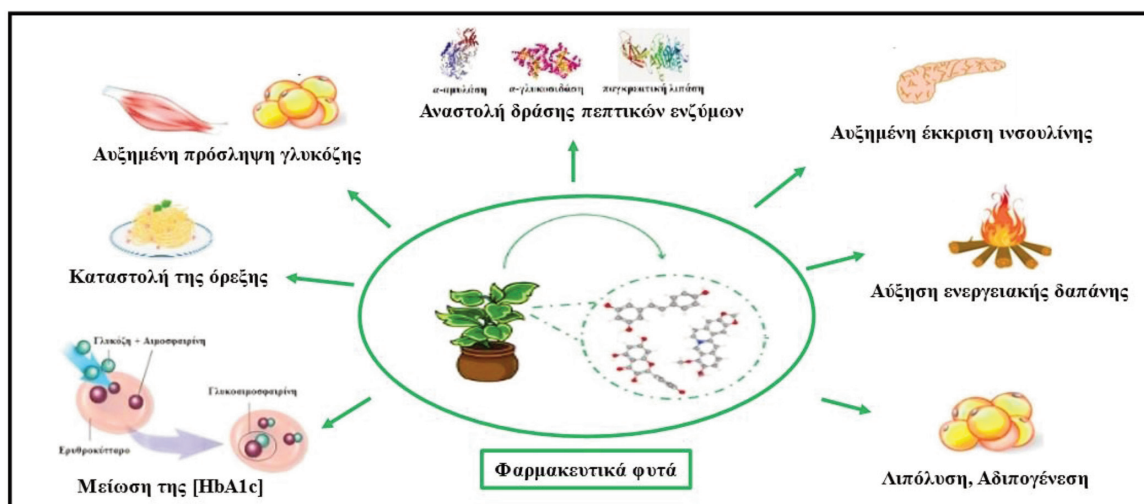




ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Αγροχημεία-Εφαρμογές στη Ζωϊκή και Φυτική Παραγωγή/Φαρμακευτικά Φυτά»

**Μηχανισμοί Δράσης Φαρμακευτικών Φυτών που Χρησιμοποιούνται
για τον Έλεγχο της Παχυσαρκίας και του Διαβήτη Τύπου 2**



Μαρία Σιονδώρα

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Επιβλέπων καθηγητής: κ. Θεολόγος Μιχαηλίδης
Αναπληρωτής Καθηγητής Μοριακής Γενετικής

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Αγροχημεία-Εφαρμογές στη Ζωϊκή και Φυτική Παραγωγή/Φαρμακευτικά Φυτά»

**Μηχανισμοί Δράσης Φαρμακευτικών Φυτών που Χρησιμοποιούνται
για τον Έλεγχο της Παχυσαρκίας και του Διαβήτη Τύπου 2**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

υπό της

Μαρίας Σιονδώρα

υποβληθείσα για την εκπλήρωση των προϋποθέσεων απονομής
Μεταπτυχιακού τίτλου του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

κ. **Θεολόγος Μιχαηλίδης**: Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών (Υπεύθυνος)

κ. **Δουρής Βασίλειος**: Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (Μέλος)

κ. **Τίγκας Στυλιανός**: Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (Μέλος)

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

© **Μαρία Σιονδώρα**

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του διατμηματικού προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Αγροχημεία-Εφαρμογές στη Ζωϊκή και Φυτική Παραγωγή/Φαρμακευτικά Φυτά» του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Θεολόγο Μιχαηλίδη, Αναπληρωτή Καθηγητή Μοριακής Γενετικής του τμήματος «Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών» του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τις στοχευμένες παρατηρήσεις και τις πολύτιμες συμβουλές του, καθώς και για την καθοδήγηση σε όλα τα στάδια της συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής κ. Δουρή Βασίλειο, Επίκουρο Καθηγητή Μοριακής Βιολογίας του τμήματος «Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών» του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, και κ. Τίγκα Στυλιανό, Αναπληρωτή Καθηγητή Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Διευθυντή της Ενδοκρινολογικής Κλινικής/Διαβητολογικού Κέντρου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, που αφιέρωσαν το χρόνο τους για να αξιολογήσουν την εργασία μου.

Τέλος, θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την υποστήριξη και την κατανόηση τους.

*Στην Ειρήνη και τον Μιχαήλ
και στον Χρήστο....
....που δεν είναι πια εδώ...*

Περιεχόμενα

Περίληψη	13
Summary	14
1. Φαρμακευτικά φυτά – Ιστορική αναδρομή	15
1.1 Η χρήση των φαρμακευτικών φυτών στην αρχαιότητα	15
1.2 Η παχυσαρκία και ο διαβήτης στην αρχαιότητα και η χρήση των φαρμακευτικών φυτών για την θεραπεία τους.....	17
2. Παχυσαρκία	18
2.1 Ορισμός	18
2.2 Τρόποι αξιολόγησης	18
2.2.1 Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index BMI)	18
2.2.2 Περιφέρεια μέσης (Waist Circumference, WC) και αναλογία μέσης- ισχίου (Waist to Hip Ratio, WHR)	19
2.3 Επιπολασμός της παχυσαρκίας	20
2.4 Τα αίτια της παχυσαρκίας	22
2.4.1 Διατροφή-Διατροφικές συνήθειες	23
2.4.2 Καθιστική ζωή	24
2.4.3 Γενετικοί παράγοντες.....	24
2.4.4 Άλλοι παράγοντες.....	25
2.5 Επιπτώσεις της Παχυσαρκίας	25
2.5.1 Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού σχετίζεται με μεταβολικές ανωμαλίες και την πρόκληση πολλών ασθενειών	26
2.5.2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.....	29
2.5.2.1 Παθογένεση	29
2.5.3 Δυσλιπιδαιμία	30
2.5.4 Υπέρταση	32
2.5.5 Καρδιαγγειακές παθήσεις	32
2.5.6 Μεταβολικό σύνδρομο.....	33
2.5.7 Μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος	34
2.5.8 Καρκίνος	35
2.5.9 Αποφρακτική άπνοια ύπνου.....	35
2.5.10 Νόσος της χοληδόχου κύστης.....	36
2.5.11 Παθήσεις των νεφρών.....	36

2.5.12	Γονιμότητα - Επιπτώσεις της παχυσαρκίας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού.....	37
2.5.13	Ουρική Αρθρίτιδα.....	38
2.5.14	Οστεοαρθρίτιδα	38
2.5.15	Δυσλειτουργική καθημερινότητα	39
2.5.16	Επιπτώσεις στην ψυχική υγεία.....	39
2.5.17	Θνησιμότητα που σχετίζεται με την παχυσαρκία	39
3.	Διαβήτης.....	40
3.1	Τύποι διαβήτη.....	40
3.1.1	Διαβήτης τύπου 1.....	40
3.1.2	Διαβήτης τύπου 2.....	41
3.1.3	Διαβήτης κύησης	41
3.1.4	Άλλοι τύποι διαβήτη	42
3.2	Επιδημιολογικά στοιχεία	43
3.3	Τα αίτια του διαβήτη	44
3.3.1	Τρόπος ζωής: Παχυσαρκία-Καθιστική ζωή.....	45
3.3.2	Γενετικοί παράγοντες.....	45
3.3.3	Άλλοι παράγοντες.....	46
3.4	Επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη	47
3.5	Παθογένεση του διαβήτη τύπου 2.....	48
3.5.1	Προδιαβήτης και η σταδιακή ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2	48
3.5.2	Η εύρυθμη λειτουργία των κυττάρων των νησιδίων του Λάνγκερχανς στο πάγκρεας είναι σημαντική για την διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης.....	49
3.5.3	Σχηματισμός αμυλοειδούς νησίδας	51
3.5.4	Η δράση της ινκρετίνης είναι μειωμένη στον διαβήτη	52
4.	Η δράση των φαρμακευτικών φυτών κατά της παχυσαρκίας	52
4.1	Μηχανισμοί δράσης των φαρμακευτικών φυτών για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.....	52
4.1.1	Μείωση της πέψης και απορρόφησης των λιπιδίων και των υδατανθράκων, αναστολή της δράσης των πεπτικών ενζύμων α-αμυλάση, α-γλυκοσιδάση, παγκρεατική λιπάση.....	52
4.1.2	Αύξηση της ενεργειακής δαπάνης – Θερμογένεση	54
4.1.3	Αναστολή της στρατολόγησης νέων λιποκυττάρων και της λιπογένεσης.....	56
4.1.4	Προώθηση της λιπόλυσης στα λιποκύτταρα	60

4.1.5	Καταστολή της όρεξης.....	61
4.2	Πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες για την αντιπαχυσαρκιογόνο δράση των φαρμακευτικών φυτών	64
5.	Η δράση των φαρμακευτικών φυτών κατά του διαβήτη.....	73
5.1	Μηχανισμοί με τους οποίους τα φαρμακευτικά φυτά ή τα εκχυλίσματά τους μπορούν να συμβάλλουν στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη	73
5.1.1	Αναστολή της α-γλυκοσιδάσης που εκκρίνεται από την ψηκτροειδή παρυφή του λεπτού εντέρου	73
5.1.2	Αναστολή της α-αμυλάσης που εκκρίνεται από τους σιελογόνους αδένες.....	73
5.1.3	Αύξηση της Έκκρισης Ινσουλίνης - Οι μεταβολές των ενδοκυττάρων iónτων Ca^{2+} επηρεάζουν την έκκριση ινσουλίνης	73
5.1.4	Αύξηση της ευαισθησία στην ινσουλίνη και ενίσχυση της πρόσληψης γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα και τον λιπώδη ιστό	75
5.1.5	Μείωση της συγκέντρωσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και άλλων γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών του πλάσματος	78
5.1.6	Αναστολή του ενζύμου διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 (<i>dipeptidyl peptidase 4, DPP-4</i>)	79
5.1.7	Ενίσχυση της δράσης του GLP-1 (<i>Glucagon-like peptide-1</i>), το οποίο διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και αυξάνει τον αριθμό των β κυττάρων και τη νεογένεση των νησίδων στο πάγκρεας.....	80
5.1.8	Η σημασία της διατήρησης της "υγείας" των β-κυττάρων του παγκρέατος.....	81
5.2	Φαρμακευτικά φυτά με αντιδιαβητική δράση	82
5.2.1	<i>Berberis aristata</i> DC.....	82
5.2.2	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.....	83
5.2.3	<i>Cichorium intybus</i> L	84
5.2.4	<i>Matricaria chamomilla</i> L.....	85
5.2.5	<i>Moringa oleifera</i> Lam	86
5.2.6	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L	87
5.2.7	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> J. Presl (<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl.....	89
5.2.8	<i>Hordeum vulgare</i> L	92
5.2.9	<i>Morus alba</i> L. (Λευκή Μουριά).....	93
5.2.10	<i>Curcuma longa</i> L.....	95
5.2.11	<i>Vitis vinifera</i> L.....	97
5.2.12	<i>Panax ginseng</i> CA Meyer	99
5.2.13	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe.....	100

5.2.14 <i>Phasolus vulgaris</i> L. (Κοινό φασόλι)	102
6. Συμπεράσματα	105
7. Συντμήσεις	109
8. Βιβλιογραφία	111

Περίληψη

Σε παγκόσμια κλίμακα η παχυσαρκία αποτελεί ένα τεράστιο κοινωνικό και επιδημιολογικό πρόβλημα και έναν σημαντικό παράγοντα για την ανάπτυξη χρόνιων, μη μεταδοτικών ασθενειών, όπως ο διαβήτης τύπου 2. Οι επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη δημιουργούν σοβαρά προβλήματα υγείας και οδηγούν σε αναπηρία, ενώ αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα θνησιμότητας, καθώς υπολογίζεται ότι το προηγούμενο έτος προκλήθηκαν 6,7 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως εξαιτίας αυτής της νόσου. Η επιλογή ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής, που περιλαμβάνει την μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων σε συνδυασμό με τακτική σωματική άσκηση, είναι η πιο σίγουρη οδός για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και την πρόληψη του διαβήτη τύπου 2. Η διατήρηση όμως αυτού του μοντέλου για μεγάλο χρονικό διάστημα αποτελεί πιθανά μια δύσκολη πρόκληση για πολλούς ανθρώπους. Τα φαρμακευτικά φυτά, πηγή πολλών βιοδραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνταν από την αρχαιότητα για την θεραπεία πολλών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων της παχυσαρκίας και του διαβήτη, θα μπορούσαν να προσφέρουν εναλλακτικές λύσεις στην αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών.

Στην παρούσα βιβλιογραφική εργασία παρουσιάζονται οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα φαρμακευτικά φυτά μπορούν να συμβάλλουν στον έλεγχο της παχυσαρκίας και του διαβήτη. Οι φυτοχημικές ενώσεις μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν πολλαπλούς βιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με αυτές τις διαταραχές και τις επιπλοκές τους, όπως είναι η αναστολή της δράσης των πεπτικών ενζύμων, η καταστολή της όρεξης, η αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης, η αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, η ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων στα λιποκύτταρα και η αναστολή της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων, η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα και τον λιπώδη ιστό, καθώς και η μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα. Τα αποτελέσματα πολλών μελετών τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, αναφορικά με τις αντιπαχυσαρκιογόνες και αντιδιαβητικές δράσεις διαφόρων φυτικών εκχυλισμάτων, αναδεικνύουν τα ευεργετικά τους αποτελέσματα. Η περαιτέρω διερεύνηση της δράσης των βιοδραστικών ουσιών των φυτών, οι οποίες όπως γίνεται φανερό από την παρούσα εργασία μπορούν να στοχεύσουν σχεδόν οποιονδήποτε από τους βασικούς βιολογικούς μηχανισμούς που συντελούν σε αυτές τις διαταραχές, αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο έρευνας, που θα μπορούσε να συμβάλλει στην δημιουργία φυτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση των δύο πιο διαδεδομένων ασθενειών της εποχής μας.

Summary

Globally, obesity is a serious social and epidemiological problem, and a major factor in the development of chronic, non-communicable diseases such as type 2 diabetes. Complications of diabetes cause severe health problems and may lead to disability, being also an important cause of mortality (it is estimated that 6.7 million deaths were caused by this disease worldwide last year). Following a healthier lifestyle that includes a reduction of calorie intake combined with an increase in regular physical exercise training, is the best way to treat obesity and prevent type 2 diabetes. But keeping this routine for a long time is potentially a difficult challenge for many people. Medicinal plants, the source of many bioactive compounds which have been used since ancient times to treat many diseases, including obesity and diabetes, could provide efficient alternatives to counteract these disorders.

This literature review presents an overview of the mechanisms by which medicinal plants may help control obesity and diabetes. Phytochemicals can potentially affect multiple biological pathways associated with these disorders and their complications, such as inhibition of digestive enzymes, suppression of appetite, increased insulin secretion and insulin sensitivity, regulation of lipid metabolism in adipocytes, inhibition of adipocyte differentiation, increase of glucose uptake by skeletal muscle and adipose tissue, as well as reduction of glycated hemoglobin in the plasma. The results of a constantly growing number of *in vitro* and *in vivo* studies demonstrate the remarkable anti-obesity and anti-diabetic effects of various plant extracts. Further investigation of the action of plant bioactive compounds, which as outlined in the present work can target almost any of the key biological mechanisms contributing to the emergence and progress of obesity and diabetes, is an exciting and promising area of research that could foster the development of herbal medicines to treat two of the most prevalent diseases of our time.

1. Φαρμακευτικά φυτά – Ιστορική αναδρομή

1.1 Η χρήση των φαρμακευτικών φυτών στην αρχαιότητα

Η χρήση των φυτών για φαρμακευτικούς σκοπούς χρονολογείται από την αρχή του ανθρώπινου πολιτισμού. Σε διάφορους αρχαίους πολιτισμούς σε όλο τον κόσμο τα φαρμακευτικά φυτά χρησιμοποιούνταν ως θεραπευτικά μέσα.

Στην Αίγυπτο, ο πάπυρος *Ebers*, μια συλλογή ιατρικών κειμένων, που χρονολογείται περίπου στο 1600 π.Χ. και τώρα φυλάσσεται στη βιβλιοθήκη του Πανεπιστημίου της Λειψίας, περιείχε πολυάριθμα παραδείγματα φαρμακευτικών φυτών και της χρήσης τους για την θεραπεία διαφόρων ασθενειών, ενώ στην Κίνα το πρώτο βιβλίο με βότανα (το *Shennong Bencao Jing*) συντάχθηκε τον 1^ο αιώνα μ. Χ. από τον αυτοκράτορα *Shennong* και σε αυτό περιγράφονταν περισσότερα από 200 φαρμακευτικά φυτά και οι ιδιότητές τους.

Στην αρχαία Ελλάδα αναπτύχθηκε η επιστήμη της φαρμακολογίας που βασιζόταν στις δραστικές ουσίες των φυτών, όπως περιγράφεται και τεκμηριώνεται μέσα από τα κείμενα αρχαίων Ελλήνων φιλοσόφων, ιστορικών, ποιητών αλλά και γιατρών. Οι ανασκαφές αποκάλυψαν μια εντυπωσιακή αφθονία φυτών και σπόρων. Το ανασκαφικό υλικό έδειξε ότι τα φυτά χρησιμοποιούνταν ως ενισχυτικά γεύσης, ως φάρμακα και καλλυντικά πριν από 60.000 χρόνια. Ο Όμηρος παρέδωσε πληροφορίες από τις οποίες προέκυψε η γνώση της φαρμακολογίας και της θεραπείας των τραυμάτων. Η χρήση των φυτών και των βοτάνων από τους μυθικούς ήρωες φανερώνει ότι οι φαρμακολογικές ιδιότητες των φυτών ήταν γνωστές από την ομηρική εποχή και τα χρησιμοποιούσαν είτε ως φάρμακο είτε ως δηλητήριο (Todman 2008). Στη Ραψωδία Δ της Ιλιάδας, ο Όμηρος έγραψε ότι ένας γιατρός περιέθαλπε έναν ασθενή και έβαζε βότανα στις πληγές του για να τον ανακουφίσει από τον πόνο. Οι ομηρικοί γιατροί μπορούσαν να παρασκευάσουν φάρμακα από τα φυτά και το έδαφος και έθεσαν τη βάση της φαρμακολογικής και τοξικολογικής γνώσης (Draeos ZD 2015), (Crocq 2007).

Ο Ιπποκράτης (460 π. Χ.- 377 π. Χ) χρησιμοποιούσε διάφορα θεραπευτικά μέσα για να παρέχει αναλγησία όπως λουτροθεραπεία και εισπνοές ατμών από φαρμακευτικά φυτά και βότανα, ενώ έδινε ιδιαίτερη βαρύτητα στη διατροφή ως παράγοντα θεραπείας αλλά και πρόληψης ασθενειών. Στην Ιπποκρατική Συλλογή (*Corpus Hippocraticum*) αναφέρονταν 277 φαρμακευτικά φυτά, τα οποία είχαν κατηγοριοποιηθεί ανάλογα με τις θεραπευτικές τους ιδιότητες και τη χρήση τους σε διάφορες ασθένειες. Στην Ιπποκρατική Ιατρική χρησιμοποιούσαν μία πικρή σκόνη από το φλοιό της ιτιάς καθώς και αφεψήματα από τα φύλλα της ιτιάς ή της λεύκας για την αντιμετώπιση του πόνου και του πυρετού. Αυτή είναι η πρώτη αναφορά καταστολής (μέσω σαλικυλικών) των μεσολαβητών της φλεγμονής (κυτοκίνες και προσταγλανδίνες) που ευθύνονται για τον περιφερικό πόνο. (Jouanna 2012), (Finch and Drummond 2015), (Harrison et al 2012). Ο Ιπποκράτης ήταν ο πρώτος γιατρός που αντιμετώπιζε

την επιληψία ως οργανική ασθένεια με κληρονομική προδιάθεση, που προκαλούσε εγκεφαλική βλάβη και απέρριπτε κάθε σχέση με υπερφυσικά φαινόμενα και θεϊκή προέλευση. Χρησιμοποιούσε μείγματα βοτάνων όπως η *Valeriana officinalis* (βαλεριάνα) και η *Passiflora incarnata* (λουλούδι του πάθους), τα οποία έχουν κατασταλτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα και έχουν αναγνωρισμένα ηρεμιστικά και αναλγητικά αποτελέσματα (Mavrogenis et al. 2019).

Ένας άλλος Έλληνας και προσωπικός γιατρός του Ρωμαίου αυτοκράτορα Νέρωνα ο οποίος επίσης αξιοποιούσε τις θεραπευτικές ιδιότητες των φαρμακευτικών φυτών στην ιατρική πράξη ήταν ο Διοσκουρίδης ο Πεδάνιος (40 μ.Χ – 90 μ.Χ). Στην πεντάτομη πραγματεία του με τίτλο «Περὶ ὕλης ἰατρικῆς» (*De materia medica*) περιγράφεται η ιατρική χρήση περίπου 600 ειδών φαρμακευτικών φυτών. Το έργο αυτό είχε μεγάλη σημασία μέχρι τη σύγχρονη εποχή. Σύμφωνα με τον Πausανία (Έλληνας περιηγητής και γεωγράφος, 2ος αιώνας μ.Χ.), στη Χαιρώνεια υπήρχε ένας τύπος φαρμακευτικής βιομηχανίας της εποχής, όπου παρήγαγαν αναλγητικές αλοιφές από άνθη κρίνου, τριαντάφυλλου, νάρκισσου και ίριδας. Έλληνες και Ρωμαίοι γιατροί αναμείγνυαν αυτά τα φαρμακευτικά φυτά με άλλα κοινά φυτά, εισάγοντας έτσι την έννοια του εκδόχου, ενός συστατικού χωρίς φαρμακολογική δράση που διευκολύνει την πρόσληψη του δραστικού φαρμάκου. Ήξεραν ότι τα αλκαλοειδή δεν διαλύονταν στο νερό αλλά μόνο σε οργανικούς διαλύτες, ως εκ τούτου, τα ανακάτευαν με κρασί (Leonti and Verpoorte 2017).

1.2 Η παχυσαρκία και ο διαβήτης στην αρχαιότητα και η χρήση των φαρμακευτικών φυτών για την θεραπεία τους

Οι Αρχαίοι Έλληνες θεωρούσαν ότι η παχυσαρκία αποτελεί κίνδυνο για την υγεία, και είχαν παρατηρήσει ότι προκαλεί προβλήματα όπως ακανόνιστη έμμηνο ρύση και στειρότητα στις γυναίκες (Haslam 2016). Ο Ιπποκράτης υποστήριζε ότι ο πρόωρος θάνατος ήταν πιο συνηθισμένος σε άτομα που ήταν παχύσαρκα παρά αδύνατα. Έγραψε, «είναι πολύ επιβλαβές για την υγεία να προσλαμβάνουμε περισσότερη τροφή από αυτή που αντέχει η ιδιοσυγκρασία μας, όταν, την ίδια στιγμή, δεν αντισταθμίζουμε την περίσσεια της τροφής με άσκηση». Ο Γαληνός, ο δεύτερος σπουδαιότερος Έλληνας γιατρός της αρχαιότητας μετά τον Ιπποκράτη, (129–200 μ.Χ.) έκανε αναφορά στο «πολύσαρκο» άτομο (νοσηρώς παχύσαρκο), μια περιγραφή που προέρχεται από τις λέξεις «πολύ» και «σάρκα»: «Ο πολύσαρκος δεν μπορεί να περπατήσει χωρίς να ιδρώσει, δεν μπορεί να φτάσει όταν κάθεται στο τραπέζι λόγω της μάζας του στομάχου του, δεν μπορεί να αναπνεύσει εύκολα, δεν μπορεί να γεννήσει, δεν μπορεί να καθαριστεί» (Papavramidou et al 2004).

Οι συστάσεις για τη θεραπεία της παχυσαρκίας εντοπίζονται στην αρχαία ελληνική εποχή. Οι γιατροί στην εποχή του Ιπποκράτη πρότειναν ότι τα υπέρβαρα άτομα θα πρέπει να «μειώνουν το φαγητό και

να αποφεύγουν να πίνουν και να τρώνε μέχρι κορεσμού» και να κάνουν τακτική άσκηση, ιδιαίτερα «τρέξιμο κατά τη διάρκεια της νύχτας» και «πρωινούς περιπάτους». Αρκετοί συνιστούσαν επίσης τη χρήση βοτάνων με καθαρτική ή εμετική δράση - μερικά από τα πρώτα φυτικά φάρμακα για την απώλεια βάρους. Το φυτό Ελλέβορος (*Hellebore*) και το υδατικό διάλυμα μελιού ήταν κάποια από υλικά που χρησιμοποιούνταν ως εμετικά φάρμακα. Καθαρτική δράση είχαν, για παράδειγμα, ο χυμός του αγριόχορτου *Convolvulus scammonia*, ο χυμός του καρπού της θυμελαίας (Κνίδιος κόκκος) και ο χυμός από φυτό Ευφόρβια (κοινή ονομασία: «γαλατσίδα»). Μερικά από τα ήπια καθαρτικά που μεταχειρίζονταν ήταν το γάλα γαϊδούρας με μέλι, ο άγριος μαϊντανός, το φυτό κουσκούτα (*Cuscuta epithymum*), το γλυκό κρασί ή το υδατικό διάλυμα μελιού. Ο Γαληνός κατέγραψε θεραπείες για την παχυσαρκία που περιελάμβαναν έντονο τρέξιμο κάθε πρωί ακολουθούμενο από ένα ζεστό μπάνιο, ένα ελαφρύ γεύμα και περισσότερη σωματική εργασία (Christopoulou and Papavramidou 2004).

Εκτός από την παχυσαρκία υπάρχουν αναφορές σε χειρόγραφα αρχαίων πολιτισμών και για τον διαβήτη. Τα έγγραφα αναφέρονταν σε άτομα με συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά του διαβήτη, ενώ μερικά περιείχαν ιατρικές θεραπείες για το πρόβλημα. Στον Πάπυρο *Ebers*, υπάρχει μια μόνο αναφορά στα συμπτώματα του διαβήτη ως «...πολύ μεγάλη κένωση ούρων». Ωστόσο αυτή η αναφορά είναι διφορούμενη, διότι η λέξη «*asha*» σημαίνει είτε άφθονο είτε συχνά, και έτσι θα μπορούσε να σχετίζεται με την κυστίτιδα παρά με τον διαβήτη. Σε αρχαία ινδουιστικά γραπτά σημειώνεται ότι τα μυρμήγκια έλκονταν από τα ούρα των ανθρώπων που έπασχαν από μια μυστηριώδη ασθένεια που προκαλούσε απώλεια βάρους.

