weiss, T., & Burge, T. (2012). Chapter 5.1 - Handling and Restraint. In *The Laboratory Mouse (Second Edition)*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382008-2.00029-5>.

Wijayabahu A.T., Waugh S.G., Ukhanova M., & Mai V. (2019). Dietary raisin intake has limited effect on gut microbiota composition in adult volunteers, *Nutr. J.*, (18): 14. March 2019. DOI:10.1186/s12937-019-0439-1.

Williamson G., Carughi A. (2010). Polyphenol content and health benefits of raisins. August 2010. *Nutrition Research* 30(8):511-519. doi: 10.1016/j.nutres.2010.07.005.

Wilson R.D., & Islam M.S., (2012). Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type 2 diabetes, *Pharmacological Reports*, 64(1): 129 - 139.

World Health Organization. (2015). WHO, Diabetes – Fact sheet N° 312. 2015

Wu D.C., (2009). Grape products and oral health, *J Nutr. Supplement: Grapes and Health*, 139(9): 18 - 23.

Xu J., Liu T., Li Y., Yuan C., Ma H., Seeram N., Liu F., Mu Y., Huang X., & Li L., (2018). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of triterpenoid-enriched Jamun (*Eugenia jambolana* Lam.) fruit extract in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice, *Food & Function*, (6): 223 – 237.

Yamada, E. et al. (2017). Effect of carbohydrate counting using bolus calculators on glycemic control in type 1 diabetes patients during continuous subcutaneous insulin infusion. *J. Diabetes Investig.* 8, 496–500.

Yanni A., Efthymiou V., Lelovas P., Argogiannis G., Kotsomitsopoulos N., & Krathanos V., (2015). Effects of dietary Corinthian currants (*Vitis vinifera* L., var. Apyrena) on atherosclerosis and plasma phenolic compounds during prolonged hypercholesterolemia in New Zealand White rabbits, *Food & Function*, (6): 963.

Yanni AE, Antoniou N, Kostomitsopoulos N. (2021). Improvements needed in reporting the methodology for STZ-induced diabetes in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2021;320(5):E898-E899.

Yanni AE. (2004). The laboratory rabbit: an animal model of atherosclerosis research. *Lab Anim.* 2004 Jul;38(3):246-56. doi: 10.1258/002367704323133628.

Yi-Chih Lin, Yu-Hsing Chang, Shao-Yu Yang, Kwan-Dun Wu, Tzong-Shinn Chu. (2018). Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 2018 Aug;117(8):662-675. doi: 10.1016/j.jfma.2018.02.007. Epub 2018 Mar 2.

Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. (2018). Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998–2013: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2018;41:1870–1877.

Zhou W., Chen M., Shou Q., Li Y., & Hu F., (2011). Biological Activities of Chinese Propolis and Brazilian Propolis on Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes Mellitus in Rats, *Hindawi*, (3): 25 – 31.

Ziegler AG, Rewers M, Simell O. (2013). Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473–2479.

Zutphen L.F.M., V Baumans, P.L.P Van Loo, C.L.J.J Kruitwagen, J.M Koolhaas, H.A Van de Weerd. (2002). Influence of cage enrichment on aggressive behaviour and physiological parameters in male mice. *Applied Animal Behaviour Science*. Volume 76, Issue 1, Feb 2002, Pages 65-81.

Γαλακτίδου Γ. (1993). Φυλές πειραματοζώων - χρήση. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο “Προστασία των πειραματοζώων (τροφκτικών - κονίκλων) - Χρήση στην κλινική έρευνα και διαγνωστική -Εναλλακτικές μέθοδοι”. Θεσσαλονίκη, Δεκέμβριος 1993.

Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. (2018). Ε. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς.

Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. (2021). Ε. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς.

Ζαμπέλας, Α. (2008). Κλινική Διαιτολογία & Διατροφή με στοιχεία παθολογίας. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π. Χ. LTD, BROKEN HILL Publ. Σελ. 348–384.

Σουμπλής Π. και Βογιατζάκη, Χ. (2011). Εγχειρίδιο Μελέτης Ζώων Εργαστηρίου: Εκδόσεις Νέων Τεχνολογιών. 464.

Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων, Γενική Διεύθυνση Κτηνιατρικής (2018). Διεύθυνση προστασίας των ζώων, φαρμάκων και κτηνιατρικών εφαρμογών τμήμα προστασίας παραγωγικών ζώων και ζώων εργαστηρίων.

Υψηλάντης Πέτρος Κ. (2010). Αρχές διαχείρισης ζώων εργαστηρίου. Εκδόσεις Ροτόντα. Έτος: 2010. Σελ. 105-109. ISBN-13: 9789606894206. ISBN 10: 9606894207.