Η πρώτη σαφής αναφορά για τον διαβήτη έγινε από τον Έλληνα γιατρό Αρεταίο τον Καππαδόκη (129–199 μ.Χ.), ο οποίος εισήγαγε τον όρο «διαβήτη», από το ρήμα «διαβαίνω». Παραλλήλισε το σύμπτωμα της πολουρίας με το νερό που περνά από ένα σιφώνιο. Η ακατάπαυστη πόση νερού από τον ασθενή προκαλούσε μια συνεχή ροή ούρων τα οποία «διάβαιναν» το ανθρώπινο σώμα όπως ρέει το νερό σε ένα σιφώνιο. Στις περιγραφές του για τον διαβήτη μεταξύ των άλλων αναφέρει «... κανένα ουσιαστικό μέρος των πόσιμων υγρών δεν απορροφάται από το σώμα, ενώ μεγάλες μάζες της σάρκας υγροποιούνται σε ούρα». Αξίζει να αναφερθεί πως οι παρατηρήσεις του Αρεταίου αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια την ταλαιπωρία των διαβητικών ατόμων που προκαλεί η νόσος εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία. Περίπου μια χιλιετία μετά, ο Πέρσης γιατρός Αβικέννας (980–1037 μ.Χ.), αναφέρθηκε, στον «Κανόνα της Ιατρικής», στην μη φυσιολογική όρεξη, περιέγραψε την διαβητική γάγγραινα, και επινόησε ένα μείγμα σπόρων [λούπινο, τριγωνέλλα, *Curcuma zedoaria* (λευκός κουρκουμάς)] ως θεραπεία για τον διαβήτη. (Πάγκαλος, 2016), (Lakhtakia 2013), (Hamid et al. 2006).

2. Παχυσαρκία

2.1 Ορισμός

Η παχυσαρκία είναι μια σοβαρή μεταβολική διαταραχή και γνωστός παράγοντας κινδύνου για μια σειρά από χρόνιες μη μεταδοτικές ασθένειες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής. Συνήθως αναπτύσσεται εξαιτίας της ανισορροπίας μεταξύ της ενέργειας που προσλαμβάνεται με την τροφή και της ενέργειας που δαπανάται. Χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση περίσσειας λίπους στον λιπώδη ιστό, η οποία σχετίζεται με μια σειρά από χρόνιες ασθένειες όπως ο διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, υπερλιπιδαιμία, ο καρκίνος κ.α. (Kopelman 2000, Lois and Kumar 2009). Αρχικά η ιατρική κοινότητα είχε ορίσει το υπερβολικό σωματικό βάρος και τις σχετικές συνέπειες για την υγεία χρησιμοποιώντας ανθρωπομετρικές μετρήσεις που βασίζονταν στο σωματικό βάρος και το ύψος ανάλογα με το φύλο, χρησιμοποιώντας πίνακες των οποίων τα δεδομένα προέρχονταν από τις ασφάλειες ζωής ασφαλιστικών εταιριών. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα δεν ήταν αντιπροσωπευτικά για ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού, οπότε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας υιοθέτησαν τον δείκτη μάζας σώματος ως κριτήριο για τον προσδιορισμό της παχυσαρκίας. Αυτό εξάλειψε τη ανάγκη της χρήσης των πινάκων ύψους/βάρους και τη συσχέτιση με το φύλο (World Health Organ. 2000).

2.2 Τρόποι αξιολόγησης

2.2.1 Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index BMI)

Σήμερα, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι το πιο δημοφιλές και ευκολότερο μέτρο που χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των λιποβαρών, των φυσιολογικών, των υπέρβαρων και των παχύσαρκων ατόμων. Υπολογίζεται διαιρώντας το βάρος του ατόμου σε κιλά με το τετράγωνο του ύψους του σε μέτρα : $\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{Βάρος (kg)} / [\text{Ύψος (m)}]^2$.

Πίνακας 1 : Τιμές του ΔΜΣ σύμφωνα με τα δεδομένα του ΠΟΥ.

Ταξινόμηση	ΔΜΣ (kg/m ²)	Κίνδυνος συννοσηρότητας
Λιπόσαρκος	< 18,5	Αυξημένος (κίνδυνος εμφάνισης άλλων κλινικών προβλημάτων που δεν σχετίζονται με την παχυσαρκία)
Φυσιολογικό εύρος	18,5-24,9	Χαμηλός
Υπέρβαρος	25-29,9	Μέτριος
Παχυσαρκία 1 ^{ου} βαθμού	30-34,9	Αυξημένος
Παχυσαρκία 2 ^{ου} βαθμού	35-39,9	Σοβαρός
Παχυσαρκία 3 ^{ου} βαθμού	>=40	Πολύ σοβαρός

Στο **Πίνακα 1** παρατίθενται οι τιμές του ΔΜΣ για τους ενήλικες, σύμφωνα με τα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) που έχουν δημοσιευθεί το 2000 (World Health Organ. 2000). Αυτές οι τιμές του ΔΜΣ είναι ανεξάρτητες από την ηλικία και είναι ίδιες και για τα δύο φύλα. Ο πίνακας δείχνει μια απλοϊκή σχέση μεταξύ του ΔΜΣ και του κινδύνου συννοσηρότητας. Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την αύξηση του ΔΜΣ αυξάνονται βαθμιαία με την αύξηση του ΔΜΣ πάνω από 25. Ο ΔΜΣ είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση της παχυσαρκίας, αλλά με τη χρήση μόνο αυτού του δείκτη δεν μπορεί γίνει διάκριση μεταξύ του βάρους που σχετίζεται με τους μυς και του βάρους που σχετίζεται με το λίπος. Έτσι, για παράδειγμα, τα άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος λόγω μεγαλύτερης μυϊκής μάζας θα εμπίπτουν σε κατηγορία υψηλότερου βάρους χωρίς να διατρέχουν όμως κάποιο κίνδυνο για εμφάνιση μεταβολικών ή καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ τα ηλικιωμένα άτομα με σαρκοπενία (μειωμένη μυϊκή μάζα) μπορεί να ταξινομηθούν εσφαλμένα ως άτομα με ΔΜΣ εντός των φυσιολογικών ορίων (Romero-Corral et al 2008). Επίσης με τον ΔΜΣ δεν μπορούμε να διακρίνουμε την κατανομή του σωματικού λίπους. Τα παχύσαρκα άτομα διαφέρουν όχι μόνο ως προς την ποσότητα του υπερβολικού λίπους που αποθηκεύουν, αλλά και ως προς την κατανομή του λίπους στο σώμα. Τα άτομα με ανδροειδή (ή κοιλιακή) κατανομή λίπους έχουν αυξημένο ποσοστό σπλαχνικού λίπους ενώ στα άτομα με γυναικοειδή κατανομή λίπους, ο υποδόριος λιπώδης ιστός είναι αυξημένος και το λίπος κατανέμεται πιο ομοιόμορφα και περιφερειακά στο σώμα. Το αυξημένο σπλαχνικό λίπος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ενώ στα άτομα με ανδροειδή παχυσαρκία αυξάνεται και ο κίνδυνος για θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα (Despres 2012), (Matsuzawa et al. 2011). Επομένως η χρήση άλλων μετρήσεων, όπως η μέτρηση της περιφέρειας της μέσης και της αναλογίας μέσης-ισχίου, σε συνδυασμό με τον ΔΜΣ θα ήταν πολύτιμες για τον εντοπισμό ατόμων με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία, λόγω συσσώρευσης του λίπους στην κοιλιά.

2.2.2 Περιφέρεια μέσης (Waist Circumference, WC) και αναλογία μέσης-ισχίου (Waist to Hip Ratio, WHR)

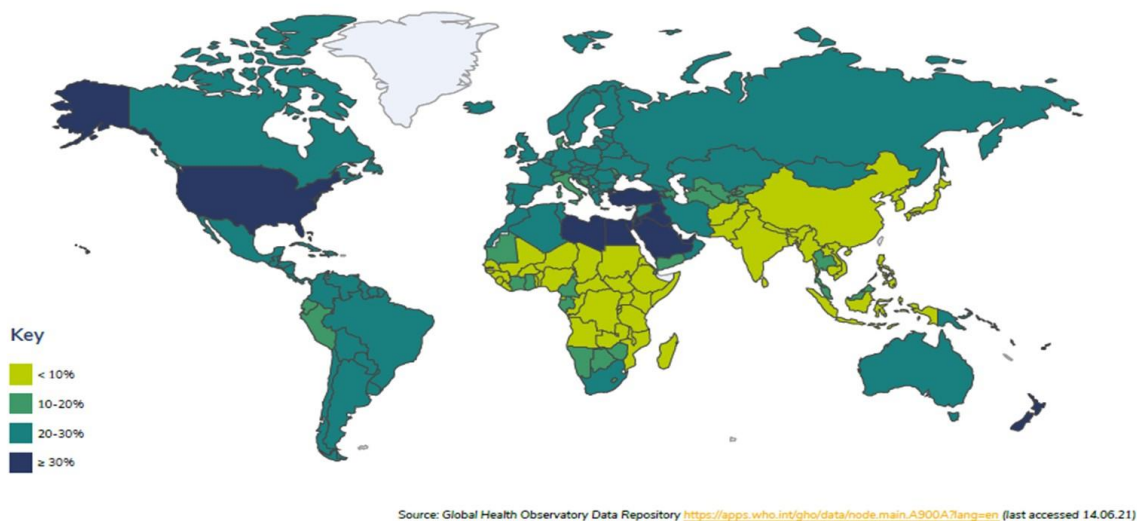
Μία απλή και εύκολα εφαρμόσιμη σε κλινικές μετρήσεις ρουτίνας μέθοδος, για την εκτίμηση της εναπόθεσης σπλαχνικού λίπους, είναι η μέτρηση της περιφέρειας της μέσης (WC) ή/και η αναλογία μέσης-ισχίου (WHR). Η αναλογία μέσης-ισχίου ισούται με το πηλίκο της περιφέρειας της μέσης προς την περιφέρεια του ισχίου ($WHR = WC / WHR$). Όταν το πηλίκο αυτό είναι $>1,0$ στους άνδρες και $>0,85$ στις γυναίκες υποδηλώνει συσσώρευση κοιλιακού λίπους.

Η περίμετρος της μέσης είναι μια βολική και απλή μέτρηση, συσχετίζεται στενά με τον ΔΜΣ και την αναλογία μέσης-ισχίου και είναι ένας κατά προσέγγιση δείκτης της μάζας σπλαχνικού λίπους και του

συνολικού σωματικού λίπους. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο αρχικού ελέγχου για την αναγνώριση ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Οι πληθυσμοί όμως διαφέρουν ως προς το επίπεδο κινδύνου που σχετίζεται με μια συγκεκριμένη περίμετρο μέσης, έτσι ώστε να μην μπορούν να αναπτυχθούν τιμές αναφοράς που να ισχύουν παγκοσμίως. Για παράδειγμα, το κοιλιακό λίπος έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται λιγότερο έντονα με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε μαύρες παρά σε λευκές γυναίκες. Επίσης, οι άνθρωποι με καταγωγή από τη Νότια Ασία (Μπαγκλαντές, Ινδία και Πακιστάν) που ζουν σε αστικές κοινωνίες έχουν υψηλότερο επιπολασμό πολλών από τις επιπλοκές της παχυσαρκίας σε σχέση με άλλες εθνοτικές ομάδες. Αυτές οι επιπλοκές σχετίζονται με την κατανομή του κοιλιακού λίπους που είναι σημαντικά υψηλότερη για ένα δεδομένο επίπεδο ΔΜΣ από ό,τι στους Ευρωπαίους. Τόσο ο ΔΜΣ όσο και η μέτρηση της κατανομής του λίπους (περιφέρεια μέσης ή αναλογία μέσης-ισχίου) είναι σημαντικά για τον υπολογισμό του κινδύνου συννοσηρότητας της παχυσαρκίας (World Health Organ. 2000). Στα παιδιά και τους εφήβους τα όρια του ΔΜΣ δεν είναι σαφή και ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, για το λόγο αυτό γίνεται χρήση των εκατοστιαίων θέσεων για την αξιολόγηση του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας. Το υπερβολικό βάρος, τόσο στην παιδική ηλικία όσο και στην εφηβεία, ορίζεται όταν ο ΔΜΣ είναι μεταξύ της 85^{ης} και της 95^{ης} εκατοστιαίας θέσης, ενώ η παχυσαρκία ορίζεται όταν ο ΔΜΣ βρίσκεται πάνω από την 95^η εκατοστιαία θέση για την αντίστοιχη ηλικία και το φύλο (Güngör 2014, Tragomalou 2020).

2.3 Επιπολασμός της παχυσαρκίας

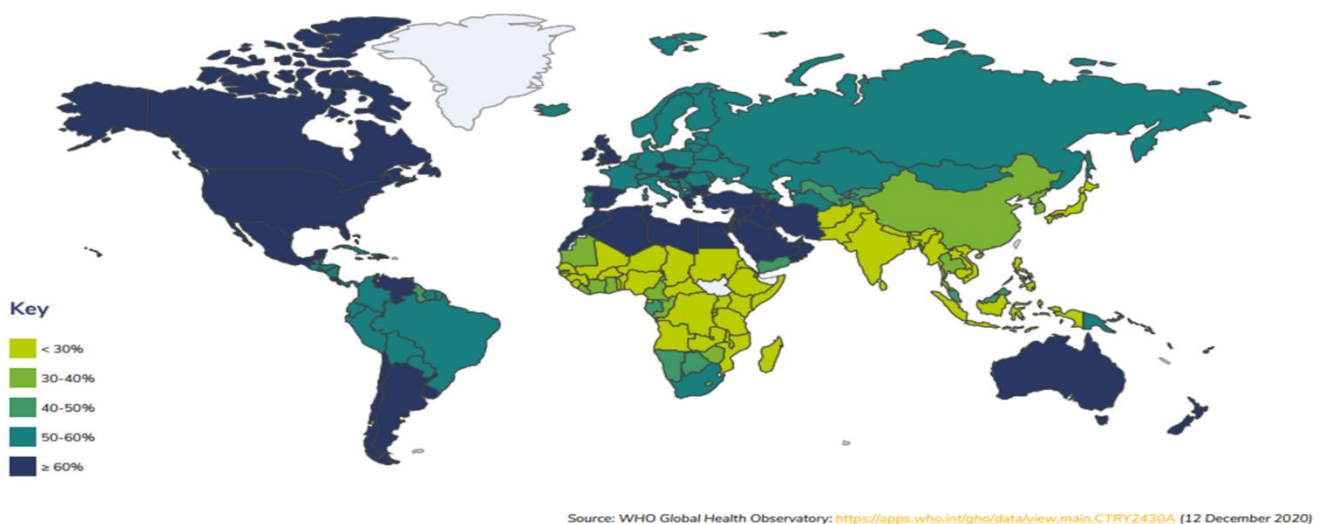
Σε παγκόσμια κλίμακα, η παχυσαρκία είναι ένα επιδημιολογικό πρόβλημα και ένας σημαντικός παράγοντας για την αύξηση των μη μεταδοτικών χρόνιων ασθενειών και της αναπηρίας.



Εικόνα 1: Επιπολασμός της παχυσαρκίας παγκοσμίως (Ενήλικες ΔΜΣ ≥ 30 kg/m²)

Πηγή: <https://data.worldobesity.org/maps/?mapid=69&agegroup=AT&area=maps>

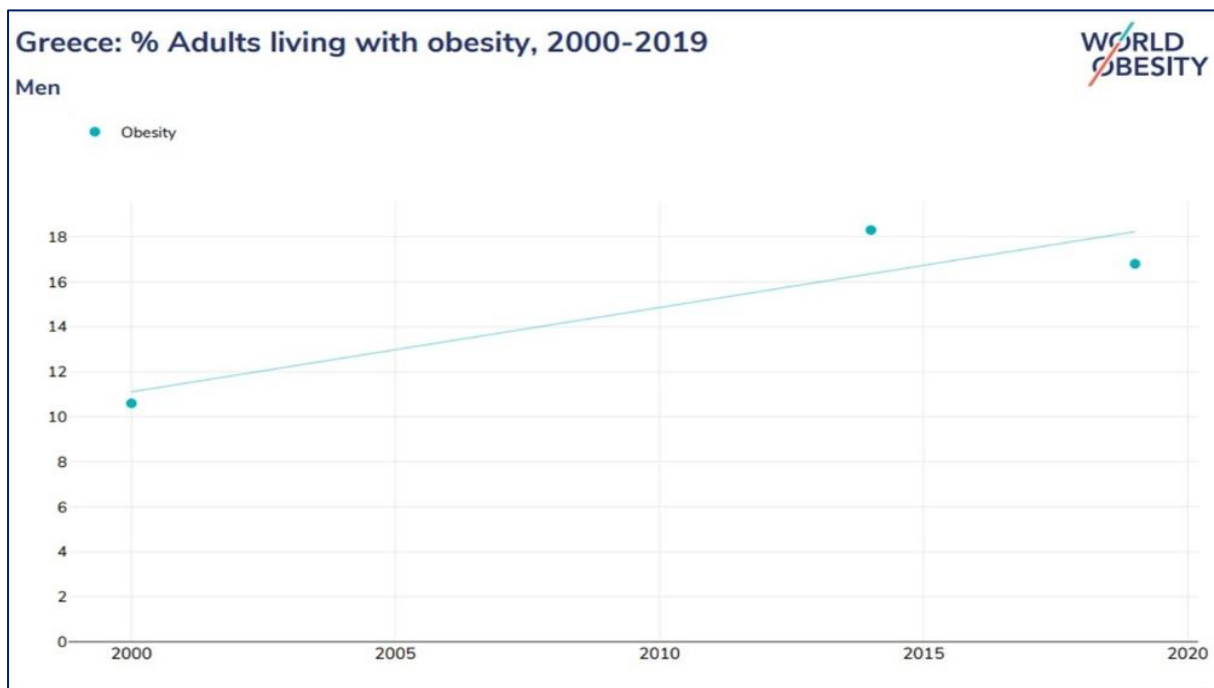
Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 2016 περισσότεροι από 1,9 δισεκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως ήταν υπέρβαροι και τουλάχιστον 600 εκατομμύρια από αυτούς ήταν παχύσαρκοι (WHO 2016). Οι χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας, πάνω από το 30% του πληθυσμού, (**Εικόνα 1**) είναι οι ΗΠΑ (36,2%), η Σαουδική Αραβία (35,4%), η Λιβύη (32,5%), η Τουρκία (32,1%), η Αίγυπτος (32%), το Ιράκ (30,4%) και η Νέα Ζηλανδία (30,8%). Ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας (<10% του πληθυσμού) παρατηρούνται στην πλειοψηφία των χωρών της Αφρικής και στις Ασιατικές χώρες όπως η Ινδονησία (6,9%), η Κίνα (6,2%), η Ιαπωνία (4,3%) και η Ινδία (3,9%) (Worldobesity 2021, WHO 2016). Στην **Εικόνα 2** φαίνεται η κατανομή του υπέρβαρου πληθυσμού παγκοσμίως. Στην Βόρεια Αμερική, πάνω από το 60% του πληθυσμού των ΗΠΑ, του Καναδά και του Μεξικού είναι υπέρβαροι, ενώ στην Νότια Αμερική, η Αργεντινή, η Χιλή και η Βενεζουέλα παρουσιάζουν αντίστοιχη εικόνα. Στην Αυστραλία ενώ το ποσοστό των παχύσαρκων είναι 29%, οι υπέρβαροι ξεπερνούν το 60%. Αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ η Κίνα είναι μία χώρα με χαμηλό ποσοστό παχυσαρκίας (6,2%), το ποσοστό των υπέρβαρων ατόμων ξεπερνά το 30% του πληθυσμού (32,3%). Στις ευρωπαϊκές χώρες, στις οποίες το ποσοστό των υπέρβαρων ενηλίκων υπερβαίνει το 60% του πληθυσμού, συγκαταλέγονται η Ισπανία (61,6%), η Βουλγαρία (61,7%), η Ουγγαρία (61,6%), η Τσεχία (62,3%), το Ηνωμένο Βασίλειο (63,7%), και η Ιρλανδία (60,6%).



Εικόνα 2: Υπέρβαροι ενήλικες με ΔΜΣ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$

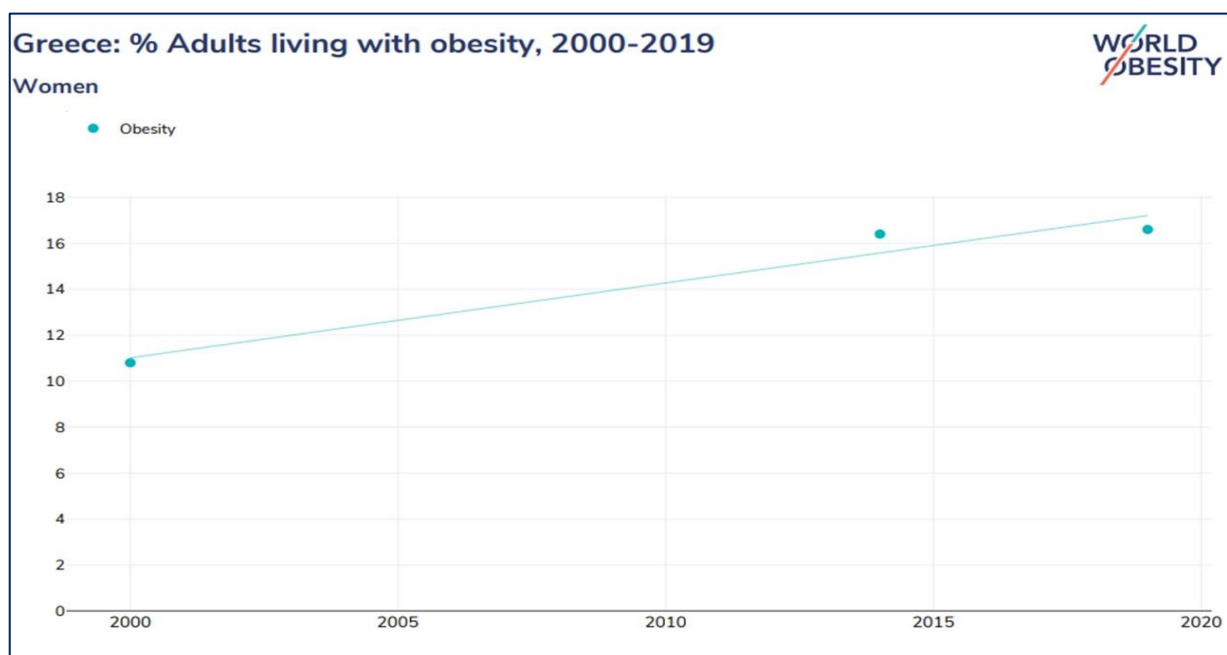
Πηγή: <https://data.worldobesity.org/maps/?mapid=56&agegroup=AT&area=maps>

Στην Ελλάδα το 24,9% του πληθυσμού είναι παχύσαρκοι, από αυτούς το 25,4% είναι γυναίκες, και το 24,2% άνδρες, ενώ το ποσοστό των υπέρβαρων ενηλίκων ανέρχεται σε 62,3%. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στη χώρα μας ακολουθεί τις τελευταίες δεκαετίες μια ανοδική πορεία και για τα δύο φύλλα (**Εικόνες 3 και 4**). (Worldobesity 2021, WHO 2016).



Εικόνα 3: Ποσοστό % παχύσαρκων ενήλικων ανδρών στην Ελλάδα την περίοδο 2000-2019

Πηγή: https://data.worldobesity.org/country/greece-80/#data_trends



Εικόνα 4: Ποσοστό % παχύσαρκων ενήλικων γυναικών στην Ελλάδα την περίοδο 2000-2019

Πηγή: https://data.worldobesity.org/country/greece-80/#data_trends

2.4 Τα αίτια της παχυσαρκίας

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, κοινωνικοί, περιβαλλοντικοί, πολιτιστικοί, γενετικοί και μεταβολικοί παράγοντες εμπλέκονται στον ταχέως αυξανόμενο επιπολασμό της παχυσαρκίας.

2.4.1 Διατροφή-Διατροφικές συνήθειες

Η αύξηση του σωματικού βάρους έχει παρατηρηθεί σε άτομα που καταναλώνουν περισσότερες ημερήσιες θερμίδες σε σύγκριση με τις ανάγκες τους, υπάρχει δηλαδή μία ενεργειακή ανισορροπία, η οποία αν διατηρηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, τότε τα άτομα γίνονται υπέρβαρα ή παχύσαρκα (Ogden et al. 2003). Σημαντικό ρόλο στην αύξηση του σωματικού βάρους φαίνεται να παίζει η επιλογή πυκνών ενεργειακά, επεξεργασμένων τροφίμων και έτοιμων για ζέσταμα φαγητών, τα οποία περιέχουν πρόσθετα για να ενισχυθεί η γεύση και το άρωμα τους, και έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη, αλάτι και κορεσμένα λιπαρά (Poti et al. 2015). Η εξέλιξη της επιστήμης των τροφίμων βοήθησε στην παρασκευή υψηλά επεξεργασμένων τροφίμων, ενώ η αλλαγή του τρόπου ζωής, που απαιτεί ολοένα και πιο γρήγορους ρυθμούς, σε συνδυασμό με τη μεγαλύτερη συμμετοχή των γυναικών στην αγορά εργασίας παγκοσμίως, ώθησε τους καταναλωτές στην συχνή επιλογή επεξεργασμένων τροφίμων και έτοιμων γευμάτων, τα οποία απαιτούν λιγότερο χρόνο για την προετοιμασία τους, εξοικονομούν χρόνο και είναι πιο φτηνά σε σχέση με τα υγιεινά τρόφιμα (Shekar and Popkin 2020). Επίσης η προώθηση ανθυγιεινών προϊόντων σε συνδυασμό με τις ελλειπείς διατροφικές γνώσεις έχει επηρεάσει τις επιλογές του καταναλωτικού κοινού. Σε μια μελέτη του 2019 σχετικά με τις τηλεοπτικές διαφημίσεις σε 22 χώρες σε όλο τον κόσμο βρέθηκε ότι οι διαφημίσεις για τα ανθυγιεινά τρόφιμα και τα ποτά είναι, κατά μέσο όρο, τέσσερις φορές περισσότερες από αυτές που αφορούν τα υγιεινά τρόφιμα, κατά τη διάρκεια όλων των χρόνων τηλεθέασης, ενώ κατά τη διάρκεια της προβολής των παιδικών προγραμμάτων προβάλλονται 35% περισσότερες διαφημίσεις για τα ανθυγιεινά τρόφιμα (Kelly et al. 2019). Επιπλέον, η αύξηση της χρήσης των φορητών συσκευών, των διαδικτυακών μέσων και των μέσων κοινωνικής δικτύωσης προσφέρει στο μάρκετινγκ τα τελευταία χρόνια περισσότερα εργαλεία για την προσέγγιση κυρίως του νεανικού καταναλωτικού κοινού (Cheyne et al. 2013). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και άλλοι μεγάλοι οργανισμοί υγείας παγκοσμίως, επισημαίνουν ότι η έκθεση των παιδιών σε τέτοιου είδους διαφημιστικό υλικό είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την παιδική παχυσαρκία. Τα περισσότερα τρόφιμα που προωθούν οι διαφημιστικές εταιρίες είναι πλούσια σε θερμίδες και φτωχά σε θρεπτικά συστατικά, με προστιθέμενη ζάχαρη, κορεσμένα λιπαρά και αλάτι, πολύ πάνω από τα συνιστώμενα επίπεδα, όπως για παράδειγμα τα δημητριακά πρωινού με ζάχαρη, τα αναψυκτικά, οι καραμέλες, τα αλμυρά σνακ κ.α. (Cairns et al. 2013). Οι βιομηχανίες τροφίμων, ποτών και εστιατορίων ξοδεύουν δισεκατομμύρια δολάρια κάθε χρόνο για να προσεγγίσουν τα παιδιά με στοχευμένο μάρκετινγκ και ξοδεύουν εκατομμύρια δολάρια για να ασκήσουν πίεση ενάντια στους νόμους που θα μπορούσαν να τους εμποδίσουν να το κάνουν, αποδεικνύοντας έτσι την τεράστια αξία της παιδικής αγοράς για τα κέρδη τους (Matthews 2008). Σε μια πρόσφατη τυχαioποιημένη μελέτη από μια ομάδα ερευνητών του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ, με διασταυρούμενα στοιχεία, φαίνεται η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης των

επεξεργασμένων τροφίμων και της παχυσαρκίας. Η μελέτη αυτή, στην οποία κάθε άτομο ήλεγχε τον εαυτό του, έδειξε ότι ενήλικες με κανονικό βάρος που τρέφονταν αρχικά με μια ισορροπημένη διατροφή και στη συνέχεια με μια δίαιτα που αποτελούταν από υπερ-επεξεργασμένα τρόφιμα έχασαν 0,9 κιλά σε δύο εβδομάδες όταν τρέφονταν σωστά, αλλά απέκτησαν 2,1 κιλά παραπάνω όταν τρέφονταν με τα επεξεργασμένα τρόφιμα. Κάθε ομάδα ξεκίνησε με ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα διατροφής και μετά πέρασε στο άλλο (Hall et al. 2019). Αυτή η μελέτη ενισχύθηκε με επιπλέον εργασίες που δημοσιεύτηκαν στο «*British Medical Journal*», οι οποίες εξέτασαν δύο μεγάλες ομάδες ατόμων από ευρωπαϊκές χώρες και έδειξαν μια πολύ μεγάλη συσχέτιση μεταξύ των υπερ-επεξεργασμένων τροφίμων και των καρδιαγγειακών παθήσεων καθώς και της θνησιμότητας γενικότερα (Srouf et al. 2019).

2.4.2 Καθιστική ζωή

Υπάρχει μια μεγάλη στροφή παγκοσμίως προς λιγότερο σωματικά απαιτητική εργασία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι τουλάχιστον το 60% του παγκόσμιου πληθυσμού ασκείται ανεπαρκώς, λόγω της αυξημένης χρήσης της τεχνολογίας, τόσο στους χώρους εργασίας όσο και στα νοικοκυριά, αλλά και των αλλαγών που αφορούν τις μετακινήσεις, επίσης οι άνθρωποι σε όλο τον κόσμο επιδίδονται σε λιγότερο ενεργητικές ψυχαγωγικές ασχολίες (WHO, world-health-day).

Η Κίνα παρέχει ένα ενδιαφέρον παράδειγμα για το πώς η αστικοποίηση και η βελτίωση του εισοδήματος μειώνουν τη σωματική δραστηριότητα. Μόλις πριν από 20 χρόνια, το ποδήλατο ήταν ένας σημαντικός τρόπος μετακίνησης για τους Κινέζους (Monda et al. 2008). Στην Κίνα η αυξημένη χρήση των αυτοκινήτων και των μοτοσυκλετών συνδέεται με διπλάσιο κίνδυνο αύξησης του σωματικού βάρους πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα (τείνουν να είναι υπέρβαροι: ΔΜΣ μεταξύ 25 και 29,9 kg/m²) (Bell, Ge, and Popkin 2001), ενώ τα παιδιά αφιερώνουν μεγάλο μέρος του χρόνου τους σε δραστηριότητες που απαιτούν ελάχιστη δαπάνη ενέργειας, όπως τα παιχνίδια στον υπολογιστή ή η παρακολούθηση τηλεόρασης. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του χρόνου παρακολούθησης τηλεόρασης και του κινδύνου παχυσαρκίας, τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Η θερμιδογόνος και κακής ποιότητας διατροφή σε συνδυασμό με την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, θεωρείται ότι είναι η αιτία για τις περισσότερες περιπτώσεις υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων (Dearth-Wesley et al. 2017).

2.4.3 Γενετικοί παράγοντες

Η παχυσαρκία είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι πολυμορφισμοί σε διάφορα γονίδια που ελέγχουν την όρεξη και το μεταβολισμό προδιαθέτουν για παχυσαρκία όταν η ενεργειακή πρόσληψη είναι υψηλή. Έχει βρεθεί ότι άτομα που

φέρουν δύο αντίγραφα ενός πολυμορφισμού που βρίσκεται μέσα στο γονίδιο *FTO* (*Fat mass and obesity-associated gene*), το οποίο σχετίζεται με το λιπώδη ιστό και την παχυσαρκία, ζυγίζουν περισσότερο και έχουν 1,67 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο παχυσαρκίας, σε σύγκριση με άτομα τα οποία δεν φέρουν αυτόν τον πολυμορφισμό (Loos and Bouchard 2008).

Επιπλέον, ορισμένες περιπτώσεις παχυσαρκίας έχουν συσχετισθεί με μεταλλάξεις σε ορισμένα γονίδια, όπως το γονίδιο της λεπτίνης, γνωστό ως *Ob* (*obese*) ή *Lep* (*leptin*), του υποδοχέα της λεπτίνης (*LEPR*), του υποδοχέα *MC4R* (*melano-cortin-4 receptor*), της προοπιομελανοκορτίνης (*proopiomelanocortin POMC*) και του μεταγραφικού παράγοντα *PPARγ2* (*peroxisome proliferator-activated receptor γ2*), ο οποίος ρυθμίζει διαδικασίες που σχετίζονται με την αποθήκευση των λιπαρών οξέων (Farooqi et al. 2003), (Gamal et al. 2014).

2.4.4 Άλλοι παράγοντες

Ορισμένες σωματικές αλλά και ψυχικές ασθένειες και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία τους μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας.

Ασθένειες που μπορεί να επηρεάσουν το σωματικό βάρος περιλαμβάνουν κάποιες ορμονικές διαταραχές, όπως ο υποθυρεοειδισμός, η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, και ορισμένες διατροφικές διαταραχές όπως η υπερφαγική διαταραχή και το σύνδρομο της νυχτερινής πρόσληψης τροφής. Ο κίνδυνος υπερβολικού βάρους και παχυσαρκίας είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές. Άλλοι παράγοντες που πιθανώς να συμβάλλουν στην αύξηση εμφάνισης της παχυσαρκίας είναι ο ανεπαρκής ύπνος, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες, τα μειωμένα ποσοστά καπνίσματος (καθώς το κάπνισμα είναι γνωστό ότι μειώνει την όρεξη), η αυξημένη χρήση φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν αύξηση βάρους (π.χ. αντιψυχωσικά), η εγκυμοσύνη σε σχετικά όψιμη ηλικία (που μπορεί να προκαλέσει ευαισθησία στην παχυσαρκία στα παιδιά), οι επιγενετικοί παράγοντες κινδύνου που μεταδίδονται από γενιά σε γενιά, η φυσική επιλογή για υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, και η μεγαλύτερη ανάμιξη μεταξύ των ανθρώπων που ζευγαρώνουν που ίσως οδηγεί σε μια αυξημένη συγκέντρωση παραγόντων κινδύνου παχυσαρκίας (Keith et al. 2006).

2.5 Επιπτώσεις της Παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης χρόνιων ασθενειών, όπως ο διαβήτης και οι καρδιακές παθήσεις και με χαμηλότερο προσδόκιμο ζωής για ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες. Μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία και πρόωρη συνταξιοδότηση και μπορεί επίσης να μειώσει την παραγωγικότητα. Επτά από τις δέκα συχνές αιτίες θανάτου και αναπηρίας στις ΗΠΑ είναι οι χρόνιες ασθένειες, οι οποίες απαιτούν ιατρική περίθαλψη και συμβάλλουν σε υψηλότερες δαπάνες για την υγεία. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το κόστος υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζεται με την

παχυσαρκία αντιπροσωπεύει το 2,3–2,6% του συνόλου των δαπανών για τη δημόσια υγεία. Στις ΗΠΑ τα άτομα που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα αντιπροσωπεύουν περισσότερο από τα δύο τρίτα του πληθυσμού και εκπροσωπούν μεγάλο ποσοστό των ασθενών της πρωτοβάθμιας περίθαλψης (Stecker and Sparks 2006), (Heymsfield and Wadden 2017), (Lang 2005). Τις τελευταίες δεκαετίες, όλο και περισσότεροι ιατρικοί και υγειονομικοί φορείς, όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, η Ένωση Ασίας- Ωκεανίας για τη μελέτη της παχυσαρκίας (*Asia Oceania Association for the Study of Obesity*, AOASO) και η Αμερικανική Ιατρική Ένωση (*American Medical Association*, AMA), ταξινομούν την παχυσαρκία, με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 30 kg/m², ως ασθένεια. Η πρόληψη καθώς και η θεραπεία της παχυσαρκίας έχει κομβικό ρόλο για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση των χρόνιων μη μεταδοτικών παθήσεων (Lobstein et al. 2017).

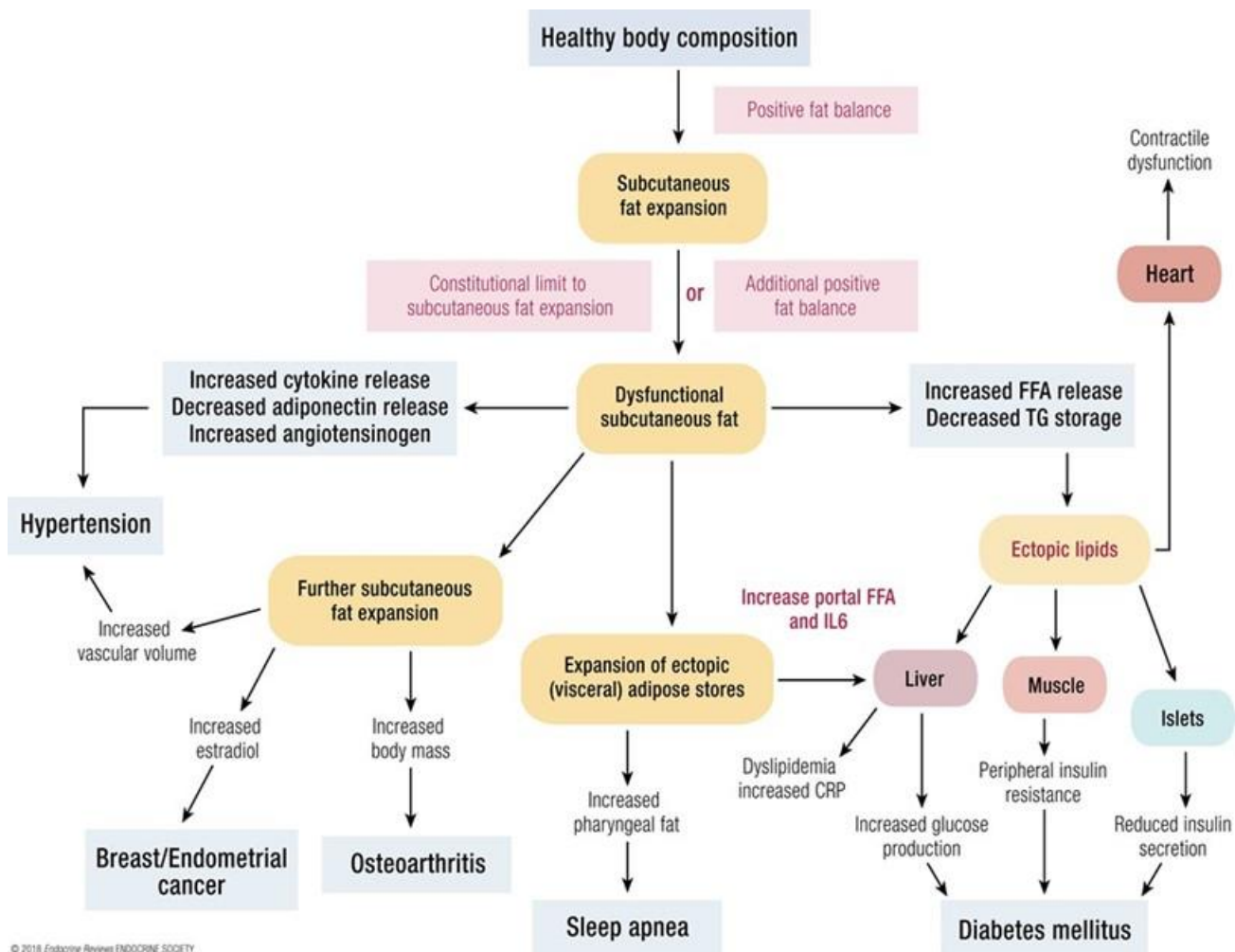
2.5.1 Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού σχετίζεται με μεταβολικές ανωμαλίες και την πρόκληση πολλών ασθενειών

Η παχυσαρκία σχετίζεται με διάφορες μεταβολικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη, της δυσλιπιδαιμίας και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (*non alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), που είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, μεταβολικού συνδρόμου και στεφανιαίας νόσου. Τα δεδομένα από μια σειρά μελετών έχουν δείξει ότι η αυξημένη περιεκτικότητα σε ενδοηπατικά τριγλυκερίδια (*intrahepatic triglyceride*, IHTG) είναι ένας ισχυρός δείκτης μεταβολικής δυσλειτουργίας σε παχύσαρκα άτομα, και η ποσότητα των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων σχετίζεται άμεσα με τον βαθμό της αντίστασης στην ινσουλίνη στο ήπαρ, τους σκελετικούς μυς και τον λιπώδη ιστό (Fabbri et al. 2015).

Η παχυσαρκία οδηγεί σε διόγκωση των λιποκυττάρων ώστε να μπορέσουν να αποθηκεύσουν την περίσσεια λίπους και αυτό καθιστά τον λιπώδη ιστό δυσλειτουργικό. Εξαιτίας αυτής της δυσλειτουργίας παρατηρείται αυξημένη απελευθέρωση λιπαρών οξέων, αυξημένη ή μειωμένη παραγωγή κυτοκινών και μειωμένα επίπεδα ορμονικής μετατροπής. Επίσης πολύ συχνές είναι οι μηχανικές επιβαρύνσεις που προκαλούνται λόγω της μεγαλύτερης μάζας των ιστών.

Επιπλέον η παθολογία της παχυσαρκίας συνδέεται στενά με την κατανομή του σωματικού λίπους. Ο ενδοκοιλιακός λιπώδης ιστός, σε σύγκριση με τον υποδόριο λιπώδη ιστό, έχει περισσότερα κύτταρα ανά μονάδα μάζας, υψηλότερη ροή αίματος, περισσότερους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών (κορτιζόλης), ενδεχομένως περισσότερους υποδοχείς ανδρογόνων (τεστοστερόνης), και μεγαλύτερη κατεχολαμινο-επαγόμενη λιπόλυση. Αυτές οι διαφορές καθιστούν τον ενδοκοιλιακό λιπώδη ιστό πιο ευαίσθητο τόσο σε ορμονική διέγερση όσο και σε αλλαγές στη συσσώρευση και τον μεταβολισμό των λιπιδίων. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι τα ενδοκοιλιακά λιποκύτταρα βρίσκονται ανοδικά από το

ήπαρ, στην πυλαία κυκλοφορία. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει μια σημαντική αύξηση στη ροή (την είσοδο) μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (*Non-Esterified Fatty Acids*, NEFA) στο ήπαρ μέσω του πυλαίου αίματος στους ασθενείς με κοιλιακή παχυσαρκία. (Halberg et al. 2008, Boden G. 2008). Η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους (έκτοπου λίπους) είναι πολύ καλύτερος προγνωστικός δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμίας καθώς και άλλων παθήσεων, σε σχέση με το λίπος που κατανέμεται συνολικά σε όλο το σώμα. Το σπλαχνικό λίπος θεωρείται μια από τις «έκτοπες» αποθήκες λίπους, μαζί με το ηπατικό, το ενδομυοκυτταρικό, το ενδομυϊκό και το περικαρδιακό λίπος.



Εικόνα 5 . Σχηματική απεικόνιση ορισμένων ενδιάμεσων μηχανισμών που οδηγούν σε δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καρδιακές παθήσεις, υπέρταση, ορισμένες μορφές καρκίνου, αποφρακτική άπνοια ύπνου (*obstructive sleep apnea*, OSA), μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) και οστεοαρθρίτιδα (Bray et al. 2018).

Οι άνθρωποι που έχουν την ικανότητα να ανταποκρίνονται στην υπερβολική πρόσληψη ενέργειας στρατολογώντας νέα, υγιή υποδόρια λιποκύτταρα προστατεύονται σχετικά από πολλές από τις μεταβολικές συνέπειες της παχυσαρκίας. Εκείνοι που δεν έχουν αυτή την ικανότητα θα αποθηκεύσουν το υπερβολικό λίπος στις έκτοπες αποθήκες, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, του σπλαχνικού

λίπους και των μυών. Αυτό υποστηρίζεται από το εύρημα ότι το μεγάλο μέγεθος των λιποκυττάρων του υποδόριου λίπους συνδέεται με μεγαλύτερη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους κατά τη διάρκεια της υπερβολικής σίτισης, επειδή τα κύτταρα του υποδόριου λιπώδους ιστού δεν μπορούν να επεκταθούν περισσότερο για να αποθηκεύσουν το επιπλέον λίπος (Danforth 2000, Bray 2016). Μια μελέτη ανέφερε ότι η προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συσχετίστηκε με παρεμπόδιση της στρατολόγησης νέων λιποκυττάρων προκειμένου να αποθηκευτεί η περίσσεια των λιπιδίων στον υποδόριο λιπώδη ιστό (Arner et al. 2011). Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι οι ενήλικες που αναπτύσσουν περισσότερα λιποκύτταρα στα πόδια ως απόκριση στο υπερβολικό φαγητό έχουν μικρότερη αύξηση του υποδόριου λίπους (Tchoukalova et al. 2010). Οι Fabbrini και συν. έδειξαν ότι οι παχύσαρκοι με MHO (*metabolically healthy obesity*, MHO) ή αλλιώς οι «μεταβολικά φυσιολογικοί παχύσαρκοι» (*metabolically normal obese*, MNO), αντιστέκονται καλύτερα στις δυσμενείς μεταβολικές επιπτώσεις της μέτριας αύξησης βάρους από ότι οι μεταβολικά μη υγιείς άνθρωποι οι οποίοι είναι λιγότερο ανθεκτικοί. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη ικανότητα του λιπώδους ιστού για λιπογένεση μπορεί να βοηθήσει στην προστασία των MNO ατόμων (δηλαδή των μεταβολικά φυσιολογικών παχύσαρκων) από τις μεταβολικές δυσλειτουργίες που προκαλούνται από την αύξηση του βάρους (τουλάχιστον στις περιπτώσεις μέτριας αύξησης βάρους και για μικρότερα χρονικά διαστήματα) (Fabbrini et al. 2015).

Εκτός από τις τοξικές επιδράσεις της περίσσειας λιπαρών οξέων, οι διάφορες ανωμαλίες στην ορμονική λειτουργία του λιπώδους ιστού μπορεί επίσης να συμβάλουν στην ανάπτυξη μεταβολικών νοσημάτων. Η αδιπονεκτίνη είναι το πιο άφθονο πεπτίδιο που παράγεται από τον λιπώδη ιστό. Βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την αγγειακή λειτουργία. Οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης σχετίζονται αντιστρόφως με το μέγεθος των λιποκυττάρων και τη μάζα του σπλαχνικού λίπους. Αντίθετα, οι περισσότερες αδιποκίνες εκκρίνονται σε μεγαλύτερες ποσότητες καθώς τα λιποκύτταρα αυξάνονται σε μέγεθος (Wang et al. 2016). Η παραγωγή του αγγειοτενσινογόνου επηρεάζεται από τις συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης και των αδιποκινών, δηλ. αυξάνεται όταν οι συγκεντρώσεις των αδιποκινών είναι υψηλές και της αδιπονεκτίνης χαμηλές. Το αγγειοτενσινογόνο παράγεται από τον λιπώδη ιστό και είναι πρόδρομος της αγγειοτενσίνης, η οποία μπορεί να συμβάλει στον κίνδυνο υπέρτασης.

Επιπλέον, το ένζυμο αρωμάτωση μπορεί να μετατρέψει στον λιπώδη ιστό τις στερόλες (ανδροστενοδιόνη) σε οιστρογόνα, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τον μεγαλύτερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού και του ενδομητρίου σε γυναίκες με παχυσαρκία, ιδιαίτερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με παχυσαρκία, όπου τα οιστρογόνα που προέρχονται από τις αποθήκες λίπους είναι η κύρια πηγή οιστρογόνων (Hvidtfeldt et al. 2012).

2.5.2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Ο κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) αυξάνεται κατά 20% για κάθε 1 kg/m² αύξηση του ΔΜΣ, δεν αυξάνεται όμως για ΔΜΣ μικρότερο του 27,2 kg/m², ενώ ο κίνδυνος θα αυξηθεί κατά 100% όταν ο ΔΜΣ βρίσκεται μεταξύ 27,2 και 29,4 kg/m² και περίπου κατά 300% για τιμές του ΔΜΣ μεγαλύτερες του 29,4 kg/m² (Hartemink et al. 2006). Λεπτομερείς αναλύσεις της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και ΣΔ2 έχουν εντοπίσει ορισμένα χαρακτηριστικά παχύσαρκων ατόμων που αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης, ακόμη και αν αποκλείσουμε τους παράγοντες ηλικία, κάπνισμα, και οικογενειακό ιστορικό. Αυτά περιλαμβάνουν την ενδοκοιλιακή συσσώρευση λίπους, την προοδευτική αύξηση βάρους στην ενήλικη ζωή και την παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία. Τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης προοπτικών μελετών έδειξαν ότι καθώς αυξάνεται η παχυσαρκία στο άνω μέρος του σώματος, αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (Galassi et al. 2006). Η ενδοκοιλιακή συσσώρευση λίπους έχει ενοχοποιηθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση ΣΔ2 σε διάφορους πληθυσμούς και εθνοτικές ομάδες σε όλο τον κόσμο και, σε ορισμένες μελέτες, υπήρξε ακόμη ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΣΔ2 από τη συνολική παχυσαρκία. Η ενδοκοιλιακή συσσώρευση λίπους, συνδέεται επίσης με την αύξηση του κινδύνου προδιαβητικών καταστάσεων, όπως η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και η αντίσταση στην ινσουλίνη (Despres and Lemieux 2006). Η διάρκεια της παχυσαρκίας στους νεότερους ανθρώπους σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους σχετίζεται επίσης με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Η αύξηση βάρους στην ενήλικη ζωή αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2, ιδιαίτερα στην ηλικιακή ομάδα 25 έως 40 ετών. Η απώλεια βάρους είναι σαφώς ευεργετική για τη μείωση του κινδύνου εξέλιξης των προδιαβητικών καταστάσεων σε διαβήτη. Μια μέση απώλεια βάρους 5,5% των ατόμων που συμμετείχαν σε πρόγραμμα πρόληψης του διαβήτη (*Diabetes Prevention Program DPP*) κατά τη διάρκεια 2,8 ετών, μείωσε τον κίνδυνο μετατροπής του προδιαβήτη σε διαβήτη κατά 58% (Wang et al. 2005), (Knowler et al. 2009).

2.5.2.1 Παθογένεση

Η παχυσαρκία συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων (*free fatty acids*, FFAs) στο αίμα, τα οποία προκαλούν οξειδωτικό στρες επάγοντας την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (*Reactive Oxygen Species*, ROS) με έναν ρυθμό ο οποίος είναι μεγαλύτερος από τον ρυθμό απομάκρυνσής τους, και ως γνωστόν, τα υψηλά επίπεδα των ROS αποτελούν και μία από τις κύριες αιτίες αντίστασης στην ινσουλίνη. Μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σχετίζεται με μείωση των επιπέδων του αντιοξειδωτικού μορίου γλουταθειόνη (*glutathione*, GSH) και μειωμένη δραστηριότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων, ενώ η ενεργότητα ορισμένων ενζύμων όπως η οξειδάση

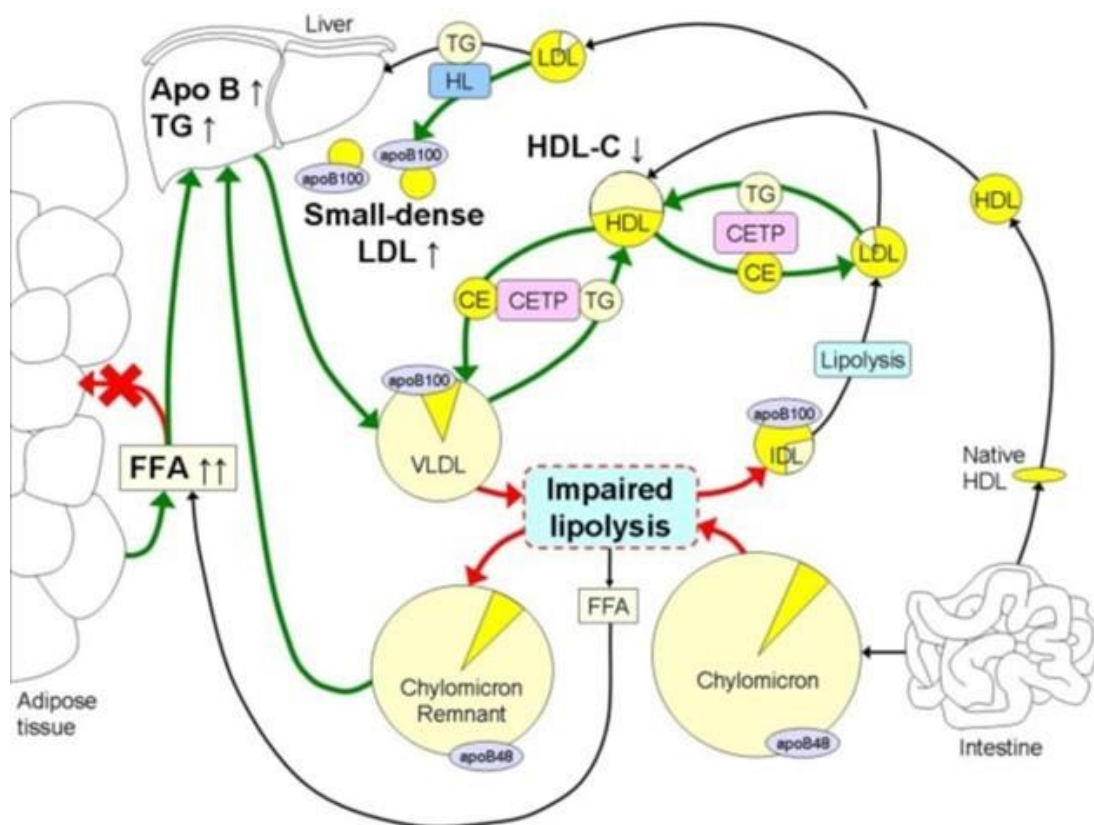
του NADPH που παράγουν ROS, αυξάνεται. Επιπλέον, οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε λιπαρά έχει βρεθεί ότι αυξάνουν τους δείκτες του οξειδωτικού στρες στους σκελετικούς μύες, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη στην περιφέρεια και έκτοπη αποθήκευση λίπους στους μύες. Με τον καιρό, το πάγκρεας εξαντλείται και τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα αρχίζουν να αυξάνονται αφού δεν παράγεται αρκετή ινσουλίνη για να ξεπεραστεί αυτή η αντίσταση. Μόλις εμφανιστεί η υπεργλυκαιμία, η τοξική της επίδραση στα κύτταρα των νησίδων του Langerhans (γνωστή ως *γλυκοτοξικότητα*) επιδεινώνει το πρόβλημα. Όπως λοιπόν γίνεται φανερό, η αύξηση των επιπέδων FFA προκαλεί λιποτοξικότητα. Επιπρόσθετα, η αντίσταση στην ινσουλίνη στους μύες, στο ήπαρ και στον λιπώδη ιστό αυξάνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και μειώνει αντίστοιχα τις αντιφλεγμονώδεις, οδηγώντας έτσι σε χρόνια φλεγμονή. Οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ2 περιλαμβάνουν καρδιαγγειακές παθήσεις, εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερικές αγγειακές παθήσεις, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια (Carmiel-Haggai et al. 2005), (Boden 2008), (Yokota et al. 2009).

2.5.3 Δυσλιπιδαιμία

Τα παχύσαρκα άτομα συχνά χαρακτηρίζονται από μια δυσλιπιδαιμική κατάσταση κατά την οποία αυξάνονται τα τριγλυκερίδια στο πλάσμα, μειώνονται οι συγκεντρώσεις της HDL χοληστερόλης (HDL-c) και αυξάνονται τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης αρB χαμηλής πυκνότητας (LDLapoB). Αυτό το μεταβολικό προφίλ παρατηρείται συχνότερα σε παχύσαρκους ασθενείς με υψηλή συσσώρευση ενδοκοιλιακού λίπους και έχει συσχετιστεί σταθερά με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Η περίσσεια κοιλιακού λίπους συνδέεται επίσης με μεγαλύτερη αναλογία μικρών, χαμηλής πυκνότητας σωματιδίων LDL (*small dense LDL particles*, sdLDL-c). Αυτή η υψηλή συγκέντρωση σωματιδίων sdLDL-c μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μεταβολικών διαταραχών οι οποίες προκύπτουν από τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων ή τα χαμηλά επίπεδα HDL-c που παρατηρούνται στα παχύσαρκα άτομα. Πράγματι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της δυσλιπιδαιμίας στην παχυσαρκία είναι η υπερτριγλυκεριδαιμία εν μέρει λόγω της αυξημένης ροής ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ (**Εικόνα 6**), η οποία οδηγεί σε συσσώρευση τριγλυκεριδίων.

Αυτό οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση των μεγάλου μεγέθους λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL1) στο ήπαρ, η οποία δυσχεραίνει τη λιπόλυση των χυλομικρών λόγω του ανταγωνισμού κυρίως στο επίπεδο της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (*lipoprotein lipase*, LPL), οπότε έχουμε αύξηση των τριγλυκεριδίων που μεταφέρονται στο ήπαρ. Η λιπόλυση μειώνεται ακόμη περισσότερο στην παχυσαρκία από τα μειωμένα επίπεδα έκφρασης του mRNA του γονιδίου που κωδικοποιεί για την LPL στον λιπώδη ιστό και τη μειωμένη ενεργότητα αυτού του ενζύμου στους σκελετικούς μύες. Η υπερτριγλυκεριδαιμία αυξάνει επίσης την ανταλλαγή χοληστερολεστέρων και τριγλυκεριδίων μεταξύ

VLDL και HDL, καθώς και LDL μέσω της μεταφορικής πρωτεΐνης CETP (*cholesterylester-transfer-protein*). Αυτό οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης της HDL-c (*High Density Lipoprotein -cholesterol*) καθώς και της περιεκτικότητας της LDL σε τριγλυκερίδια. Επιπλέον, η ηπατική λιπάση (HL, *hepatic lipase*) αφαιρεί τριγλυκερίδια και φωσφολιπίδια από την LDL οδηγώντας στον σχηματισμό της πρωτεΐνης sdLDL-c (*small, dense Low-Density Lipoprotein -cholesterol*) η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΣΔ2 και καρδιαγγειακή νόσο. Ένα μεγάλο ποσοστό των sdLDL-c σωματιδίων δεν μπορεί να αναγνωριστεί απλώς με τη μέτρηση των επιπέδων ολικής ή LDL χοληστερόλης επειδή αυτά τα επίπεδα χοληστερόλης είναι συχνά στο φυσιολογικό εύρος στα παχύσαρκα άτομα. Ένας καλύτερος δείκτης των επιπέδων των σωματιδίων sdLDL-c είναι η αυξημένη αναλογία της LDL-αpoB (η απολιποπρωτεΐνη B-100 είναι η κύρια πρωτεΐνη της VLDL και της LDL) προς την LDL χοληστερόλη. Η μειωμένη ανοχή στο λίπος (δηλαδή η παρατεταμένη και/ή η υπερβολική λιπαιμία μετά από κατανάλωση λίπους) αναγνωρίζεται σήμερα ως ένας ακόμη παράγοντας τόσο για την διαταραχή της αντίστασης στην ινσουλίνη όσο και του αθηρογόνου λιποπρωτεϊνικού φαινότυπου (Boudewijn et al. 2013).



Εικόνα 6. Το έντονο κίτρινο χρώμα αντιπροσωπεύει τη χοληστερόλη, ενώ το ανοιχτό κίτρινο χρώμα αντιπροσωπεύει την περιεκτικότητα σε τριγλυκερίδια (TG) στις διάφορες λιποπρωτεΐνες. Οι επαγόμενες από την παχυσαρκία αυξήσεις στις μεταβολικές διεργασίες σημειώνονται με πράσινα βέλη, ενώ οι μειώσεις με κόκκινα (Boudewijn et al. 2013).

2.5.4 Υπέρταση

Η υπέρταση είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Περίπου 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι σε όλον τον κόσμο εκτιμάται ότι έχουν μια κλινικά σημαντική αύξηση της αρτηριακής τους πίεσης, ενώ περίπου 50 εκατομμύρια από αυτούς βρίσκονται στις Ηνωμένες Πολιτείες (World Health Organization 2015). Η υπέρταση είναι ο πιο σημαντικός από τους 67 παράγοντες κινδύνου παγκοσμίως, για τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου, νεφρικής νόσου και θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία. (Ettehad et al.2016). Μεταξύ των υπερτασικών ατόμων που μείωσαν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης μετά από απώλεια βάρους, χαμηλότερα επίπεδα παρουσίασαν εκείνοι που διατήρησαν το βάρος τους μετά την απώλεια κιλών, ενώ εκείνοι που ανέκτησαν το βάρος τους επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Σε μια μετα-ανάλυση 25 μελετών, οι Neter και συν. διαπίστωσαν ότι μια απώλεια βάρους κατά μέσο όρο 5,1 kg μετά από δίαιτα ή/και πρόγραμμα άσκησης μείωσε την αρτηριακή πίεση κατά 4,4/3,5 mm Hg (συστολική αρτηριακή πίεση /διαστολική αρτηριακή πίεση). Σύμφωνα με διάφορες μελέτες επιτυγχάνεται μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης όταν η απώλεια βάρους είναι άνω των 5 κιλών, σε σύγκριση με μικρότερη απώλεια βάρους. Ο λόγος για τον οποίο συσχετίζεται το αυξημένο σωματικό βάρος με την αυξημένη αρτηριακή πίεση είναι ασαφής. Μια πιθανότητα είναι ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης στην κυκλοφορία (συνέπεια της αντίστασης στην ινσουλίνη) και κατά συνέπεια με ενισχυμένη νεφρική κατακράτηση νατρίου, με αποτέλεσμα αυξημένη αρτηριακή πίεση. Καθώς η άσκηση είναι γνωστό ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αυτό ίσως εξηγεί γιατί η άσκηση μειώνει επίσης την αρτηριακή πίεση. Άλλοι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν αυξημένη ρενίνη πλάσματος ή ενισχυμένη δραστηριότητα κατεχολαμινών (Stevens et al. 2001), (Neter et al. 2003).

2.5.5 Καρδιαγγειακές παθήσεις

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις περιλαμβάνουν ασθένειες, που αφορούν την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία. Στις καρδιαγγειακές παθήσεις κατατάσσονται οι στεφανιαίες καρδιακές νόσοι (π.χ. στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου), το εγκεφαλικό επεισόδιο, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπερτασική καρδιοπάθεια, η μυοκαρδιοπάθεια κ.α. Η στεφανιαία νόσος και το εγκεφαλικό ευθύνονται για μεγάλο ποσοστό θανάτων σε άνδρες και γυναίκες στις περισσότερες βιομηχανικές χώρες και η συχνότητά τους αυξάνεται στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Πολλές μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος για καρδιακές παθήσεις και καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνεται, καθώς αυξάνεται ο ΔΜΣ. Δεδομένα από μία μελέτη *Nurses' Health Study* (μια σειρά ερευνών που συντονίζεται από το Κέντρο *Brigham and Women's Hospital and Harvard T.H. Chan School of Public Health* στη Βοστώνη) δείχνουν ότι στις ΗΠΑ, οι γυναίκες με ΔΜΣ > 29 kg/m² διατρέχουν 3,3 φορές

μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν στεφανιαία νόσο από ότι γυναίκες με ΔΜΣ < 21 kg/m². Ένας ΔΜΣ από 27 έως < 29 kg/m² αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο κατά 1,8 φορές (Aune et al. 2016), (Flint et al. 2010). Η αύξηση του βάρους μπορεί επίσης και από μόνη της να επηρεάσει σημαντικά αυτόν τον κίνδυνο, ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ. Με άλλα λόγια, σε όλες τις τιμές του αρχικού ΔΜΣ, υπήρχε μια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής νόσου, καθώς αυξανόταν η περίμετρος της μέσης. Επίσης, στις κατηγορίες περιφέρειας μέσης υπήρχε αυξημένος κίνδυνος καρδιακής νόσου με την αύξηση του ΔΜΣ. Σε μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 6452 Βρετανοί άνδρες ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου αυξανόταν κατά 6% για κάθε αύξηση του ΔΜΣ κατά 1,1 kg/m² (Canoy et al. 2013), (Emberson et al. 2005). Σε μια μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 10 μελέτες, οι δείκτες κοιλιακής παχυσαρκίας (αναλογία μέσης-ισχίου και περιφέρεια μέσης) ήταν περισσότερο ενδεικτικοί, και πιο σημαντικοί από τον ΔΜΣ για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη τύπου 2, της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας. Επίσης σε μια πολυεθνική μελέτη που έγινε για την αθηροσκλήρωση, ο κίνδυνος συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας στα άτομα με παχυσαρκία συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα των φλεγμονωδών δεικτών IL-6 (*Interleukin 6*) και CRP (*C-reactive protein*), καθώς και με λευκωματουρία (Lee et al. 2008), (Bahrami et al. 2008).

2.5.6 Μεταβολικό σύνδρομο

Ένας συνδυασμός διαφορετικών συμπτωμάτων συνιστούν το μεταβολικό σύνδρομο και η παχυσαρκία είναι ο βασικός παράγοντας που ενισχύει την ανάπτυξη του. Σύμφωνα με τον ορισμό του NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III*), το μεταβολικό σύνδρομο υπάρχει εάν πληρούνται τρία ή περισσότερα από τα ακόλουθα πέντε κριτήρια (Huang 2009), (DGE Metabolisches Syndrom):

- **κοιλιακή παχυσαρκία:** περίμετρος μέσης για τους άντρες μεγαλύτερη των 102 cm και για τις γυναίκες μεγαλύτερη των 88 cm
- **αυξημένη αρτηριακή πίεση:** πάνω από 130/85 mmHg
- **υπερτριγλυκεριδαιμία:** τιμές τριγλυκεριδίων νηστείας άνω των 150 mg/dl
- **χαμηλή HDL χοληστερόλη:** τιμές HDL χοληστερόλης νηστείας μικρότερες από 40 mg/dl για τους άνδρες ή 50 mg/dl για τις γυναίκες
- **γλυκόζη νηστείας:** πάνω από 100 mg/dl.

Κάθε μεμονωμένος παράγοντας του συνδρόμου αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αλλά, σε συνδυασμό, αλληλεπιδρούν για να αυξήσουν τον κίνδυνο με συνεργιστικό τρόπο. Επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι το μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζεται συνήθως σε μια ευρεία ποικιλία εθνοτικών ομάδων, συμπεριλαμβανομένων των Καυκάσιων πληθυσμών, των Αφροαμερικανών, των

Μεξικανών, των Ινδιάνων της Ασίας και των Κινέζων, των Αβορίγινων της Αυστραλίας, των Πολυνήσιων και των Μικρονησίων. Ωστόσο, Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου είναι δύσκολο να προσδιοριστεί επειδή διάφορα κριτήρια, όπως η αναλογία μέσης-ισχίου, διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών (WHO 1999).

2.5.7 Μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος

Η λιπώδης ηπατική νόσος συνδέεται συχνά με την παχυσαρκία. Τα λιπίδια, εκτός από τον λιπώδη ιστό, βρίσκονται επίσης στα λιποσώματα, τα οποία είναι μικρά κυτταροπλασματικά οργανίδια κοντά στα μιτοχόνδρια σε πολλούς τύπους κυττάρων. Σε περιπτώσεις υψηλού βαθμού παχυσαρκίας, τα λιποσώματα των ηπατικών κύτταρων μπορούν να αυξηθούν σε μέγεθος (στεάτωση), σχηματίζοντας μεγάλα κενोटόπια που συνοδεύονται με μια σειρά παθολογικών καταστάσεων όπως η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (*Non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), η οποία χαρακτηρίζεται από υπερβολικό ηπατικό λίπος χωρίς φλεγμονή ή ηπατοκυτταρική βλάβη, και μπορεί να εξελιχθεί σε μη αλκοολική στεάτωση (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH), και τελικά σε κίρρωση του ήπατος (McCullough 2004). Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος προκύπτει από μια ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της χρήσης των τριγλυκεριδίων. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που χρησιμοποιούνται για την ηπατική παραγωγή τριγλυκεριδίων προέρχονται από τη δίαιτα, από την *de novo* λιπογένεση και από τη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό. Σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο, το 60% περίπου των συσσωρευμένων τριγλυκεριδίων στο ήπαρ προέρχεται από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που κινητοποιούνται από τις περιφερικές αποθήκες λίπους, το 25% προέρχεται από την *de novo* λιπογένεση, και το υπόλοιπο 15% από τα διατροφικά λιπίδια (Li 2002).

Ο επιπολασμός του λιπώδους ήπατος στις ΗΠΑ αυξήθηκε σταθερά από το 1998 έως το 2008 με την παχυσαρκία να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα (Younossi et al. 2011). Σε μια μετα-ανάλυση 21 μελετών (13 από τις οποίες ήταν προοπτικές), οι Li και συν. διαπίστωσαν ότι η παχυσαρκία προκάλεσε 3,5 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου. Επιπλέον, υπήρχε μια σχέση μεταξύ της αύξησης του ΔΜΣ και της ανταπόκρισης, με τον σχετικό κίνδυνο να αυξάνεται κατά 1,20 για κάθε 1 μονάδα αύξησης του ΔΜΣ (Li et al. 2016). Μια άλλη μετα-ανάλυση έδειξε ότι για κάθε 1 μονάδα αύξησης της περιφέρειας της μέσης, ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων για την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου αυξανόταν 1,07 φορές, και για κάθε 1 μονάδα αύξησης του ΔΜΣ, ο λόγος αυτός αυξανόταν κατά 1,25 φορές. Επίσης η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και η μη αλκοολική στεάτωση εκδηλώνονται πιο συχνά σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Pang et al. 2015).

2.5.8 Καρκίνος

Ορισμένες μορφές καρκίνου είναι σημαντικά αυξημένες σε άτομα που είναι υπέρβαρα. Οι άνδρες αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο για νεοπλάσματα του παχέος εντέρου, του ορθού και του προστάτη, ενώ ο καρκίνος του μαστού, του ενδομητρίου μαζί με τον καρκίνο της χοληδόχου κύστης, είναι συχνότερος στις γυναίκες (Aune et al. 2015), (Rosner et al. 2015). Ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος συσχετίστηκε σταθερά με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού σε γυναίκες ηλικίας 75 ετών και άνω (Sweeney et al. 2004). Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνθέτουν κυρίως οιστρογόνα στις ωοθήκες. Ωστόσο, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η βιοσύνθεση των ωοθηκών αντικαθίσταται από τη σύνθεση σε περιφερικές θέσεις και στις παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο λιπώδης ιστός είναι η κύρια πηγή βιοσύνθεσης οιστρογόνων. Έτσι, οι παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν σημαντικές αυξήσεις σε οιστρόνη, οιστραδιόλη και ελεύθερη οιστραδιόλη (Lukanova et al. 2004). Η κυκλοφορούσα, μη συζευγμένη οιστραδιόλη μπορεί να μεσολαβεί στη σχέση μεταξύ του αυξημένου σωματικού λίπους και του καρκίνου του μαστού, καθώς και στη σχέση μεταξύ του αυξημένου σωματικού λίπους και του κινδύνου καρκίνου του ενδομητρίου. Επίσης ο καρκίνος του μαστού δεν σχετίζεται μόνο με το συνολικό σωματικό λίπος αλλά μπορεί να έχει μια πιο σημαντική σχέση με το κοιλιακό λίπος (van Kruijsdijk et al. 2009), (Schairer et al. 2016).

2.5.9 Αποφρακτική άπνοια ύπνου

Η παχυσαρκία βλάπτει τη λειτουργία και τη δομή της αναπνοής, οδηγώντας σε φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές βλάβες. Το υπερβολικό βάρος προδιαθέτει σε αποφρακτική άπνοια ύπνου, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και απειλητική για τη ζωή. Η υπνική άπνοια εμφανίζεται σε περισσότερο από το 10% των ανδρών και των γυναικών με ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, και το 65-75% των ατόμων με αποφρακτική άπνοια ύπνου είναι παχύσαρκα. Σε μια μελέτη, η υπνική άπνοια εμφανίστηκε στο 77% των ατόμων με ΔΜΣ $> 40 \text{ kg/m}^2$ (WHO 1999). Χαρακτηριστικό της υπνικής άπνοιας είναι η αύξηση του ροχαλητού, καθώς η μέγιστη ένταση του ήχου του την νύχτα. Ο νυχτερινός κορεσμός οξυγόνου μειώνεται σημαντικά. Μια μελέτη σε παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη με τη χρήση πολυυπνογραφίας (μέθοδος καταγραφής και μελέτης του ύπνου για διαπίστωση διαταραχών) έδειξε ότι το 30,5% των συμμετεχόντων είχε μέτρια αποφρακτική άπνοια ύπνου και το 22,6% είχε σοβαρή μορφή άπνοιας. Η περίμετρος της μέσης σχετιζόταν σημαντικά με την παρουσία αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και η σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου ήταν πιθανότατα σε άτομα με υψηλότερο ΔΜΣ. Ανεξάρτητα από την παχυσαρκία, το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου (*obstructive sleep apnea*, OSA) σχετίζεται με χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος, πιθανώς εξαιτίας του στρες και της υποξίας που προκαλεί στον οργανισμό. Η νυχτερινή διαταραχή του ύπνου σχετίζεται με υπνηλία κατά

τη διάρκεια της ημέρας, - που μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για την οδήγηση και άλλες εργασίες που απαιτούν εγρήγορση - υπερκαπνία (αυξημένη συγκέντρωση CO₂ στο αίμα, ως αποτέλεσμα υποαερισμού) και πρωινούς πονοκεφάλους, (Young et al. 2005), (Foster et al. 2009).

2.5.10 Νόσος της χοληδόχου κύστης

Στο γενικό πληθυσμό, οι πέτρες στη χολή είναι πιο συχνές σε γυναίκες και ηλικιωμένους. Ωστόσο, η παχυσαρκία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για χολόλιθους σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, οι χολόλιθοι εμφανίζονται τρεις έως τέσσερις φορές πιο συχνά σε παχύσαρκα άτομα σε σύγκριση με μη παχύσαρκα, ενώ ο κίνδυνος είναι ακόμη μεγαλύτερος όταν εντοπίζεται περίσσεια λίπους γύρω από την κοιλιά. Ο σχετικός κίνδυνος σχηματισμού λίθων στη χολή αυξάνεται με την αύξηση του ΔΜΣ, ενώ δεδομένα από μια μελέτη στα πλαίσια της σειράς μελετών *Nurses' Health Study* υποδεικνύουν ότι ακόμη και μια μέτρια περίσσεια βάρους μπορεί να μεγαλώνει αυτόν τον κίνδυνο (Maclure et al. 1989). Σε μια μετα-ανάλυση σχετικά με την παχυσαρκία και τη νόσο της χοληδόχου κύστης, οι Aune και συν. διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης αυτής της νόσου ήταν αυξημένος ακόμη όταν ο ΔΜΣ ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Για κάθε αύξηση του ΔΜΣ κατά 5 μονάδες, ο σχετικός κίνδυνος ήταν κατά 63% μεγαλύτερος. Μια αύξηση 10 cm στην περίμετρο της μέσης, ανέβαζε τον σχετικό κίνδυνο κατά 46% (Aune et al. 2015). Ο υπερκορεσμός της χολής με χοληστερόλη και η μειωμένη κινητικότητα της χοληδόχου κύστης, δύο καταστάσεις που συναντώνται συχνά στους παχύσαρκους ανθρώπους, πιστεύεται ότι είναι παράγοντες που οδηγούν στο σχηματισμό χολόλιθων. Επιπλέον, δεδομένου ότι οι πέτρες στη χολή ευνοούν την εμφάνιση φλεγμονής στην χοληδόχο κύστη, η οξεία και η χρόνια χολοκυστίτιδα είναι επίσης συχνότερες στους παχύσαρκους. Άλλες πιθανές επιπλοκές των χολόλιθων είναι ο κολικός των χοληφόρων καθώς και η οξεία παγκρεατίτιδα.

2.5.11 Παθήσεις των νεφρών

Η παχυσαρκία σχετίζεται με διαταραχές στην φυσιολογία των νεφρών, όπως είναι για παράδειγμα η σπειραματοπάθεια που σχετίζεται με την παχυσαρκία (*obesity-related glomerulopathy*) και η χρόνια νεφρική νόσος (*chronic kidney disease*). Η απέκκριση λευκοματίνης που παρατηρείται συχνά στους παχύσαρκους ασθενείς υποδηλώνει πρόωμη νεφρική δυσλειτουργία, η οποία ενέχει αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις (Gilardini et al. 2010). Ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουρίας συσχετίζεται θετικά με την ολική και την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, ακόμη και απουσία διαβήτη και υπέρτασης (Bello et al. 2007). Για κάθε 5 kg/m² αύξηση του ΔΜΣ, η θνησιμότητα που σχετίζεται με νεφρικές παθήσεις αυξάνεται κατά 60% (Whitlock et al. 2009). Επιπλέον, η δυσλιπιδαιμία που σχετίζεται με την παχυσαρκία προάγει τη φλεγμονή και τη

δυσλειτουργία του ενδοθελίου των νεφρών και οδηγεί προοδευτικά σε χρόνια νεφρική νόσο (Ruan et al. 2009). Χαμηλότερες συγκεντρώσεις της HDL χοληστερίνης, σχετίζονται με υψηλότερη επίπτωση χρόνιας νεφρικής νόσου στο γενικό πληθυσμό (Goek et al. 2012). Στοιχεία για τη σύνδεση μεταξύ της δυσλιπιδαιμίας και της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στα παιδιά καταδείχθηκαν σε μια πληθυσμιακή μελέτη από την Τουρκία (μελέτη *CREDIT-C*), όπου τόσο η υπερχοληστερολαιμία όσο και ο υψηλότερος ΔΜΣ συσχετίστηκαν με χαμηλότερο ρυθμό πειραματικής διήθησης (Soylemmezoglu et al. 2012)

2.5.12 Γονιμότητα - Επιπτώσεις της παχυσαρκίας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού

Η γονιμότητα μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από την παχυσαρκία. Οι κύριοι παράγοντες που εμπλέκονται στη συσχέτιση αυτή μπορεί να είναι οι αλλαγές στις ορμόνες του φύλου, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμία. Στα παχύσαρκα άτομα, η αυξημένη αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στους περιφερικούς ιστούς σχετίζεται με μειωμένη σύνθεση της σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (*sex hormone-binding globulin SHBG*) στο ήπαρ, η οποία προκαλεί αύξηση της ελεύθερης τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης. Η σύνθεση της σφαιρίνης *SHBG* μειώνεται ακόμα περισσότερο αν τα επίπεδα της ινσουλίνης στο αίμα είναι υψηλά. Η υπερινσουλιναίμία προκαλεί επίσης διέγερση της παραγωγής ανδρογόνων από τις ωοθήκες, σε γυναίκες των οποίων οι ωοθήκες είναι ευαίσθητες σε αυτό το ερέθισμα. Η αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων προκαλεί υπερβολική έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης. Η αυξημένη αναλογία ανδρογόνων προς οιστρογόνα και το συνολικό αλλοιωμένο ενδοκρινικό περιβάλλον οδηγούν σε ανώμαλη ωοθυλακιογένεση και θυλακική ατρησία (στάδια ανάπτυξης του ωοθυλακίου). Η παχυσαρκία στις γυναίκες μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο αποβολών και να βλάψει τα αποτελέσματα των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της εγκυμοσύνης, όταν ο δείκτης μάζας σώματος υπερβαίνει τα 30 kg/m² (Pasquali et al. 2007). Η ανάλυση του ωοθυλακικού υγρού που προσδιορίστηκε για διάφορες ορμόνες και μεταβολίτες από ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση καταδεικνύει σημαντικές διαφορές μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων ασθενών. Το υψηλό επίπεδο παραγόντων όπως η πρωτεΐνη CRP, η ιντερλευκίνη-6 (IL6) και ο παράγοντας TNF-α (*tumor necrosis factor alpha*), έχουν καταστροφική επίδραση στον αναπαραγωγικό κύκλο (Gosman et al. 2006). Στους άνδρες, η παχυσαρκία συνδέεται με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Σε πολύ παχύσαρκα άτομα, η μειωμένη σπερματογένεση που σχετίζεται με σοβαρή υποτεστοστεροναιμία μπορεί να ευνοήσει τη στειρότητα. Επιπλέον, η συχνότητα της στυτικής δυσλειτουργίας αυξάνεται με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος. (Pasquali et al. 2007). Μια

ανάλυση 22 ανασκοπήσεων σχετικά με την εγκυμοσύνη σε γυναίκες με παχυσαρκία έδειξε ότι ο διαβήτης κύησης, η προεκλαμψία, η υπέρταση κύησης, η κατάθλιψη, ο τοκετός με όργανα και η καισαρική τομή, καθώς και η λοίμωξη στο χειρουργικό σημείο είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν σε έγκυες γυναίκες με παχυσαρκία σε σύγκριση με γυναίκες με υγιές βάρος. Η παχυσαρκία στην εγκυμοσύνη συνδέεται επίσης με μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, μεγαλόσωμων μωρών για την ηλικία κύησης, ελαττώματα εμβρύου, συγγενείς ανωμαλίες και περιγεννητικό θάνατο. Επιπλέον, τα ποσοστά έναρξης του θηλασμού είναι χαμηλότερα και υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος πρόωρης διακοπής του θηλασμού σε γυναίκες με παχυσαρκία σε σύγκριση με γυναίκες με υγιές βάρος (Marchi et al. 2015).

2.5.13 Ουρική Αρθρίτιδα

Οι Aune και συν. μελέτησαν τη σχέση του ΔΜΣ με τον κίνδυνο ουρικής αρθρίτιδας σε 10 προοπτικές μελέτες, οι οποίες περιελάμβαναν 27.944 περιπτώσεις ανθρώπων με ουρική αρθρίτιδα, σε έναν πληθυσμό 215.739 ατόμων (διάμεση παρακολούθηση 10,5 ετών). Ο συνοπτικός σχετικός κίνδυνος (*summary relative risk*) για μια αύξηση του ΔΜΣ κατά 5 μονάδες ήταν 1,55 για όλες τις μελέτες συνδυαστικά (95% ΔΕ με εύρος τιμών 1,44 έως 1,66). Ειδικότερα, ο συνοπτικός σχετικός κίνδυνος για κάθε 5 μονάδες αύξησης του ΔΜΣ ήταν 1,62 για τους άνδρες (95% ΔΕ με εύρος τιμών 1,33 έως 1,98) και 1,94 για τις γυναίκες (95% ΔΕ με εύρος τιμών 1,32 έως 1,68). Ο κίνδυνος αυτός ήταν 1,78, 2,67, 3,62 και 4,64 για άτομα με ΔΜΣ 25, 30, 35 και 40 kg/m², αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με ΔΜΣ 20 kg/m². Στην μελέτη αυτή, ο ΔΜΣ στα νεαρά άτομα, η αναλογία μέσης-ισχίου, και η αύξηση του βάρους από την ηλικία των 21-25 ετών έως τη μέση ηλικία συσχετίστηκαν επίσης με αυξημένο κίνδυνο, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι ισχυρά επειδή οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση ήταν σχετικά λίγες (Aune et al. 2014).

2.5.14 Οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα είναι επίσης σημαντικά αυξημένη σε άτομα που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Η οστεοαρθρίτιδα που αναπτύσσεται στα γόνατα και τους αστραγάλους μπορεί να σχετίζεται άμεσα με τους τραυματισμούς που δημιουργούνται στις συγκεκριμένες αρθρώσεις εξαιτίας της πίεσης που δέχονται λόγω του υπερβολικού σωματικού βάρους. Ωστόσο, σε παχύσαρκα άτομα παρατηρείται αυξημένη οστεοαρθρίτιδα και στις αρθρώσεις που δεν δέχονται πίεση εξαιτίας του αυξημένου σωματικού βάρους, αυτό υποδηλώνει ότι ορισμένοι παράγοντες της παχυσαρκίας μπορεί να αλλάξουν τον μεταβολισμό του χόνδρου και των οστών, ανεξάρτητα από την πίεση που ασκεί το βάρος. Τα αυξημένα ποσοστά οστεοαρθρίτιδας συμβάλλουν σημαντικά στην αύξηση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης και ευθύνονται για αναπηρίες που σχετίζονται με την οστεοαρθρίτιδα. Οι Okoro και συν.

αναφέρουν ότι η παχυσαρκία 3^{ου} βαθμού ($\Delta\text{ΜΣ} > 40 \text{ kg/m}^2$) συσχετίστηκε με αναπηρία, όπως διαπιστώθηκε από μία έρευνα που αφορούσε παχύσαρκους ανθρώπους ηλικίας >45 ετών, μεταξύ των οποίων υπήρχαν άτομα που ανέφεραν ότι έπασχαν από αρθρίτιδα, καθώς και άτομα που δεν ανέφεραν αρθρίτιδα (Okoro et al. 2004).

2.5.15 Δυσλειτουργική καθημερινότητα

Οι σοβαρά παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν σημαντική έκπτωση στις καθημερινές τους δραστηριότητες όπως το περπάτημα, το ανέβασμα σκαλοπατιών και το μπάνιο. Αυτά τα προβλήματα είναι συχνά πολύ οδυνηρά, και εκτός από οστεοαρθρίτιδα μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του κινδύνου μυοσκελετικών πόνων και ατυχημάτων. Η παχυσαρκία σχετίζεται με μειωμένο έλεγχο της στάσης και της σταθερότητας του σώματος, περιορίζοντας την ικανότητα του ατόμου να προσαρμόζεται σε αλλαγές του εδάφους (π.χ. λακκούβες) ή της κλίσης του εδάφους (μικρές κατηφόρες ή ανηφόρες) κατά τη διάρκεια του περπατήματος. Ένας από τους αιτιολογικούς παράγοντες για αυτό είναι η μη φυσιολογική κατανομή του σωματικού λίπους στην περιοχή της κοιλιάς. Εξαιτίας αυτού έχει αλλάξει το κέντρο βάρους του σώματος και το βάρος μεταφέρεται προς το μπροστινό μέρος των ποδιών τους, με αποτέλεσμα να προκαλείται στατική και δυναμική ανισορροπία. Η αστάθεια που δημιουργείται από τη μη φυσιολογική κατανομή του σωματικού λίπους αντισταθμίζεται κυρίως από τις αλλαγές στις παραμέτρους που αφορούν τη βάδιση (απόσταση μεταξύ των βημάτων και ο αριθμός των βημάτων ανά λεπτό) (Peltonen et al. 2003), (Wearing et al. 2006).

2.5.16 Επιπτώσεις στην ψυχική υγεία

Οι μειωμένες σωματικές δραστηριότητες σε παχύσαρκους ασθενείς τους καθιστούν καταθλιπτικούς, κοινωνικά απομονωμένους ή θύματα διακρίσεων, με αποτέλεσμα να έχουν χαμηλή αυτοεκτίμηση, να βιώνουν δυσарέσκεια για την εικόνα του σώματός τους, καθιστώντας τους έτσι πιο πιθανούς στόχους πειράγματος ή εκφοβισμού (Trull et al. 2012). Περίπου το 25-30% των παχύσαρκων ασθενών που αναζητούν θεραπεία με βαριατρική επέμβαση εμφανίζουν έντονα κλινικά συμπτώματα κατάθλιψης. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η κατάθλιψη θεωρείται μία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας, επηρεάζοντας περίπου 121 εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο (WHO 2016).

2.5.17 Θνησιμότητα που σχετίζεται με την παχυσαρκία

Η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ασθένειας και θανάτου, ιδιαίτερα από καρδιαγγειακές παθήσεις και ορισμένες μορφές καρκίνου. Η συσχέτιση μεταξύ του $\Delta\text{ΜΣ}$ και της θνησιμότητας ποικίλλει ουσιαστικά μεταξύ πληθυσμών και αιτιών θανάτου και μπορεί να αλλάξει με την πάροδο του χρόνου. Στη μελέτη των *Flegal* και συν., η παχυσαρκία 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού συσχετίστηκαν με

σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, σε σχέση με το φυσιολογικό βάρος. Η παχυσαρκία 1^{ου} βαθμού δεν συσχετίστηκε με υψηλότερη θνησιμότητα, υποδηλώνοντας ότι η υπερβολική θνησιμότητα στην παχυσαρκία μπορεί να οφείλεται κυρίως σε αυξημένη θνησιμότητα σε υψηλότερα επίπεδα ΔΜΣ (Romero-Corral et al. 2006), (Flegal et al. 2013)

3. Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης, είναι μια σοβαρή μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η κατάσταση της υπεργλυκαιμίας μπορεί να οφείλεται σε μηδενική ή ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, ή σε αδυναμία του οργανισμού να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά την ινσουλίνη που παράγεται ή και στους δύο αυτούς παράγοντες. Ο ρόλος της ινσουλίνης είναι πολύ βασικός καθώς επιτρέπει στη γλυκόζη από την κυκλοφορία του αίματος να εισέλθει στα κύτταρα, όπου μετατρέπεται σε ενέργεια ή αποθηκεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού. Εκτός από τον μεταβολισμό των υδατανθράκων η ινσουλίνη είναι επίσης απαραίτητη για το μεταβολισμό των λιπών και των πρωτεϊνών.

Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις του διαβήτη περιλαμβάνουν διάφορες επιπλοκές όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια, καρδιακές παθήσεις παχυσαρκία, καταρράκτη, στυτική δυσλειτουργία και μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο. Οι διαβητικοί διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για ορισμένες μολυσματικές ασθένειες, όπως η φυματίωση. (IDF Diabetes Atlas 2021, WHO 2019 Classification of diabetes mellitus)

3.1 Τύποι διαβήτη

3.1.1 Διαβήτης τύπου 1

Ο διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) προκαλείται από μια αυτοάνοση διαδικασία κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος επιτίθεται στα βήτα κύτταρα του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη. Ως αποτέλεσμα, το σώμα παράγει πολύ λίγη ή καθόλου ινσουλίνη. Τα αίτια αυτής της καταστροφικής διαδικασίας δεν είναι πλήρως κατανοητά, αλλά μια πιθανή εξήγηση είναι ότι ο συνδυασμός της γενετικής προδιάθεσης (που παρέχεται από έναν μεγάλο αριθμό γονιδίων) και ενός περιβαλλοντικού παράγοντα που δρα ως πυροδότης, όπως μια ιογενής λοίμωξη, προκαλεί την αυτοάνοση αντίδραση. Η κατάσταση αυτή μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αν και ο διαβήτης τύπου 1 εμφανίζεται πιο συχνά σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Ο διαβήτης τύπου 1 είναι μια από τις πιο κοινές χρόνιες ασθένειες στην παιδική ηλικία (Atkinson et al. 2014). Η νόσος μειώνει το προσδόκιμο ζωής κατά περίπου 13 χρόνια στις χώρες υψηλού εισοδήματος, ενώ η πρόγνωση είναι πολύ χειρότερη σε χώρες με περιορισμένη πρόσβαση στην ινσουλίνη (Livingstone et

al. 2015). Τα άτομα με διαβήτη τύπου 1 χρειάζονται καθημερινές ενέσεις ινσουλίνης για να διατηρήσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους σε ένα κατάλληλο εύρος. Χωρίς ινσουλίνη, δεν θα επιβίωναν, καθώς η απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση κετοξέωσης σε μια προσπάθεια του οργανισμού να παρέχει επαρκείς ποσότητες θρεπτικών συστατικών στους ιστούς που εξαρτώνται από την ινσουλίνη. Η παρατεταμένη κετοξέωση είναι θανατηφόρα λόγω της μείωσης του pH του αίματος. Ωστόσο, με καθημερινή ινσουλινοθεραπεία, τακτική παρακολούθηση της γλυκόζης στο αίμα, εκπαίδευση και υποστήριξη, οι ασθενείς με ΣΔ1 μπορούν να έχουν ποιοτική ζωή και να καθυστερήσουν ή να αποτρέψουν πολλές από τις επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη (Perilli et al. 2013).

3.1.2 Διαβήτης τύπου 2

Η πιο διαδεδομένη μορφή διαβήτη είναι ο διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2), καθώς εκτιμάται ότι το 90% των ασθενών με διαβήτη διαγιγνώσκεται με αυτή τη μορφή, και η πλειοψηφία του υπόλοιπου 10% των ασθενών έχει διαβήτη τύπου 1, αν και υπάρχουν και άλλοι σπάνιοι τύποι διαβήτη. Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων, από αυξημένη λειτουργία των παγκρεατικών α-κυττάρων και από αντίσταση στην ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς. Η εξέλιξη της νόσου καθιστά την έκκριση της ινσουλίνης ανίκανη να διατηρήσει την ομοιόσταση της γλυκόζης, προκαλώντας υπεργλυκαιμία. Τα αίτια του διαβήτη τύπου 2 δεν είναι πλήρως κατανοητά, αλλά υπάρχει ισχυρή σχέση της νόσου με το υπερβολικό σωματικό βάρος και την παχυσαρκία, την έλλειψη σωματικής άσκησης, την ηλικία, την εθνικότητα και το οικογενειακό ιστορικό. Όπως και με τον διαβήτη τύπου 1, οι παράγοντες που συμβάλλουν στον κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν πολυγονιδιακούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. (Maahs et al. 2010), (Ozougwu et al. 2013)

3.1.3 Διαβήτης κύησης

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ και τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (*Federation of Gynaecology and Obstetrics*, FIGO), η υπεργλυκαιμία στην εγκυμοσύνη (*Hyperglycaemia in Pregnancy*, HIP) μπορεί να ταξινομηθεί είτε ως σακχαρώδης διαβήτης κύησης (*Gestational Diabetes Mellitus*, GDM) είτε ως διαβήτης στην εγκυμοσύνη (*Diabetes in Pregnancy*, DIP). Η διάγνωση του διαβήτη κύησης γίνεται για πρώτη φορά σε περίοδο εγκυμοσύνης και μπορεί να συμβεί οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Κάποιοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας στην εγκυμοσύνη είναι η υπερβολική αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το οικογενειακό ιστορικό για διαβήτη, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, το κάπνισμα κ.α. (World Health Organization Guideline 2014). Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης

συνήθως εμφανίζεται ως παροδική διαταραχή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και υποχωρεί μόλις τελειώσει η εγκυμοσύνη. Ωστόσο, οι γυναίκες με υπεργλυκαιμία κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη κύησης σε επόμενες εγκυμοσύνες. Επιπλέον, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 είναι ιδιαίτερα υψηλός στα 3-6 χρόνια μετά την ανάπτυξη του διαβήτη κύησης και σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών. Τα μωρά που γεννιούνται από μητέρες που είχαν διαβήτη εγκυμοσύνης έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Οι γυναίκες με υπεργλυκαιμία στην εγκυμοσύνη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν διάφορα προβλήματα κατά την διάρκεια του τοκετού, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, ενώ το μεγάλο μέγεθος του μωρού μπορεί να κάνει έναν φυσιολογικό τοκετό δύσκολο και επικίνδυνο. Παρακολουθώντας όμως τακτικά τα επίπεδα της γλυκόζης και ακολουθώντας μια υγιεινή διατροφή και άσκηση μέτριας έντασης μπορούν να ελέγξουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και να μειώσουν τους κινδύνους κατά την διάρκεια του τοκετού. Επίσης ο υγιεινός τρόπος ζωής καλό θα ήταν να συνεχιστεί και μετά το τέλος της εγκυμοσύνης προκειμένου να επιτευχθεί το μέγιστο όφελος για την πρόληψη εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 (IDF Diabetes Atlas 2021).

3.1.4 Άλλοι τύποι διαβήτη

Στην έκθεση του ΠΟΥ για την ταξινόμηση του σακχαρώδη αναφέρονται και άλλοι τύποι διαβήτη, όπως ο μονογονιδιακός διαβήτης. Ο μονογονιδιακός διαβήτης, όπως υποδηλώνει το όνομα του, προκύπτει από ένα μόνο γονίδιο και όχι από τη συμβολή πολλαπλών γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως φαίνεται να συμβαίνει στον διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. Ο μονογονιδιακός διαβήτης δεν είναι συχνός και αντιπροσωπεύει το 1,5-2% όλων των περιπτώσεων, αν και αυτό μπορεί κάλλιστα να είναι υποεκτιμημένο καθώς συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως διαβήτης τύπου 1 ή τύπου 2. Αυτές οι μονογονιδιακές μορφές διαβήτη περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα διαφόρων ειδών διαβήτη όπως ο μόνιμος νεογνικός σακχαρώδης διαβήτης (*Permanent Neonatal Diabetes Mellitus, PNDM*), ο παροδικός νεογνικός σακχαρώδης διαβήτης (*Transient Neonatal Diabetes Mellitus, TNDM*) και διαβήτης έναρξης ωριμότητας των νέων (*Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY*) (IDF Diabetes Atlas 2021), (WHO 2019 Classification of diabetes mellitus).

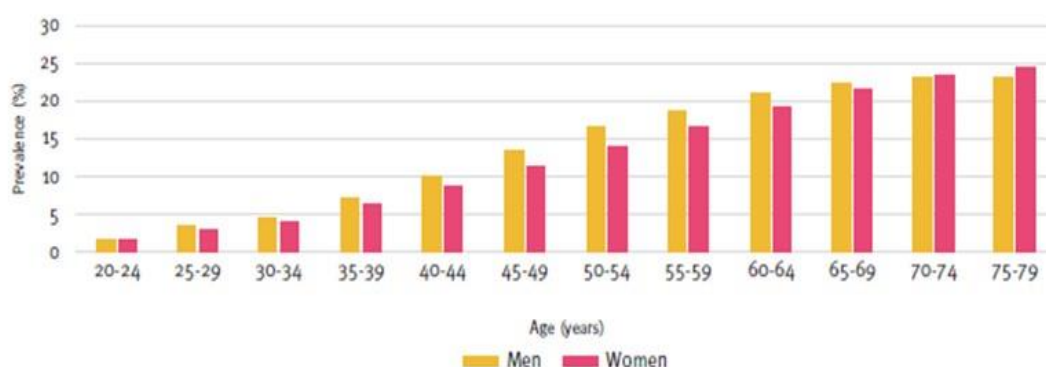
Ο διαβήτης μπορεί επίσης να προκληθεί ως συνέπεια άλλων καταστάσεων όπως ο διαβήτης που προκαλείται από παθήσεις του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα, τραύμα, λοίμωξη, καρκίνος του παγκρέατος και παγκρεατεκτομή), ο διαβήτης που προκύπτει λόγω ενδοκρινικών διαταραχών που προκαλούν υπερβολική έκκριση ορμονών που ανταγωνίζονται την ινσουλίνη (π.χ. σύνδρομο *Cushing*: ορμονική διαταραχή που οφείλεται σε υψηλά επίπεδα κορτιζόλης στο αίμα), ο διαβήτης που προκαλείται από φάρμακα και χημικές ουσίες που διαταράσσουν την έκκριση ή τη δράση της

ινσουλίνης, ο διαβήτης που εκδηλώνεται μετά από μόλυνση που προκαλείται από ιογενή λοίμωξη, η οποία καταστρέφει τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος και ο διαβήτης που συνδέεται με κάποια γενετικά σύνδρομα (π.χ. σύνδρομο Down).

Κάποιες καταστάσεις, όπως η διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT) και η διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (*Impaired Fasting Glucose*, IFG), κατά τις οποίες τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι πάνω από το φυσιολογικό εύρος και κάτω από το συνιστώμενο όριο για τη διάγνωση του διαβήτη θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως προδιαβητικές καταστάσεις. Αυτές οι διαταραχές αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 μελλοντικά, και αποτελούν κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, ενώ ο εντοπισμός τους βοηθά σε έγκαιρες παρεμβάσεις που μπορούν να οδηγήσουν στην πρόληψη του διαβήτη τύπου 2 (Bergman et al. 2018).

3.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με στοιχεία της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (*International Diabetes Federation*, IDF 2021), 537 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών παγκοσμίως ζουν με διαβήτη (δηλ. 1 στους 10 ενήλικες), ενώ οι χώρες με τον μεγαλύτερο αριθμό διαβητικών ενήλικων ατόμων είναι η Κίνα, η Ινδία και το Πακιστάν. Προβλέπεται ότι 643 εκατομμύρια ενήλικες (1 στους 9) της ίδιας ηλικιακής ομάδας θα νοσούν από διαβήτη μέχρι το 2030, ενώ ο αριθμός αυτών θα ανέρχεται στα 783 εκατομμύρια (1 στους 8) έως το 2045. Το 2021, σχεδόν ένας στους δύο ενήλικες (240 εκατομμύρια) που είχαν διαβήτη (20-79 ετών) διαπιστώθηκε ότι δεν γνώριζαν την κατάστασή τους, γεγονός που καθυστερεί την έγκαιρη ανίχνευση της νόσου, που συμβάλλει στην πρόληψη ή την καθυστέρηση των επιπλοκών που συνδέονται με τον διαβήτη, την αποφυγή πρόωρου θανάτου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.



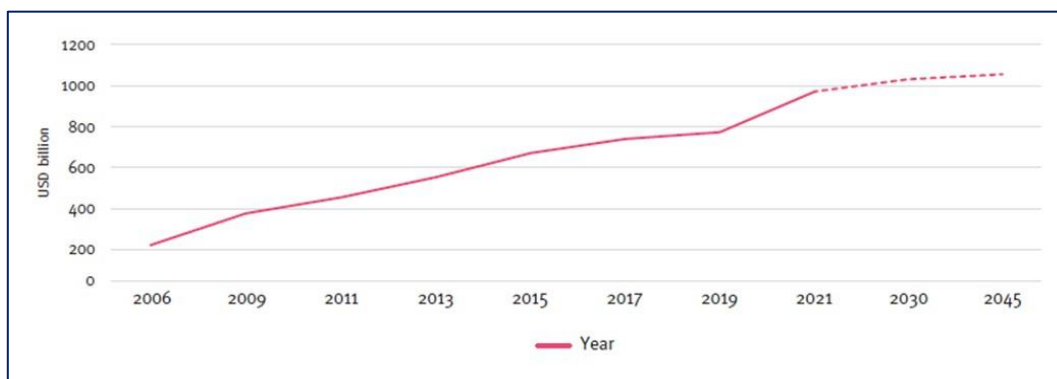
Εικόνα 7: Επιπολασμός του διαβήτη το 2021, για άνδρες και γυναίκες ηλικίας 20-79 ετών (IDF Diabetes Atlas 2021)

Ο επιπολασμός του διαβήτη είναι χαμηλότερος σε άτομα ηλικίας 20–24 ετών (2,2% το 2021), ενώ για ηλικίες 75–79 ετών εκτιμάται ότι ήταν 24% για το 2021 (**Εικόνα 7**) και προβλέπεται να αυξηθεί στο 24,7% το 2045. Η γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού θα δημιουργήσει ένα αυξανόμενο ποσοστό

ατόμων με διαβήτη ηλικίας άνω των 60 ετών. Επίσης, 541 εκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως, (1 στους 10) διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2, διότι έχουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη.

Ο διαβήτης αποτελεί επίσης έναν σημαντικό παράγοντα θνησιμότητας παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι προκάλεσε 6,7 εκατομμύρια θανάτους (1 κάθε 5 δευτερόλεπτα) το προηγούμενο έτος. Περίπου το ένα τρίτο (32,6%) του συνόλου των θανάτων από διαβήτη αφορά άτομα κάτω των 60 ετών. Αυτό αντιστοιχεί στο 11,8% των συνολικών παγκόσμιων θανάτων σε αυτή την ηλικιακή κατηγορία.

Η αύξηση των παγκόσμιων δαπανών για την υγεία λόγω του διαβήτη αυξήθηκε από 232 δισεκατομμύρια δολάρια το 2007, σε 966 δισεκατομμύρια δολάρια το 2021 για τους ενήλικες ηλικίας 20–79 ετών (**Εικόνα 8**). Αυτό αντιπροσωπεύει μια αύξηση 316% σε διάστημα 15 ετών. Εκτιμάτε ότι το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζεται με τον διαβήτη, θα συνεχίσει να αυξάνεται και θα φτάσει τα 1,03 τρισεκατομμύρια δολάρια έως το 2030 και τα 1,05 τρισεκατομμύρια δολάρια έως το 2045. Η καθυστερημένη διάγνωση του διαβήτη είναι πιθανό να συμβάλλει στην επιβάρυνση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης λόγω των επιπλοκών που παρουσιάζει η νόσος.



Εικόνα 8 : Συνολικές δαπάνες υγείας που σχετίζονται με το διαβήτη για ενήλικες ηλικίας 20–79 ετών, από το 2006 έως το 2045 (IDF Diabetes Atlas 2021)

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με στοιχεία από την έρευνα υγείας του 2019 της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής, το 8% του πληθυσμού ηλικίας 15 ετών και άνω πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη, ενώ το 8,1% είναι άνδρες και το 7,9% γυναίκες.

3.3 Τα αίτια του διαβήτη

Τα ακριβή αίτια του διαβήτη τύπου 1 είναι άγνωστα. Είναι γενικά αποδεκτό ότι αυτή η μορφή διαβήτη είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων, αλλά δεν έχουν ταυτοποιηθεί ακόμα με βεβαιότητα τέτοιοι παράγοντες. Οι παράγοντες κινδύνου για τον διαβήτη τύπου 2 περιλαμβάνουν έναν συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους συμβάλλοντας στον επιπολασμό της νόσου. Οι κύριες

αιτίες της επιδημίας του ΣΔ2, οι οποίες έχουν τετραπλασιάσει τη συχνότητα και τον επιπολασμό της νόσου, είναι η παγκόσμια αύξηση της παχυσαρκίας, ο καθιστικός τρόπος ζωής, οι υψηλού θερμιδικού περιεχομένου δίαιτες και η γήρανση του πληθυσμού (Chatterjee et al. 2017).

3.3.1 Τρόπος ζωής

Η παχυσαρκία, η οποία σχετίζεται με μεταβολικές ανωμαλίες που οδηγούν σε αντίσταση στη ινσουλίνη, είναι ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ2, καθώς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κατά 90 φορές, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. (Bellou et al. 2018). Σε αυτή την κατάσταση, ο λιπώδης ιστός προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω διαφόρων φλεγμονωδών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης απελευθέρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων και της απορρύθμισης των αδιποκινών (Chatterjee et al. 2017). Ο κίνδυνος για ΣΔ2 συσχετίζεται θετικά με την αύξηση του ΔΜΣ και ο κίνδυνος αυξάνεται εκθετικά με την αύξηση του ΔΜΣ πάνω από 30 kg/m². Στις δυτικές χώρες, έχει υπολογιστεί ότι ~50% των ασθενών με ΣΔ2 έχουν ΔΜΣ >30 kg/m² και 30-40% έχουν ΔΜΣ 25–30 kg/m² (Nguyen et al. 2011). Ωστόσο, σε ορισμένες ασιατικές χώρες, το ~50% των ασθενών δεν είναι υπέρβαροι. Παραδόξως, έχουν αναφερθεί ακόμη και λιποβαρείς ασθενείς με ΣΔ2 (Ma et al. 2013). Επίσης, η αυξημένη εναπόθεση λίπους στις έκτοπες αποθήκες λίπους (ιδιαίτερα στο σπλαχνικό λίπος) διπλασιάζει τον κίνδυνο για ΣΔ2 (Gastaldelli 2008). Η σωματική άσκηση είναι ευεργετική καθώς μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2. Η σύσπαση των κυττάρων των σκελετικών μυών που προκαλείται κατά την άσκηση, προξενεί αύξηση της ροής του αίματος στους μυς, ενισχύοντας την πρόσληψη της γλυκόζης από το πλάσμα, ενώ έχει αποδειχθεί ότι η μέτριας έντασης άσκηση βελτιώνει την πρόσληψη γλυκόζης κατά 40% (Ross 2003). Επιπρόσθετα η σωματική δραστηριότητα μειώνει το ενδοκοιλιακό λίπος, το οποίο είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου που προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά μπορεί επίσης να βελτιώσει ή ακόμα και να αναστρέψει τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, που είναι προδιαθεσικοί παράγοντες για ΣΔ2 (Venkatasamy et al. 2013).

3.3.2 Γενετικοί παράγοντες

Η κληρονομική προδιάθεση είναι γνωστό ότι παίζει σημαντικό ρόλο στον ΣΔ1, αλλά μια σειρά από πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι αυτό ισχύει και για τον ΣΔ2. Μάλιστα, το ποσοστό «συμφωνίας» μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων με ΣΔ2 είναι υψηλότερο (περίπου 70%) σε σύγκριση με τον ΣΔ1 (μεταξύ 30 και 50%), και επιπλέον, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ2 για τα άτομα των οποίων ο ένας γονέας πάσχει από διαβήτη τύπου 2 είναι 40%, και σχεδόν 70 % εάν και οι δύο γονείς νοσούν από ΣΔ2. Τα ποσοστά συμφωνίας μεταξύ διζυγωτικών διδύμων με ΣΔ2 είναι επίσης υψηλότερα (μεταξύ 20 και 30%) από τα ποσοστά αυτών με ΣΔ1 (περίπου 10%) (Ahlgqvist et al. 2011),

(Hyytinen et al. 2003). Μια άλλη μελέτη έδειξε τη σημασία της γενετικής προδιάθεσης στην ευαισθησία για ΣΔ2 ανεξάρτητα από τη διατροφή, καθώς υπήρχε υψηλότερος επιπολασμός της νόσου μεταξύ των δίδυμων σε σύγκριση με τα αδέλφια που δεν προέρχονταν από δίδυμη κύηση, και οι δύο πληθυσμοί είχαν παρόμοια μέση τιμή ΔΜΣ (26,1–26,3) με συγκρίσιμες τιμές τυπικής απόκλισης (3,9–4,7). Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ2 για τους συγγενείς των ασθενών που πάσχουν από αυτή τη μορφή διαβήτη μπορεί να οφείλεται και στους δύο παράγοντες: στο ότι ακολουθούν παρόμοιο τρόπο ζωής και διατροφής, αλλά και στο ότι έχουν παρόμοιο γενετικό υπόβαθρο (Poulsen et al. 2009). Αν και η προδιάθεση ενός ατόμου για εμφάνιση ΣΔ2 λόγω «μη τροποποιήσιμων» παραγόντων κινδύνου (εθνικότητα και οικογενειακό ιστορικό/γενετική προδιάθεση) έχει ισχυρή γενετική βάση, στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι πολλές περιπτώσεις ΣΔ2 μπορούν να προληφθούν βελτιώνοντας τους κύριους «τροποποιήσιμους» παράγοντες κινδύνου όπως είναι η παχυσαρκία, η χαμηλή σωματική δραστηριότητα και η ανθυγιεινή διατροφή (Schellenberg et al. 2013).

3.3.3 Άλλοι παράγοντες

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι αλλαγές της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορούν να προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον ΣΔ2 (Sircana et al. 2018). Η μικροχλωρίδα αυτή, αποτελείται από πολλά είδη μικροβίων που επηρεάζουν την ανθρώπινη φυσιολογία και συμμετέχουν σε πολλές βιολογικές διεργασίες (Lynch and Pedersen 2016). Μεταξύ άλλων, μπορούν να ρυθμίζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και τη φλεγμονώδη απόκριση, την ακεραιότητα του φραγμού του εντέρου αλλά και τον μεταβολισμό. Οι μικροοργανισμοί που διαβιούν στο έντερο παράγουν πολλούς σημαντικούς μεταβολίτες οι οποίοι συμβάλλουν στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Ωστόσο, αλλαγές που οφείλονται σε κληρονομικούς ή και επίκτητους παράγοντες όπως η ηλικία, η διατροφή, ο τρόπος ζωής, ή ορισμένες ασθένειες, μπορούν να επηρεάσουν την αναλογία των μεταβολιτών που παράγει το μικροβίωμα του εντέρου, οδηγώντας σε μεταβολικές διαταραχές οι οποίες μπορεί να καταλήξουν σε διάφορες ασθένειες (Scarpellini and Tack 2012). Μια δίαιτα πλούσια σε λιπαρά μπορεί να προκαλέσει έως και τριπλάσια παραγωγή λιποπολυσακχαριτών (από Gram-αρνητικά βακτήρια) σε μοντέλα ποντικών, και να συμβάλλει στην εμφάνιση χαμηλού βαθμού φλεγμονής, καθώς και αντίστασης στην ινσουλίνη (Li et al. 2017). Επιπλέον, η δυσβίωση των μικροοργανισμών του εντέρου (δηλαδή μια διαταραχή της ισορροπίας της μικροχλωρίδας), μπορεί να μειώσει τη σύνθεση λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, τα οποία είναι πολύ σημαντικά για την ακεραιότητα του φραγμού του εντέρου, τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων του παγκρέατος, και τη βιοσύνθεση της ινσουλίνης (Tan et al. 2014). Η δυσβίωση μπορεί επίσης να περιορίσει την παραγωγή άλλων σημαντικών μεταβολιτών, όπως τα διακλαδισμένα

αμινοξέα, διαταράσσοντας έτσι την ομοιόσταση της γλυκόζης και ευνοώντας την εμφάνιση διαβήτη (Neis et al. 2015). Η κατανόηση των κλινικών επιπτώσεων των διαταραχών του εντερικού μικροβιώματος είναι ένα σχετικά νέο πεδίο έρευνας, και μελλοντικές μελέτες αναμένεται να αποσαφηνίσουν καλύτερα τη σχέση μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και του ΣΔ2.

Το αλκοόλ και το κάπνισμα αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔ2, ακόμη και σε άτομα που είχαν ταξινομηθεί ως περιπτώσεις χαμηλού κινδύνου όσον αφορά την διατροφή και την σωματική δραστηριότητα, όπως προέκυψε από μία μελέτη που περιελάμβανε μεγάλο αριθμό ατόμων. Διαχρονικές μελέτες έχουν δείξει ότι καταστάσεις που σχετίζονται με ψυχολογικό στρες (π.χ. στρεσογόνες συνθήκες εργασίας) ή προβλήματα ψυχικής υγείας (όπως κατάθλιψη) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για ΣΔ2 (Mozaffarian et al. 2009). Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η χρήση φυτοφαρμάκων, τα πρόσθετα τροφίμων και οι χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή των συσκευασιών τροφίμων θα μπορούσαν επίσης να αποτελούν αιτίες εμφάνισης ΣΔ2. Ορισμένοι περιβαλλοντικοί ρύποι έχει αποδειχθεί ότι αλλοιώνουν τη λειτουργία των β-κυττάρων και συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι η δισφαινόλη Α (συσκευασίες τροφίμων), μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της λειτουργίας των β-κυττάρων στα ζώα. Ωστόσο δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί εάν οι συγκεντρώσεις στις οποίες εκτίθεται ο άνθρωπος είναι ικανές να αποτελέσουν παράγοντα κινδύνου για τον διαβήτη (Alonso and Quesada 2011),(Corkey 2012).

3.4 Επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη

Ο διαβήτης μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες επιπλοκές και αποτελεί την κύρια αιτία τύφλωσης, νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, ακρωτηριασμού των κάτω άκρων και καρδιαγγειακών παθήσεων. Ο κίνδυνος ακρωτηριασμού για ασθενείς με διαβήτη είναι 23,3 φορές μεγαλύτερος από τον φυσιολογικό πληθυσμό, όπως διαπιστώθηκε σε μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου το 48,9% των ακρωτηριασμών που έγιναν από το 2007 έως το 2010 αφορούσε άτομα που έπασχαν από διαβήτη (Holman et al. 2012). Επιπλέον, οι διαβητικοί ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν μειωμένη επούλωση τραυμάτων, ευαισθησία σε λοιμώξεις, νευροπάθειες και στυτική ανικανότητα. Ο ΣΔ2 έχει επίσης αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για τη νόσο Αλτσχάιμερ. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις ευθύνονται για το 75% όλων των σχετικών θανάτων σε διαβητικούς ασθενείς και τα άτομα με ΣΔ2 έχουν αυξημένο κίνδυνο για μικρότερο προσδόκιμο ζωής (Akter et al.2011), (Ali et al. 2010). Ο διαβητικός φαινότυπος αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας λόγω δυσλιπιδαιμίας. Χαρακτηριστικό της δυσλιπιδαιμίας είναι τα αυξημένα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, τα οποία μπορούν εύκολα να διεισδύσουν στο αρτηριακό τοίχωμα και να προάγουν την αθηροσκλήρωση στους διαβητικούς ασθενείς. Η υπεργλυκαιμία προάγει επίσης την αθηροσκλήρωση. Επίσης η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που σχετίζεται με τον ΣΔ2 πιστεύεται ότι

ενθαρρύνει την ανάπτυξη και το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας (Dokken 2008). Η μειωμένη έκκριση και δράση της ινσουλίνης σχετίζεται με παθολογικές καταστάσεις του μικροαγγειακού συστήματος, καθώς η παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) εξαρτάται από τη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Η χρόνια ανεπάρκεια NO στον ΣΔ2 έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία μιας κατάστασης που χαρακτηρίζεται από αυξημένη συστολή του μικροαγγειακού συστήματος. Ως εκ τούτου, η παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στους ιστούς είναι μειωμένη, συμβάλλοντας στις διαβητικές νευροπάθειες και στην κακή ανοχή στην άσκηση που παρατηρείται στους ασθενείς, καθώς και στην αυξημένη αρτηριακή πίεση (Wu and Meininger 2009).

3.5 Παθογένεση του διαβήτη τύπου 2

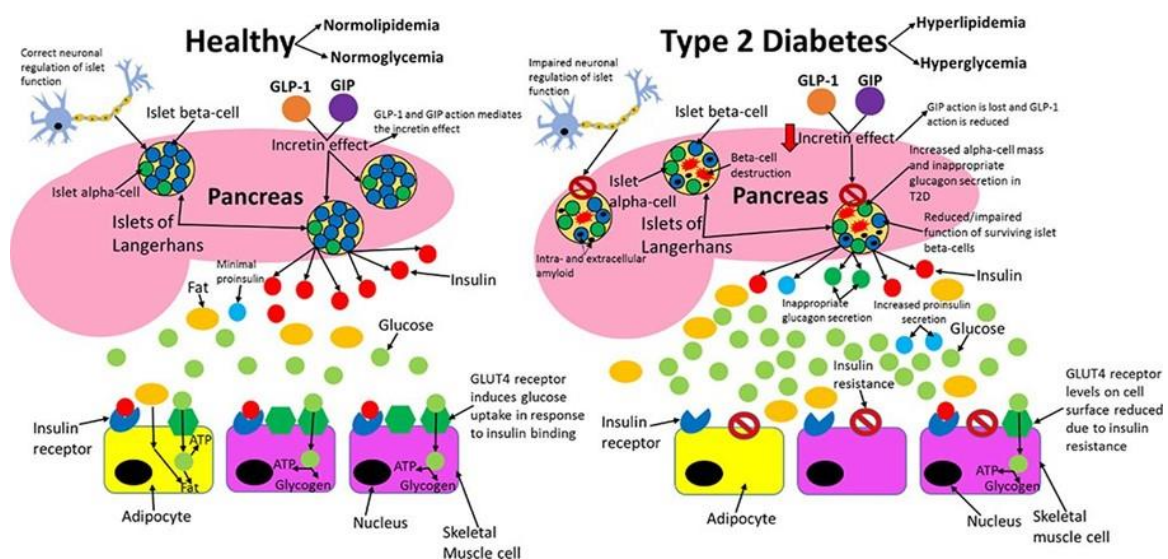
3.5.1 Προδιαβήτης και η σταδιακή ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2

Η εκδήλωση του ΣΔ2 δεν γίνεται ξαφνικά, αλλά προηγείται μια φάση κατά την οποία τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι αυξημένα, όχι όμως σε τέτοιο βαθμό ώστε να δικαιολογούν τη διάγνωση του ΣΔ2, και χαρακτηρίζεται ως προδιαβητική κατάσταση. Οι ασθενείς με προδιαβήτη είναι ασυμπτωματικοί και περίπου 5–10% των περιπτώσεων εξελίσσεται σε ΣΔ2 κάθε χρόνο. Κατά τη διάρκεια της προδιαβητικής κατάστασης, ο αριθμός και η λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος μειώνονται αργά και συνήθως μεσολαβούν κάποια χρόνια πριν εκδηλωθεί ο ΣΔ2. Έχει αναφερθεί ότι η μείωση της λειτουργίας των β-κυττάρων μπορεί να ξεκινήσει κατά μέσο όρο 12 χρόνια πριν από τη διάγνωση της νόσου. Εξαιτίας της σταδιακής μείωσης του αριθμού των β-κυττάρων και της δυσλειτουργίας τους δεν μπορεί να διατηρηθεί η μεταβολική ομοιόσταση λόγω των πολύ χαμηλών επιπέδων της ινσουλίνης, και αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ΣΔ2. Η κλινική εκδήλωση ΣΔ2 προκαλείται από την αντίσταση στην ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς, η οποία προκαλείται συνήθως από την παχυσαρκία. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα κυτοκινών και λιπαρών οξέων και πιστεύεται ότι λόγω των αυξημένων επιπέδων αυτών των δύο προκαλείται αντίσταση στην ινσουλίνη. Όμως, δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί πώς συμβαίνει αυτό μηχανιστικά. Μετά την πρόκληση της αντίστασης στην ινσουλίνη, αυξάνεται η έκκρισή της από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Λάγγκερχανς ώστε να μπορέσουν να παραμείνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε φυσιολογικά επίπεδα και να διατηρηθεί η μεταβολική ομοιόσταση. Επίσης έχει υπολογιστεί ότι η παχυσαρκία προκαλεί περίπου 50% αύξηση στον όγκο των β-κυττάρων των νησίδων λόγω αυξημένης νεογένεσης. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου η ικανότητα των β-κυττάρων να εκκρίνουν ινσουλίνη μειώνεται και ένα μεγάλο μέρος τους υφίσταται απόπτωση και έτσι δεν μπορούν να αντισταθμίσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η απόπτωση θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα μιας ποικιλίας στρεσογόνων παραγόντων, όπως η αυξημένη ζήτηση σε ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία, το οξειδωτικό στρες, το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, ο σχηματισμός αμυλοειδούς νησίδας και το στρες

εξαιτίας της αύξησης των προφλεγμονωδών κυτοκινών που οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή κ.α. (Fonseca 2009), (Affourtit 2016), (Tabák et al. 2012). Οι περιφερειακοί ιστοί, που εξαρτώνται από την ινσουλίνη για την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών από την κυκλοφορία, μετά την εκδήλωση της νόσου, προσαρμόζονται ώστε να βασίζονται στο λίπος και τον καταβολισμό των ενδοκυτταρικά αποθηκευμένων μακρομορίων, όπως οι πρωτεΐνες, για να καλύψουν τις ανάγκες τους σε ATP. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια βάρους (λόγω της διάσπασης των μακρομορίων) και την υπερβολική κατανάλωση φαγητού. Τα συμπτώματα του ΣΔ2 εκδηλώνονται όταν τα επίπεδα ινσουλίνης γίνονται πολύ χαμηλά ώστε να μην είναι ικανά να αποτρέψουν την υπεργλυκαιμία, η οποία εκφράζεται με αφυδάτωση, υπερβολική δίψα, αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, υπερβολική ούρηση, λήθαργο και θολή όραση (Thompson and Kanamarlapudi 2013).

3.5.2 Η εύρυθμη λειτουργία των κυττάρων των νησιδίων του Λάγγκερχανς στο πάγκρεας είναι σημαντική για την διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης

Σε υγιή άτομα, η ινσουλίνη παράγεται και εκκρίνεται από τα βήτα παγκρεατικά κύτταρα όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι πάνω από 5 mM. Τα β-κύτταρα αντιπροσωπεύουν το 70% του συνόλου των κυττάρων της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, ενώ τα α-κύτταρα, που είναι υπεύθυνα για την έκκριση γλυκαγόνης, αποτελούν το 20% των νησιδιακών κυττάρων (το υπόλοιπο 10% αποτελείται από άλλα είδη κυττάρων). Η ινσουλίνη, μετά την έκκρισή της, συνδέεται με τον υποδοχέα ινσουλίνης, έτσι προκαλείται μετατόπιση του μεταφορέα γλυκόζης GLUT4 (*Glucose transporter type 4*) από τα ενδοκυτταρικά κυστίδια στην πλασματική μεμβράνη και συντελείται η πρόσληψη της γλυκόζης στους ιστούς (Εικόνα 9).

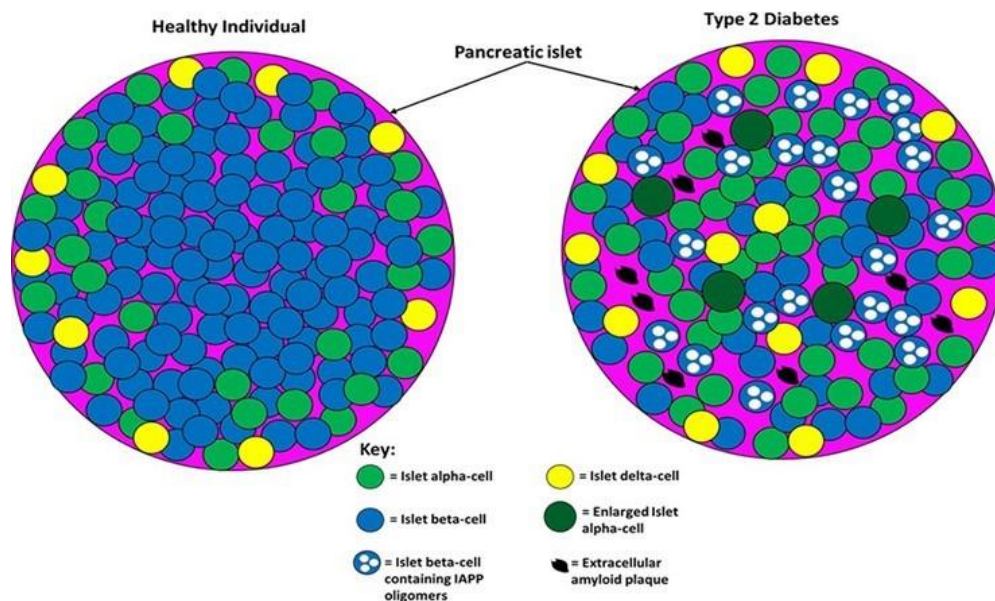


Εικόνα 9: Σύγκριση της εκκριτικής λειτουργίας του παγκρέατος σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Reed et al.2021).

Η GLUT4 βρίσκεται κυρίως στον λιπώδη ιστό, στους σκελετικούς και τους καρδιακούς μύες. Η γλυκόζη μετά την πρόσδεση της με τον μεταφορέα της μετακινείται από την κυκλοφορία του αίματος στο κύτταρο, όπου είτε ακολουθεί την καταβολική οδό για την παραγωγή ATP, είτε αποθηκεύεται με τη μορφή γλυκογόνου ή λίπους (αναβολική οδός). Σε άτομα τα οποία νοσούν από ΣΔ2 τα επίπεδα της ινσουλίνης στην κυκλοφορία είναι μειωμένα, διότι πολλά από τα βήτα παγκρεατικά κύτταρα έχουν υποστεί απόπτωση, ενώ η λειτουργία των επιζώντων κυττάρων είναι μειωμένη. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη των περιφερικών ιστών εξασθενεί τη δράση της ινσουλίνης, αυτό έχει ως επακόλουθο τη μειωμένη μετατόπιση της GLUT4 στη μεμβράνη και ως συνακόλουθο τη μειωμένη πρόσληψη της γλυκόζης από την κυκλοφορία στα κύτταρα. Τα μειωμένα επίπεδα της ινσουλίνης καθώς και η μειωμένη δράση της οδηγούν σε υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία.

Οι ασθενείς με διαβήτη, εκτός από την προβληματική έκκριση της ινσουλίνης, παρουσιάζουν και άλλες ορμονικές δυσλειτουργίες, οι οποίες επηρεάζουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Η γλυκαγόνη είναι μια ορμόνη η οποία εκκρίνεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος και παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Απελευθερώνεται κυρίως μεταξύ των γευμάτων όταν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα είναι χαμηλά και προκαλεί αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, διασπώντας το ηπατικό γλυκογόνο ή ενεργοποιώντας την διαδικασία της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ. Με άλλα λόγια η γλυκαγόνη είναι ο ανταγωνιστής της ινσουλίνης. Ο διαβήτης χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή έκκριση γλυκαγόνης όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά (δηλαδή όταν χρειάζεται να υπάρχει αυξημένη έκκριση), ενώ παρατηρείται υπερβολική απελευθέρωση της όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι υψηλά (όταν δεν χρειάζεται). Σε ασθενείς με ΣΔ2 παρατηρούνται παθολογικά υψηλές συγκεντρώσεις γλυκαγόνης στο πλάσμα εξαιτίας της δυσλειτουργίας των άλφα-κυττάρων. Οι αλλαγές στην αρχιτεκτονική των α-κυττάρων στον διαβήτη έχουν τη δυνατότητα να οδηγήσουν σε ανώμαλη έκκριση γλυκαγόνης και να συμβάλουν στην παθοφυσιολογία της νόσου (Brereton et al.2015).

Σε υγιή άτομα, τα βήτα κύτταρα βρίσκονται κεντρικά και περιφερειακά των νησιδίων, ενώ οι υπόλοιποι τύποι κυττάρων βρίσκονται μόνο στην περιφέρεια των νησιδίων (άλφα-κύτταρα και άλλα είδη κυττάρων). Στον ΣΔ2 αλλάζει η αρχιτεκτονική των νησιδίων (**Εικόνα 10**) με αποτέλεσμα ο αριθμός των β-κυττάρων να είναι μειωμένος, ενώ ο αριθμός των α- και δ-κυττάρων να είναι αυξημένος. Επίσης τα άλφα και τα δέλτα κύτταρα μεταναστεύουν από την περιφέρεια των νησιδίων στο κέντρο. Άλλες αλλαγές που συμβαίνουν στην αρχιτεκτονική των παγκρεατικών νησιδίων λόγω του διαβήτη περιλαμβάνουν εναπόθεση εξωκυτταρικής πλάκας αμυλίνης, ενδοκυτταρικά ολιγομερή του πολυπεπτιδίου αμυλοειδούς νησίδας (*Islet amyloid polypeptide* IAPP) στα βήτα κύτταρα, και διόγκωση των άλφα κυττάρων (Reed et al.2021).



Εικόνα 10: Η αρχιτεκτονική των κυττάρων των παγκρεατικών νησίδων σε υγιή άτομα και σε άτομα με ΣΔ2 (Reed et al.2021).

3.5.3 Σχηματισμός αμυλοειδούς νησίδας

Ο σχηματισμός αμυλοειδούς νησίδας είναι πολύ πιθανό να εμπλέκεται άμεσα στην παθογένεση του ΣΔ2, καθώς συνδέεται με την απόπτωση των β-κυττάρων, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί καλά ο μηχανισμός με τον οποίο συμβαίνει αυτό. Το πολυπεπτιδίο αμυλοειδούς νησίδας (*Islet amyloid polypeptide* IAPP) (γνωστό ως αμυλίνη) είναι μια πεπτιδική ορμόνη, η οποία συνεκκρίνεται με την ινσουλίνη από τα β-κύτταρα του παγκρέατος σε υγιή άτομα, κατά τη διάρκεια ενός γεύματος. Δρα ως αντι-υπεργλυκαιμικός παράγοντας, επιβραδύνοντας τη γαστρική κινητικότητα, προάγοντας τον κορεσμό και αναστέλλοντας την έκκριση της γλυκαγόνης, αποτρέποντας με αυτόν τον τρόπο τις απότομες αυξήσεις των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα.

Στα άτομα με ΣΔ2 η μειωμένη λειτουργία των β-κυττάρων επηρεάζει την έκκριση της ινσουλίνης καθώς και του πολυπεπτιδίου IAPP, εφόσον συνεκκρίνονται. Επίσης η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί μεγαλύτερη ζήτηση για παραγωγή ινσουλίνης και αυτό οδηγεί σε έκκριση προϊνσουλίνης. Το πρόδρομο μόριο του πολυπεπτιδίου IAPP (ProIAPP) εκκρίνεται ταυτόχρονα με την προϊνσουλίνη, αλλά τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την μετατροπή τους σε ινσουλίνη και IAPP δεν μπορούν να συμβαδίσουν με τα υψηλά επίπεδα έκκρισής τους, με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται το πρόδρομο μόριο ProIAPP. Η συσσώρευση της πρόδρομης ένωσης ProIAPP είναι υπεύθυνη για την δημιουργία της αμυλοειδούς νησίδας, η οποία έχει συνδεθεί με την απόπτωση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΣΔ2 έχουν πλάκες που περιέχουν αμυλίνη στα νησίδια του Λάγγκερχανς. Ωστόσο οι εξωκυτταρικές πλάκες της αμυλίνης δεν είναι υπεύθυνες για την παθολογία των β-κυττάρων, αλλά μάλλον τα ενδοκυτταρικά ολιγομερή αυτής της πρωτεΐνης που παρατηρούνται σε

ασθενείς με ΣΔ2 (αλλά όχι σε υγιή άτομα) προκαλούν κυτταροτοξικές επιδράσεις. Επίσης τα β-κύτταρα προστατεύονται συνήθως από τα ολιγομερή του πολυπεπτιδίου IAPP με διαδικασίες αυτοφαγίας, επομένως φαίνεται ότι αυτές οι διεργασίες είναι ελαττωματικές στον ΣΔ2, κάτι που είναι πιθανότατα καθοριστικό για την παθογένεση της νόσου (Gupta and Leahy 2014) (Shigihara et al. 2014).

3.5.4 Η δράση της ινκρετίνης είναι μειωμένη στον διαβήτη

Η ορμόνη ινκρετίνη περιλαμβάνει το πεπτίδιο GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*, GLP-1) και το πολυπεπτίδιο GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*, GIP). Η ινκρετίνη απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια των γευμάτων από τα ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου και ενισχύει την επαγόμενη από τη γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης. Επίσης το πεπτίδιο GLP-1 και το πολυπεπτίδιο GIP μπορούν να προάγουν τον πολλαπλασιασμό/νεογένεση των βήτα κυττάρων και να αποτρέψουν την αποσύνθεσή τους (απόπτωση). Και οι δύο ορμόνες συμβάλλουν στην έκκριση της ινσουλίνης από την αρχή ενός γεύματος και οι επιδράσεις τους ενισχύονται προοδευτικά καθώς αυξάνονται οι συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η δράση της ινκρετίνης είναι περιορισμένη ή απουσιάζει. Σε τέτοιους ασθενείς, η έκκριση του πολυπεπτιδίου GIP είναι σχεδόν φυσιολογική, αλλά η επίδρασή του στην έκκριση της ινσουλίνης, είναι εξαιρετικά μειωμένη. Η μειωμένη δράση του GIP είναι πιθανότατα συνέπεια του διαβήτη, αφού παρατηρείται και σε ασθενείς με δευτεροπαθή διαβήτη ο οποίος δημιουργείται από χρόνια παγκρεατίτιδα. Η έκκριση του πεπτιδίου GLP-1, από την άλλη πλευρά, είναι επίσης μειωμένη, αλλά διατηρούνται οι ινσουλινοτροπικές και κατασταλτικές ως προς την γλυκαγόνη δράσεις του, αν και η ισχύς του GLP-1 από αυτή την άποψη είναι μειωμένη σε σύγκριση με υγιή άτομα (Holst et al. 2009).

4. Η δράση των φαρμακευτικών φυτών κατά της παχυσαρκίας

4.1 Μηχανισμοί δράσης των φαρμακευτικών φυτών για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

4.1.1. Μείωση της πέψης και απορρόφησης των λιπιδίων και των υδατανθράκων, αναστολή της δράσης των πεπτικών ενζύμων α-αμυλάση, α-γλυκοσιδάση, παγκρεατική λιπάση

Το διαιτητικό λίπος απορροφάται από το έντερο αφού πρώτα έχει υποστεί την δράση της παγκρεατικής λιπάσης, η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στην απορρόφηση του, υδρολύοντας τα τριγλυκερίδια της τροφής σε μονογλυκερίδια και λιπαρά οξέα. Η υδρόλυση του 50-70% του συνολικού διατροφικού λίπους λαμβάνει χώρα μέσω της δράσης αυτού του ενζύμου. Μετά τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων, τα λιπαρά οξέα ενσωματώνονται σε μικκύλια χολικών οξέων-φωσφολιπιδίων για να απορροφηθούν από το λεπτό έντερο και να εισέλθουν τελικά στην κυκλοφορία

ως χυλομικρά. Η αναστολής της δράσης της παγκρεατικής λιπάσης θα μπορούσε να μειώσει την υδρόλυση των λιπιδίων και κατ' επέκταση την απορρόφηση τους. Η μείωση της πέψης και της απορρόφησης των λιπών αντιπροσωπεύει μια αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη της αύξησης του σωματικού βάρους, που προκαλείται από την κατανάλωση ενεργειακά πυκνών τροφών, καθώς επίσης και έναν αποτελεσματικό στόχο για τη μείωση του σωματικού βάρους. Έχει αποδειχθεί ότι οι δευτερογενείς μεταβολίτες ορισμένων φαρμακευτικών φυτών μπορούν αναστείλουν την δράση της παγκρεατικής λιπάσης. Από τα φύλλα διαφόρων ειδών τσαγιού (τσάι oolong, πράσινο και μαύρο τσάι) έχουν απομονωθεί πολυφαινόλες, οι οποίες έχουν ανασταλτική δράση έναντι της παγκρεατικής λιπάσης. Αυτές είναι η επικατεχίνη (*Epicatechin*, EC), η επικατεχίνη του γαλλικού εστέρα (*Epicatechin gallate*, ECG) και η επιγαλλοκατεχίνη του γαλλικού εστέρα (*Epigallocatechin gallate*, EGCG). Παρόμοια δράση παρουσιάζουν επίσης οι ανθοκυανίνες από το ρόδι, το ροσμαρινικό οξύ από το δενδρολίβανο (*Rosmarinus officinalis*), οι ισοφλαβόνες από τη σόγια, το καρνοσικό οξύ από το φασκόμηλο (*Salvia officinalis* L), η καφεΐνη και το χλωρογενικό οξύ από το φυτό *Coffea canephora*, και οι πολυφαινόλες από το φυτό *Hibiscus sabdariffa*.

Άλλα φαρμακευτικά φυτά τα οποία μπορούν να αναστείλουν τη δράση της παγκρεατικής λιπάσης είναι τα φύλλα από τη λευκή μουριά (*Morus alba*), ο φλοιός της κανέλλας (*Cinnamomum zeylanicum*), ο βλαστός και τα φύλλα της ρίγανης (*Origanum vulgare*), τα φύλλα και οι σπόροι του μάραθου (*Foeniculum vulgare*), τα φύλλα του ευκαλύπτου (*Eucalyptus galbie*), τα φύλλα της μυρτιάς (*Myrtus communis*) και διάφορα είδη βατόμουρων (*Rubi fructus*) (Gamal et al.2014, Saad et al. 2021).

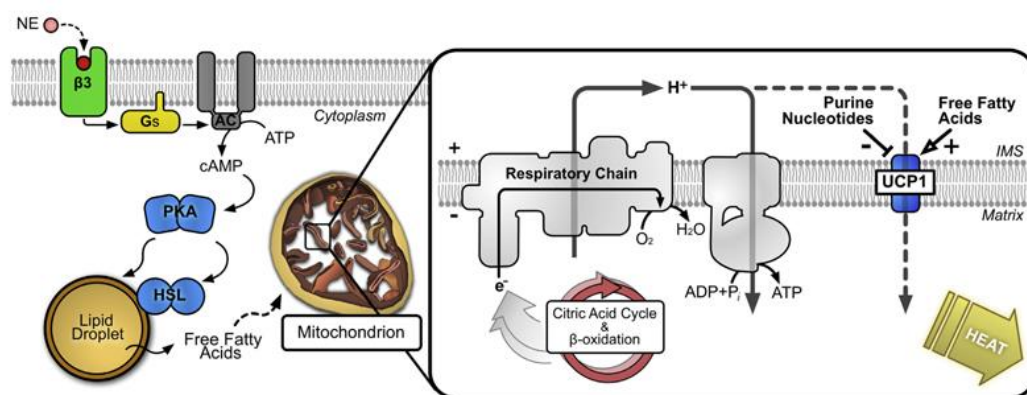
Επίσης, οι βιοδραστικές ουσίες κάποιων εδώδιμων λαχανικών ή φαρμακευτικών φυτών, όπως οι ανθοκυανίνες από το κόκκινο λάχανο (*Brassica oleracea*), οι φαινόλες από το φυτό βόραγο το φαρμακευτικό, γνωστό ως μπουράντζα (*Borago officinalis*) και οι πολυφαινόλες από το φυτό ναστούρτιο το φαρμακευτικό, ευρέως γνωστό ως νεροκάρδαμο (*Nasturtium officinale*) μπορεί να αναστείλουν τη δράση δύο ακόμα πεπτικών ενζύμων, της α-αμυλάσης και της α-γλυκοσιδάσης (Podsędek et al. 2017), (Marrelli et al. 2014), (Marrelli et al. 2016), (Spinola et al. 2017), (Mollica et al. 2018), (Zheng et al. 2019).

Σε μια *in vitro* μελέτη τα εκχύλισματά των φυτών *Hibiscus sabdariffa* και *Tamarindus indica* (καλλιεργείται στην Ινδία και χρησιμοποιείται στην μαγειρική και στην παραδοσιακή ιατρική) έδειξαν ισχυρή ανασταλτική δράση για τα ένζυμα παγκρεατική λιπάση και α-αμυλάση (Buchholz and Melzig 2016; Ojulari et al. 2019; Krishna et al. 2020). Σε μια παλαιότερη *in vivo* μελέτη, τα ζώα στα οποία είχαν χορηγηθεί πολυφαινολικά εκχυλίσματα από το φυτό *Hibiscus sabdariffa* απέκριναν σημαντικά μεγάλες ποσότητες λιπών (κυρίως παλμιτικό και ελαϊκό οξύ) στα περιττώματά τους (Carvajal-Zarrabal et al. 2009). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι οι πολυφαινόλες μπορούν να βελτιώσουν τις μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν την παχυσαρκία σε βαθμό αντίστοιχο με αυτόν που

επιτυγχάνεται με τη χρήση του φαρμάκου *orlistat*, πιθανά μέσω της αναστολής των πεπτικών ενζύμων, όπως η παγκρεατική λιπάση. Οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί, ωστόσο πιστεύεται ότι οι πολυφαινόλες μπορούν να αλληλεπιδρούν άμεσα με τις καταλυτικές θέσεις των πεπτικών ενζύμων επηρεάζοντας έτσι την ενεργότητά τους.

4.1.2. Αύξηση της ενεργειακής δαπάνης - Θερμογένεση

Η παχυσαρκία προκύπτει όταν υπάρχει ενεργειακή ανισορροπία, όπου η υπερβολική πρόσληψη τροφής δεν εξισορροπείται με την ενεργειακή δαπάνη. Ο οργανισμός μας χρησιμοποιεί την ενέργεια με διάφορους τρόπους, είτε ως υποχρεωτική δαπάνη ενέργειας για τις βασικές λειτουργίες του, είτε για τις καθημερινές σωματικές δραστηριότητες ή για την διαδικασία της προσαρμοστικής θερμογένεσης. (Redinger 2009). Είναι γνωστό ότι ο πλούσιος σε μιτοχόνδρια καφέ λιπώδης ιστός διευκολύνει τη θερμογένεση χωρίς ρίγη στα βρέφη για να βοηθήσει το σώμα τους να διατηρήσει την θερμοκρασία του. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχει γίνει γνωστό ότι στους ενήλικες υπάρχουν λιποκύτταρα παρόμοια με αυτά του αναπτυξιακού ιστού που μελετήθηκε στα νεογνά, είναι γνωστά ως μπεζ λιποκύτταρα και αποτελούν έναν άλλο τύπο θερμογονικών λιποκυττάρων που υπάρχουν στις αποθήκες του λευκού λιπώδους ιστού (Nedergaard et al. 2007). Η πρωτεΐνη UCP1 (*Uncoupling protein 1*) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που βρίσκεται ενσωματωμένη στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη του καφέ λιπώδους ιστού και διευκολύνει τη διαδικασία της θερμογένεσης. Η διέγερση της UCP1 μπορεί να προωθήσει τη διάχυση της ενέργειας με τη μορφή θερμότητας. Συγκεκριμένα, η νοραδρεναλίνη η οποία απελευθερώνεται ως απόκριση σε φυσιολογικά ερεθίσματα (π.χ. έκθεση στο κρύο ή υπερβολική σίτιση) ενεργοποιεί ένα εξαρτώμενο από την cAMP μονοπάτι που οδηγεί στην απελευθέρωση λιπαρών οξέων από τις αποθήκες λίπους των κυττάρων, τα οποία ξεπερνούν την αναστολή της πρωτεΐνης UCP1 από τα νουκλεοτίδια των πουρινών και την ενεργοποιούν (Εικόνα 11).



Εικόνα 11: Σηματοδότηση και ενεργοποίηση της εξαρτώμενης από την UCP1 θερμογένεσης στα κύτταρα του καφέ λιπώδους ιστού. (NE: νοραδρεναλίνη, β3:αδρενεργικός υποδοχέας, Gs: G_{as} πρωτεΐνη, AC: αδενυλική κυκλάση, PKA: πρωτεϊνική κινάση A, HSL: ορμονοευαίσθητη λιπάση) (Crichton et al. 2017)

Η ενεργοποιημένη UCP1 καταλύει τη διαρροή των πρωτονίων κατά μήκος της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, διαχέοντας την ηλεκτροχημική βαθμίδα των πρωτονίων που δημιουργείται από την αναπνευστική αλυσίδα, που διαφορετικά θα οδηγούσε στη σύνθεση ATP. Ως αποτέλεσμα, η ενέργεια από την οξείδωση των αναπνευστικών υποστρωμάτων απελευθερώνεται ως θερμότητα. (Crichton et al. 2017)

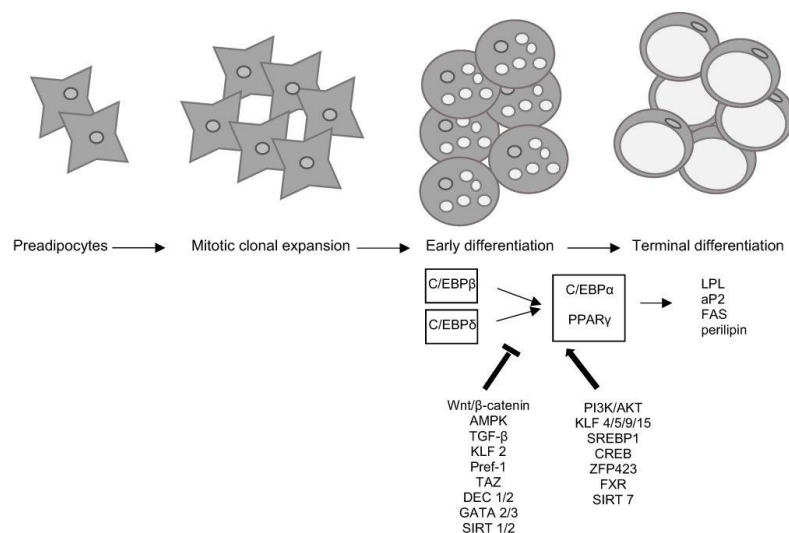
Έχει αναφερθεί ότι οι φυτοχημικές ενώσεις πολλών βρώσιμων και φαρμακευτικών φυτών ενισχύουν τη θερμογένεση μέσω της UCP1 και η χρήση τους θα μπορούσε να συμβάλλει στην θεραπεία της παχυσαρκίας. Έτσι βρέθηκε ότι η φαινολική ένωση *6-paradol* ($C_{17}H_{26}O_3$) από τους σπόρους του μπαχαρικού *Alligator pepper* (*Amomum melegueta*) ενίσχυσε τη θερμογένεση και την ενεργειακή δαπάνη στον καφέ λιπώδη ιστό σε ποντίκια, μέσω της ενίσχυσης του μηχανισμού που σχετίζεται με την έκφραση της UCP1, αυξάνοντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νεύρου (Haratake et al. 2014). Το εκχύλισμα της μαύρης σόγιας είναι πλούσιο σε πολυφαινόλες. Αποτελείται από κυανιδίνη 3-γλυκοσίδη (cyanidin 3-glucoside, $C_{21}H_{21}ClO_{11}$) (9,2%), κατεχίνες (6,2%), προκυανιδίνες (39,8%) και άλλα. Σε μια *in vivo* μελέτη το εκχύλισμα της μαύρης σόγιας ενίσχυσε την ενεργειακή δαπάνη και κατέστειλε τη φλεγμονή. Συγκεκριμένα, σε ποντίκια C57BL/6 που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά που περιείχε εκχύλισμα μαύρης σόγιας για 14 εβδομάδες, βελτιώθηκε η παχυσαρκία και η δυσανεξία στη γλυκόζη, μέσω της αύξησης της έκφρασης των πρωτεϊνών UCP1 και UCP2 στον καφέ και στον λευκό λιπώδη ιστό αντίστοιχα, και της μείωσης των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτοκινών. Η μαύρη σόγια θα μπορούσε να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην πρόληψη της παχυσαρκίας και του διαβήτη (Kanamoto et al. 2011). Επιπλέον, η γλυκοσίδη *russelioside B* ($C_{40}H_{66}O_{17}$) από το φυτό *Caralluma Quadrangula*, διαδεδομένο στην Αραβική Χερσόνησο, αύξησε την έκφραση της UCP1 στον καφέ λιπώδη ιστό αρουραίων που τρέφονται με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και επίσης αύξησε την έκφραση της ακυλοτρανσφεράσης καρνιτίνης 1 (*carnitine palmitoyl transferase-1*, CPT1), η οποία προάγει τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων, γεγονός που υποδηλώνει την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης (Abdel-Sattar et al. 2018). Το φυτό *Ophiopogon japonicas* (*Mondo grass*), προέρχεται από την Ιαπωνία και είναι ένα πολυετές φυτό που σχηματίζει χλοοτάπητα. Η ονομασία του στα Ιαπωνικά είναι «*ryu-no-hige*» και σημαίνει «τα γένια του δράκου». Ο υδατοδιαλυτός πολυσακχαρίτης MDG-1 που απομονώθηκε από αυτό το φυτό έδρασε αποτελεσματικά στον έλεγχο του σωματικού βάρους σε μια *in vivo* μελέτη, όπου τα παχύσαρκα ποντίκια C57BL/6 (πρόκληση από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά) έλαβαν θεραπεία με τον πολυσακχαρίτη MDG-1 για 16 εβδομάδες. Η θεραπεία προκάλεσε απώλεια βάρους και μείωσε τη μάζα του λιπώδους ιστού στα παχύσαρκα ζώα, αυξάνοντας την κατανάλωση οξυγόνου και την ενεργειακή δαπάνη χωρίς την αναστολή της όρεξης ή την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Επίσης βελτιώθηκε το γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ (μείωση τριγλυκεριδίων και LDL-

χοληστερόλης) των παχύσαρκων ζώων (Wang et al. 2014). Ομοίως, η ρεσβερατρόλη ($C_{14}H_{12}O_3$) από το φυτό *Vitis vinifera*, το κοινό αμπέλι, η σαπωνίνη *Dioscin* ($C_{45}H_{72}O_{16}$) από τα φυτά *Dioscorea nipponica* και *Dioscorea zingiberensis*, τα οποία ονομάστηκαν έτσι από έναν Γάλλο μοναχό - βοτανολόγο σύμφωνα με το όνομα του Διοσκουρίδη, και τα καψινοειδή (*Capsinoids*) από το φυτό *Capsicum annuum* (CH-19 sweet peppers), μια μη πικάντικη ποικιλία κόκκινης πιπεριάς, είχαν την ικανότητα να ελέγχουν την παχυσαρκία σε πειράματα *in vivo*, μέσω της αύξησης της ενεργειακής δαπάνης και της παραγωγής θερμότητας (Andrade et al. 2014), (Liu et al. 2015), (Okamatsu-Ogura et al. 2015).

4.1.3. Αναστολή της στρατολόγησης νέων λιποκυττάρων και της λιπογένεσης

Αδιπογένεση (*adipogenesis*), είναι η διαδικασία του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των πρόδρομων λιποκυττάρων σε ώριμα κύτταρα. Είναι μια διαδικασία-κλειδί για τον καθορισμό του αριθμού των λιποκυττάρων, συμβαίνει κυρίως κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία, και διαμορφώνει την ικανότητα αποθήκευσης λιπιδίων από τον λιπώδη ιστό κατά την ενήλικη ζωή. Γι' αυτό και η ρύθμιση του μεγέθους και του αριθμού των λιποκυττάρων θεωρείται ότι μπορεί να αποτελέσει μια αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Μέσω της αδιπογένεσης τα πρόδρομα κύτταρα, γνωστά και ως προλιποκύτταρα (*preadipocytes*) μετατρέπονται σταδιακά στα ώριμα λιποκύτταρα, τα οποία είναι ικανά να αποθηκεύουν λιπίδια. Αξίζει να σημειωθεί ότι είναι απαραίτητο να ανανεώνεται συνεχώς ο λιπώδης ιστός στον οργανισμό, και υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο, αναγεννάται το 10% περίπου των λιποκυττάρων του σώματός μας. Η αδιπογένεση χαρακτηρίζεται από δύο διακριτές φάσεις: την δέσμευση (*commitment*) των πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων σε μονοδύναμα (*unipotent*) πρόδρομα λιποκύτταρα, και την τελική διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα.



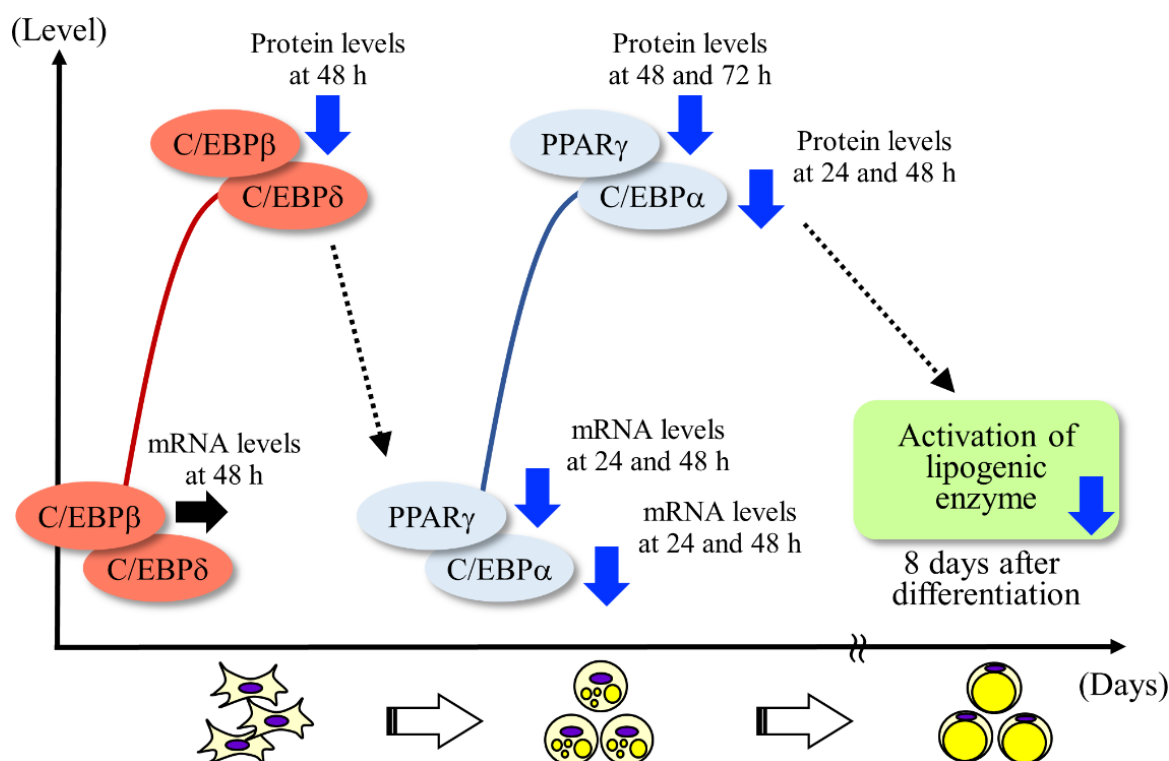
Εικόνα 12: Τα στάδια και η μοριακή ρύθμιση της αδιπογένεσης. (Jakab et al. 2021)

Κατά τη διάρκεια της πρώιμης διαφοροποίησης (**Εικόνα 12**), παρατηρείται μια μορφολογική αλλαγή των προλιποκυττάρων (γίνονται πιο στρογγυλά), ενώ η τελική φάση της διαφοροποίησης χαρακτηρίζεται από σύνθεση και μεταφορά λιπιδίων, σύνθεση και έκκριση εξειδικευμένων πρωτεϊνών, ενεργοποίηση μεταβολικών διεργασιών που σχετίζονται με την ινσουλίνη, και μορφολογία ώριμων λιποκυττάρων γεμάτων με λιπίδια (Jakab et al. 2021).

Όπως φαίνεται στην **Εικόνα 12**, η αδιπογένεση ρυθμίζεται αυστηρά από μια σειρά σηματοδοτικών μονοπατιών και μεταγραφικών παραγόντων. Στα πρώιμα στάδια της διαφοροποίησης, παρατηρείται μια παροδική, υψηλή έκφραση των πρωτεϊνών της οικογένειας C/EBP (*CCAAT/enhancer-binding proteins*), και συγκεκριμένα της C/EBP β και της C/EBP δ (στα δύο μικρά τετράγωνα πλαίσια). Στα ενδιάμεσα στάδια της αδιπογένεσης η C/EBP $\beta\delta$ επάγει την έκφραση των C/EBP α και PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*) οι οποίοι αποτελούν δύο πολύ βασικούς μεταγραφικούς παράγοντες της αδιπογένεσης (στο μεγάλο τετράγωνο πλαίσιο). Οι δύο αυτοί παράγοντες (PPAR γ και C/EBP α) προάγουν από κοινού (συνεργατικά) τη διαφοροποίηση των κυττάρων, και την επαγωγή της έκφρασης πολλών γονιδίων τα οποία είναι απαραίτητα για την λειτουργία των λιποκυττάρων, όπως είναι τα *LPL* (*lipoprotein lipase*), *aP2* (*adipocyte protein 2*), *FAS* (*fatty acid synthase*) και *perilipin* στο τελικό στάδιο της διαφοροποίησης (Rosen et al. 2000).

Όπως θα δούμε αργότερα, μια σειρά πρόσφατων μελετών έχουν αναδείξει τις ανασταλτικές επιδράσεις διαφόρων βιοδραστικών ουσιών που βρίσκονται στα φυτά, στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και τη συσσώρευση λιπιδίων. Οι αντι-παχυσαρκιογόνες δράσεις τους περιλαμβάνουν την αναστολή του κυτταρικού κύκλου, την επαγωγή της απόπτωσης, καθώς και τον περιορισμό της δράσης των σηματοδοτικών μονοπατιών και των μεταγραφικών παραγόντων που ελέγχουν την πρώιμη φάση της αδιπογένεσης.

Οι παράγοντες C/EBP β και C/EBP δ -**μεταγραφικοί παράγοντες-κλειδιά στην αδιπογένεση**- είναι οι πρώτοι μεταγραφικοί παράγοντες που επάγονται αμέσως μετά την έναρξη της αδιπογένεσης και παίζουν σημαντικό ρόλο στην καθοδήγηση της διαφοροποίησης (**Εικόνα 13**). Η είσοδος του C/EBP β στον πυρήνα και η επακόλουθη φωσφορυλίωσή του από την κινάση GSK3 β (*glycogen synthase kinase 3 β*) οδηγεί στην επαγωγή της έκφρασης των παραγόντων PPAR γ and C/EBP α . Για το λόγο αυτό, η αναστολή του παράγοντα C/EBP β , θεωρείται ένας πιθανός στόχος για την πρόληψη ή τη θεραπεία της παχυσαρκίας αφού έτσι μπορεί να μειωθεί η έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων C/EBP α και PPAR γ , και κατά συνέπεια να κατασταλεί η τελική διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Ο μεταγραφικός παράγοντας PPAR γ επάγεται στα ενδιάμεσα στάδια της αδιπογένεσης, και ελέγχει την έκφραση ενός δικτύου γονιδίων τα οποία είναι απαραίτητα για τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων (αλλά και τον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, τη φλεγμονή, καθώς και άλλες φυσιολογικές διεργασίες του οργανισμού).



Εικόνα 13: Η σταδιακή έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων που ελέγχουν την αδιπογένεση (πειραματικό μοντέλο των 3T3-L1 προλιποκυττάρων) (Fujita et al. 2021).

Η ισομορφή PPAR γ 2 εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στον λιπώδη ιστό και είναι απαραίτητη για την αδιπογένεση αλλά και τη διατήρηση της διαφοροποιημένης κατάστασης των ώριμων λιποκυττάρων. Η ενεργοποίηση του PPAR γ αυξάνει τον αριθμό των μικρών και ευαίσθητων στην ινσουλίνη λιποκυττάρων και επάγει την έκφραση της αδιπονεκτίνης, ενισχύοντας έτσι την ευαισθησία στην ινσουλίνη στο ήπαρ και στους μυς (Moseti et al. 2016). Δεδομένου του κρίσιμου ρόλου του στην αδιπογένεση, ο παράγοντας PPAR γ έχει αποτελέσει έναν από τους βασικούς στόχους για την ανάπτυξη φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ενδογενείς προσδέτες των παραγόντων της οικογένειας PPAR περιλαμβάνουν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs), τα εικοσανοειδή και την βιταμίνη B3. Μάλιστα, μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται θειαζολιδινεδιόνες (thiazolidinediones) ή γλιταζόνες (glitazones) και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 δρουν ως αγωνιστές του PPAR γ ενεργοποιώντας την μεταγραφική του ενεργότητα, ενισχύοντας έτσι την πρόσληψη γλυκόζης, μειώνοντας τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, και βελτιώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Μια σειρά μελετών *in vitro*, έχουν επιβεβαιώσει τις ανασταλτικές επιδράσεις των εδωδιμων και φαρμακευτικών φυτών στη διαφοροποίηση και ωρίμανση των πρόδρομων λιποκυττάρων (αδιπογένεση, *adipogenesis*) καθώς και στην σύνθεση λίπους στα κύτταρα αυτά

(λιπογένεση, *lipogenesis*). Για παράδειγμα, εκχυλίσματα από τα μούρα κράνμπερι (*cranberries*) μειώνουν σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων 3T3-L1 (μια σειρά πρόδρομων λιποκυττάρων), και καταστέλλουν τη διαφοροποίησή τους προς ώριμα λιποκύτταρα μειώνοντας την έκφραση σημαντικών γονιδίων για τη διαδικασία αυτή, όπως οι μεταγραφικοί παράγοντες PPAR γ , C/EBP α και SREBP-1 (*sterol regulatory element-binding protein-1*) (Kowalska et al. 2014), (Róžańska and Regulska-Ilow, 2018). Μείωση της έκφρασης των παραγόντων PPAR γ και C/EBP α παρατηρήθηκε επίσης στα κύτταρα αυτά και μετά την επίδραση εκχυλισμάτων από σπόρους του φυτού Λίτσι (*lychee*) (Qi et al. 2015), ενώ πρόσφατα βρέθηκε ότι το φυτό αυτό μπορεί να δράσει ευεγρετικά και στην φλεγμονή που προκαλείται από την παχυσαρκία (Pan et al. 2019). Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται συνοπτικά και άλλες παρόμοιες *in vitro* μελέτες, οι οποίες δείχνουν ότι εκχυλίσματα από αρκετά φυτά όπως για παράδειγμα το γαρύφαλλο, το καλαμπόκι, τα λευκά μούρα και άλλα μπορούν να αναστείλουν τόσο τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων όσο και την συσσώρευση των λιπιδίων (Choi et al. 2016), (Ding et al. 2017), (Hsu et al. 2018), (Khalilpourfarshbafi et al. 2019).

Είναι όμως ιδιαίτερα σημαντικό, ότι η αναστολή της αδιπογένεσης, της λιπογένεσης, καθώς και της συσσώρευσης λίπους από τα φυτικά εκχυλίσματα έχει επιβεβαιωθεί και *in vivo*. Εκχυλίσματα του φλοιού του *Terminalia paniculata*, ενός ψηλού δένδρου που ευδοκιμεί στη Νοτιοδυτική Ινδία, μείωσαν σημαντικά το σωματικό βάρος παχύσαρκων αρουραίων και ανέστειλαν την αδιπογένεση και τη λιπογένεση μειώνοντας την έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων PPAR γ και SREBP-1, όπως επίσης και της συνθετάσης των λιπαρών οξέων FAS (*fatty acid synthase*) αλλά και αρκετών άλλων ενζύμων που συμμετέχουν στην διαδικασία της λιπογένεσης (Moruri et al. 2015). Σε μια άλλη μελέτη η χορήγηση εκχυλίσματος από βατόμουρα (*Rubi Fructus*) περιόρισε το βάρος του σώματος και του λιπώδους ιστού παχύσαρκων (μέσω υψηλής σε λιπαρά διατροφής) ποντικών (Nam et al. 2014), ενώ μείωσε και την έκφραση λιπογονικών γονιδίων όπως το FAS. Τέλος σε παρόμοια ζωικά μοντέλα, εκχυλίσματα του φυτού Σολιντάγκο ή αλλιώς χρυσόβεργα (*Solidago virgaurea*) μείωσαν την πρόσληψη βάρους, χωρίς ωστόσο να επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής (Wang et al. 2017) ενώ ανέστειλαν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη αδιπογένεση όπως τα PPAR γ και C/EBP α , καθώς και γονιδίων που ευνοούν τη λιπογένεση όπως τα FAS και SREBP-1 στον λευκό λιπώδη ιστό και στο συκώτι. Έχει αναφερθεί τέλος ότι τα βατόμουρα, η μωβ μέντα (*purple perilla*), το δέντρο του Αδάμ (*Paulownia fortune flower*) και το λόλιο (*Lolium multiflorum*) μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση της παχυσαρκίας σε ζωικά μοντέλα, περιορίζοντας την εξάπλωση του λευκού λιπώδους ιστού μέσω καταστολής της έκφρασης γονιδίων τα οποία είναι σημαντικά για την διαφοροποίηση των αδιποκυττάρων και τη λιπογένεση,

όπως τα *C/EBPα*, *PPARγ*, *FAS*, *SREBP-1* και άλλα (Jo et al. 2015), (Liu et al. 2017), (Nam et al. 2014), (Thomas et al. 2018), (Ilavenil et al. 2017), (Lee and Imm 2018).

4.1.4. Προώθηση της λιπόλυσης στα λιποκύτταρα

Η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων και η αποδόμηση των λιπαρών οξέων στα λιποκύτταρα συνδέονται στενά με τη διατήρηση της ενεργειακής ισορροπίας του σώματος. Η προαγωγή της λιπόλυσης και της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων και η μείωση της συσσώρευσης των τριγλυκεριδίων συμβάλλουν στη μείωση του μεγέθους των λιποκυττάρων, καταστέλλοντας έτσι την ανάπτυξη του λευκού λιπώδους ιστού. Τα φυτά μπορούν να αναστείλουν την παχυσαρκία ρυθμίζοντας τον μεταβολισμό των λιπιδίων όπως επιβεβαιώθηκε τόσο από *in vitro* όσο και από *in vivo* μελέτες.

Το φυτό *Smilax china* L., είναι ένα είδος αναρριχώμενου φυτού, εγγενές στην Κίνα, την Ιαπωνία και σε άλλες χώρες της Ανατολικής και Νοτιοανατολικής Ασίας. Το υδατοδιαλυτό κλάσμα του αιθανολικού εκχυλίσματος από τα φύλλα του φυτού *Smilax china* L. προώθησε τη λιπόλυση και την απελευθέρωση της γλυκερίνης και μείωσε τη συσσώρευση των λιπιδίων στα λιποκύτταρα 3T3-L1. Αυτά τα αποτελέσματα είναι πιθανόν να οφείλονται στην ενεργοποίηση της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (*Hormone-sensitive lipase*, HSL) μέσω της διέγερση του σηματοδοτικού μονοπατιού: β-αδρενεργικός υποδοχέας-cAMP-πρωτεϊνική κινάση Α (PKA)- ορμονοευαίσθητη λιπάση (HSL) (Kang et al. 2015) (Kong et al., 2022).

Το φυτό *Perilla frutescens* var. *acuta* (*Purple perilla*), εγγενές στην Νοτιοανατολική Ασία, είναι ένα φαρμακευτικό φυτό πλούσιο σε πολυφαινόλες, όπως το ροσμαρινικό οξύ. Μια *in vitro* μελέτη σε πρόδρομα λιποκύτταρα 3T3-L1 έδειξε ότι το φυτό *Purple perilla* μείωσε τη συσσώρευση λιπιδίων στα λιποκύτταρα ρυθμίζοντας την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην διαφοροποίηση και την ωρίμανση των πρόδρομων λιποκυττάρων (αδιπογένεση, *adipogenesis*), καθώς και αυτών που είναι υπεύθυνα για την λιπόλυση. Στην ίδια μελέτη έγιναν *in vivo* πειράματα σε ποντίκια C57BL/6J που τρέφονταν με κανονική διατροφή, με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά εμπλουτισμένη με το φυτό *Purple Perilla*. Η θεραπεία με τη μωβ μέντα απέτρεψε σημαντικά την αύξηση του σωματικού βάρους, βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ, και μείωσε το επιδιδυμικό λίπος. Επιπλέον, αυξήθηκε η έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τη λιπόλυση και τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων στον λιπώδη ιστό και στο ήπαρ, όπως η ειδική για το λιπώδη ιστό λιπάση των τριγλυκεριδίων (*adipose-tissue-specific triglyceride lipase*, ATGL), η ορμονοευαίσθητη λιπάση HSL και η ακυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης 1 (CPT1) (Thomas et al. 2018). Το φυτό *Purple perilla*, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη λειτουργικών τροφίμων ή συμπληρωμάτων διατροφής για τη διαχείριση της παχυσαρκίας στους ανθρώπους. Επιπλέον, η φυτοχημική ένωση *halfordinol* (3,3-dimethylallyl C₁₄H₁₀N₂O₂) από ένα σπάνιο είδος

δέντρου το *Aegle marmelos*, εγγενές στην Νοτιανατολική Ασία και την Ινδία, το οποίο θεωρείται ιερό από τους ινδουιστές, και τα φλαβονοειδή καμπερόλη (*kaempferol*, $C_{15}H_{10}O_6$), και φισετίνη (*fisetin*, $C_{15}H_{10}O_6$) από διάφορα είδη φρούτων και λαχανικών έχουν επίσης την ικανότητα να προάγουν τη λιπόλυση και να μειώνουν τη συσσώρευση των λιπιδίων στα λιποκύτταρα, ενώ πειράματα *in vivo* επιβεβαίωσαν ότι μπορούν να μειώσουν την αύξηση του βάρους σε παχύσαρκα ποντίκια που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (Liou et al. 2018), (Saravanan et al. 2014), (Torres-Villarreal et al. 2019).

4.1.5 Καταστολή της όρεξης

Δύο σημαντικές ορμόνες που σχετίζονται με την ρύθμιση της όρεξης και έχουν αντίκτυπο στην ενεργειακή ισορροπία είναι η λεπτίνη και η γκρελίνη. Αυτές οι ορμόνες ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής, την πείνα, την ενεργειακή ομοιόσταση και προάγουν τον κορεσμό. Η λεπτίνη εμπλέκεται κυρίως στη μακροπρόθεσμη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία ως συνάρτηση των αποθεμάτων ενέργειας, ενώ η γκρελίνη είναι γνωστό ότι είναι μια ορμόνη ταχείας δράσης και φαίνεται να παίζει ρόλο στην έναρξη του γεύματος (Klok et al., 2007).

Η **λεπτίνη** είναι μια πεπτιδική ορμόνη που έχει μέγεθος 16 kDa και περιλαμβάνει 167 αμινοξέα (συμπεριλαμβανομένης μιας εκκριτικής αλληλουχίας σήματος 21 αμινοξέων). Η λεπτίνη δρα μέσω των διαμεμβρανικών υποδοχέων της LEP-R που βρίσκονται κυρίως στον υποθάλαμο (Myers MGJr., 2004). Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων μπορεί να ρυθμίσει την πρόσληψη τροφής, να προάγει τον κορεσμό και την ενεργειακή ομοιόσταση ξεκινώντας διαφορετικούς καταρράκτες σηματοδότησης. Μελέτες έδειξαν ότι η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας λεπτίνης μειώνεται κατά τη διάρκεια της νηστείας ή του ενεργειακού περιορισμού αλλά αυξάνεται κατά την πρόσληψη τροφής ή της υπερβολικής σίτισης (Obradovic et al., 2021). Η λεπτίνη παράγεται κυρίως στα ώριμα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού. Αφού απελευθερωθεί από τον λιπώδη ιστό στην κυκλοφορία του αίματος μπορεί να εισέλθει στο κεντρικό νευρικό σύστημα με τη μεταφορά της μέσω υποδοχέα. Μεταφέρεται μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και προσδένεται στους υποδοχείς της λεπτίνης σε διαφορετικές περιοχές του υποθαλάμου, δίνοντας πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση των αποθεμάτων ενέργειας του σώματος. Η σύνδεση της λεπτίνης με τους υποδοχείς της επηρεάζει τη δραστηριότητα διαφόρων νευρώνων του υποθαλάμου και την έκφραση διαφόρων ορεξιογόνων και ανορεξιογόνων νευροπεπτιδίων. (Di Spiezio et al.2018), (Obradovic et al., 2021).

Συγκεκριμένα η λεπτίνη ενεργοποιεί τους νευρώνες στον τοξοειδή πυρήνα (*ARC nucleus arcuatus*) του υποθαλάμου οι οποίοι εκκρίνουν την ορμόνη α -MSH (α -Melanocyte-stimulating hormone), η οποία είναι προϊόν της προοπιομελανοκορτίνης (*proopiomelanocortin POMC*). Η α -MSH είναι ένας νευροδιαβιβαστής, που δρα μέσω του υποδοχέα MC4-R (*melano-cortin-4 receptor*), και

απελευθερώνει τους νευροδιαβιβαστές TRH (*Thyrotropin- releasing hormone*), CRH (*Corticotropin-releasing hormone*), και οξυτοκίνη (*oxytocin*) από τους νευρώνες του «κέντρου κορεσμού» στον κοιλιακό υποθαλαμικό πυρήνα (VMH *ventromedial hypothalamic nucleus*) και οδηγεί σε καταστολή της όρεξης. Επίσης η λεπτίνη μπορεί να αναστείλλει στον τοξοειδή πυρήνα (ARC *arcuate nucleus*) του υποθαλάμου τη σύνθεση και την απελευθέρωση του νευροπεπτιδίου Y (*Neuropeptide Y NPY*) και της πρωτεΐνης AgRP (*Agouti-related protein*), που έχουν ορεξιογόνο δράση (Rosenbaum and Leibel, 2010).

Κατά κύριο λόγο, η λεπτίνη δρα ως αισθητήρας ενέργειας και προκαλεί μείωση της όρεξης, αλλά σε καταστάσεις παχυσαρκίας, η σηματοδότηση της λεπτίνης είναι μειωμένη με αποτέλεσμα την υπερβολική κατανάλωση τροφής, μια κατάσταση γνωστή ως υπερφαγία. Η υπερκατανάλωση τροφής οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων λεπτίνης στην κυκλοφορία. Η συνεχής έκθεση του υποθαλάμου σε υψηλά επίπεδα λεπτίνης τον καθιστούν λιγότερο ευαίσθητο στη λεπτίνη, λόγω της παρατεταμένης ενεργοποίησης των υποδοχέων, οδηγώντας σε συνεχή αύξηση των επιπέδων λεπτίνης και τελικά σε μια κατάσταση που ονομάζεται αντίσταση στη λεπτίνη. Μελέτες *in vivo* δείχνουν ότι η χρόνια έγχυση λεπτίνης σε μοντέλα αρουραίων οδηγεί σε αντίσταση στη λεπτίνη, ενώ οι άνθρωποι μπορεί να αναπτύξουν αντίσταση στη λεπτίνη λόγω της υπερβολικής σίτισης (Sahu 2002), (Klok et al., 2007). Διάφορες φυτοχημικές ενώσεις θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της παχυσαρκίας στοχεύοντας στους παράγοντες που επηρεάζουν την σύνθεση και την έκκριση της λεπτίνης.

Η ρεσβερατρόλη μείωσε την έκκριση της λεπτίνης στα λιποκύτταρα αρουραίου (Szkudelska et al., 2009), ενώ η από του στόματος χορηγούμενη ρεσβερατρόλη μείωσε σημαντικά τη συγκέντρωση της λεπτίνης στο αίμα σε ποντικούς και αρουραίους που εμφάνιζαν υπερλεπτιναιμία (Ardid-Ruiz et al., 2018). Στον άνθρωπο, η χορήγηση 2800 mg/ημέρα υδροξυκυτρικού οξέος (HCA), το οποίο εξάγεται από τη φλούδα του ινδικού φρούτου *Garcinia cambogia*, οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της λεπτίνης του ορού, της πρόσληψης τροφής, καθώς και του σωματικού βάρους (Preuss et al., 2004). Παρόμοια, οι ανθοκυανίνες κυανιδιν-3-ρουτινوسίδη (*cyanidin-3-rutinoside*), κυανιδιν-3-γλυκοσίδη (*cyanidin-3-glucoside*), και πελαργονιδίνη-3-γλυκοσίδη (*pelargonidin-3-glucoside*) από το φυτό *Morus australis Poir* (γνωστό και ως κινέζικη ή κορεάτικη μουριά) περιόρισαν σημαντικά τα επίπεδα έκκρισης της λεπτίνης, καθώς επίσης και το μέγεθος των λιποκυττάρων, την συσσώρευση των λιπιδίων και την πρόσληψη βάρους σε ποντίκια τα οποία είχαν τραφεί με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (Wu et al., 2013a). Η κατεχίνη (*catechin*) είναι μια ακόμη ουσία που έχει ανασταλτική επίδραση στην υπερβολική έκκριση της λεπτίνης. Σε κλινικές δοκιμές βρέθηκε ότι η χορήγηση κατεχίνης από 270 έως 1200 mg/ημέρα μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό και το σωματικό βάρος (Rains et al., 2011). Τέλος, η αντιοξειδωτική πολυφαινόλη επιγαλλοκατεχίνη-3 (*epigallocatechin-3-gallate*, EGCG) και η καψαΐκίνη (*capsaicin*)

που περιέχεται στην κόκκινη πιπεριά, είναι επίσης γνωστό ότι έχουν κατασταλτικά αποτελέσματα στην όρεξη, αυξάνοντας την αίσθηση της πληρότητας και μειώνοντας την επιθυμία για φαγητό, επηρεάζοντας τα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό (Janssens et al., 2014, Fernandes et al., 2018).

Εκτός από τις παραπάνω βιοδραστικές ενώσεις, μελέτες *in vivo* έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός κάποιων φυτικών εκχυλισμάτων, όπως για παράδειγμα τα εκχυλίσματα από τα άνθη του δένδρου *Prunus mume* (γνωστό ως ιαπωνικό βερίκοκο) και τις ρίζες του βοτάνου *Lithospermum erythrorhizon* που αφθονεί στην Άπω Ανατολή, μπορούν να συμβάλλουν στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης και της πρόσληψης ενέργειας, ενισχύοντας τη σηματοδότηση της ινσουλίνης αλλά και της λεπτίνης που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο (Ko et al., 2013). Παρόμοια, οι Wu και συν. (2013b) ανέφεραν ότι ο συνδυασμός των χυμών βατόμουρου και μουριάς μείωσε σημαντικά την έκκριση της λεπτίνης και τα επίπεδά της στον ορό σε ποντίκια τα οποία είχαν γίνει παχύσαρκα με διατροφή υψηλών λιπαρών.

Η **γκρελίνη** είναι ένα πεπτίδιο 28 αμινοξέων, το οποίο συντίθεται στο στομάχι, αλλά έχει εντοπιστεί και σε άλλους ιστούς όπως το πάγκρεας, το έντερο, ο φλοιός των επινεφριδίων και οι ωοθήκες (Klok et al., 2007). Συνδέεται και ενεργοποιεί τον υποδοχέα GHS-R (*growth hormone secretagogue receptor*), διεγείροντας έτσι την πρόσληψη τροφής, την εναπόθεση λίπους και την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης (Pradhan et al. 2013), (Singh, 2014). Η έκκριση της γκρελίνης από το στομάχι εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη διατροφική κατάσταση. Τα επίπεδα της γκρελίνης παρουσιάζουν προγευματικές αυξήσεις και μεταγευματικές μειώσεις. Ο υποθάλαμος ελέγχει και τροποποιεί την ενεργειακή κατάσταση του σώματος ανιχνεύοντας τα επίπεδα της γκρελίνης (Singh, 2014). Οι επιδράσεις της γκρελίνης στην ενεργειακή ομοιόσταση είναι αντίθετες από αυτές της λεπτίνης. Η λεπτίνη προκαλεί απώλεια βάρους με την καταστολή της πρόσληψης τροφής, ενώ η γκρελίνη λειτουργεί ως διεγερτικό σήμα της όρεξης. Η γκρελίνη διεγείρει τη δραστηριότητα των νευρώνων που εκφράζουν τους ορεξιογόνους παράγοντες NPY, AgRP και ορεξίνη. Από την άλλη πλευρά, η γκρελίνη έχει ανασταλτική επίδραση στους νευρώνες που παράγουν τους ανορεξιογόνους παράγοντες POMC και CRH (Klok et al., 2007), (Nakazato et al. 2001). Η μείωση της έκκρισης της γκρελίνης είναι επομένως μια καλή στρατηγική για την καταπολέμηση της αύξησης του βάρους και της παχυσαρκίας. Έχει διαπιστωθεί, ότι διάφορα φυτικά προϊόντα αναστέλλουν την ακανόνιστη (απορυθμισμένη) έκκριση γκρελίνης. Οι Celestino και συν. (2017) έδειξαν ότι ένας συνδυασμός εκχυλισμάτων βοτάνων της Νότιας Αμερικής μείωσε την πρόσληψη τροφής μέσω της ρύθμισης των γαστρεντερικών ορμονών σε παχύσαρκες και υπέρβαρες γυναίκες. Οι ερευνητές αυτοί, έδειξαν ότι αυτά τα εκχυλίσματα περιόρισαν τα επίπεδα της ακετυλιωμένης γκρελίνης, της ενεργής ισομορφής της γκρελίνης (η ακετυλίωση συμβαίνει στο αμινοξύ σερίνη που βρίσκεται στη θέση 3 του πεπτιδίου) μετά τα γεύματα,

επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματικότητα αυτών των εκχυλίσμάτων στην καταστολή της όρεξης. Επιπρόσθετα, οι Sengupta και συν. (2012) ανέφεραν ότι τα εκχυλίσματα *Dolichos biflorus* και *Piper betle* (φυτικό σκεύασμα LI10903F) μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα της γκρελίνης στον ορό σε 50 ανθρώπους μετά από οκτώ εβδομάδες λήψης αυτών των συμπληρωμάτων. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε 12 εθελοντές, βρέθηκε επίσης ότι τα εκχυλίσματα του φυτού *Phaseolus vulgaris* μπορούν ελέγχουν την όρεξη όταν χορηγούνται ως συμπληρώματα με ανάμεικτα γεύματα. Τρεις ώρες μετά την κατανάλωση του γεύματος, τα εκχυλίσματα του φυτού *P. vulgaris* κατέστειλαν την έκκριση γκρελίνης και προκάλεσαν αίσθημα κορεσμού, προκαλώντας χαμηλότερη επιθυμία για φαγητό (Spadafranca et al., 2013). Μια ένωση γνωστή ως P57, που απομονώθηκε από ένα νοτιοαφρικανικό παχύφυτο της οικογένειας *Hoodia* έχει αποδειχθεί ότι δρα ως εξέχων κατασταλτικό της όρεξης σε προκλινικές δοκιμές (Gooda Sahib et al., 2012). Τέλος, εκχυλίσματα και φυτικά συμπληρώματα από τα φυτά *Citrus aurantium* και *Ephedra sinica*, παρουσιάζουν επίσης ιδιότητες καταστολής της όρεξης (Rezaie et al., 2015). Από τις μελέτες αυτές γίνεται φανερό, ότι τα φυτικά προϊόντα μπορούν να αποτελέσουν ρυθμιστικούς παράγοντες της όρεξης και να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

4.2 Πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες για την αντιπαχυσαρκιογόνο δράση των φαρμακευτικών φυτών

Η αντιπαχυσαρκιογόνος δράση πολλών εδώδιμων και φαρμακευτικών φυτών έχει αξιολογηθεί από πειραματικές μελέτες σε πειράματα *in vitro* και σε ζωικά μοντέλα. Στον **Πίνακα 2** αναφέρονται συνοπτικά τα πειραματικά μοντέλα (*in vitro* ή *in vivo*), στα οποία διερευνήθηκε η δράση των φυτών και των βιοδραστικών τους ουσιών καθώς και τα αποτελέσματα αυτών των μελετών.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα βρώσιμα και φαρμακευτικά φυτά έχουν θετική επίδραση στην απώλεια βάρους. Η βρώμη (*Avena sativa* L.) είναι πλούσια σε διαιτητικές ίνες, όπως η κυτταρίνη και η αραβινοξυλάνη (ημικυτταρίνη), καθώς και σε υδατοδιαλυτές ίνες όπως η β-γλυκάνη. Επίσης περιέχει σχετικά υψηλά ποσοστά πρωτεϊνών και ακόρεστων λιπαρών (O'Neil et al. 2015). Μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση βρώμης βελτιώνει τον έλεγχο της όρεξης, αυξάνει το αίσθημα κορεσμού και μειώνει την χοληστερόλη. Αυτές οι ιδιότητες αποδίδονται στην υψηλή περιεκτικότητα της βρώμης σε β-γλυκάνες. Επίσης περιέχει αντιοξειδωτικά συστατικά όπως βιταμίνη E (τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες), φαινολικές ενώσεις, στερόλες και φλαβονοειδή (El Khoury et al. 2012), (Rebello et al. 2014). Μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν παιδιά ηλικίας 2–18 ετών (n = 14.690) έδειξε ότι τα παιδιά που κατανάλωναν βρώμη είχαν χαμηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν παχυσαρκία και κεντρική παχυσαρκία. Επίσης η κατανάλωση βρώμης συνδέθηκε με

καλύτερη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών (O'Neil et al. 2015). Μια άλλη μελέτη, σε γυναίκες μέσης ηλικίας, έδειξε ότι η κατανάλωση δημητριακών πρωινού με βάση τη βρώμη συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο παχυσαρκίας (Quatela et al. 2017). Επομένως, η κατανάλωση ορισμένων δημητριακών στην καθημερινή διατροφή, ειδικά της βρώμης, μπορεί να βοηθήσει στη διατήρηση ενός υγιούς βάρους.

Το λυκοπένιο είναι μια φυτοχημική ένωση που βρίσκεται στα κόκκινα φρούτα και λαχανικά και κυρίως στις τομάτες και είναι γνωστό ότι προστατεύει από τις μεταβολικές ασθένειες. Σε μια μελέτη, νεαρές γυναίκες ($n = 35$, $19,6 \pm 1,3$ έτη) έτρωγαν καθημερινά μια ωμή ώριμη τομάτα (~90 g) πριν από το μεσημεριανό γεύμα για 4 εβδομάδες. Στο τέλος των 4 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν αλλαγές στις ανθρωπομετρικές και βιοχημικές παραμέτρους. Συγκεκριμένα μειώθηκε σημαντικά το σωματικό βάρος ($-1,09 \pm 0,12$ kg κατά μέσο όρο), το ποσοστό του σωματικού λίπους ($-1,54 \pm 0,52\%$), η γλυκόζη αίματος νηστείας ($-5,29 \pm 0,80$ mg/dl), τα τριγλυκερίδια ($-8,31 \pm 1,34$ mg/dl), η χοληστερόλη ($-10,17 \pm 1,21$ mg/dl) και το ουρικό οξύ ($-0,16 \pm 0,04$ mg/dl) των συμμετεχόντων (Vinha et al. 2014). Σε μια άλλη μελέτη συμμετείχαν νεαρές γυναίκες (20-30 ετών) με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 20$. Τα άτομα λάμβαναν 280 ml χυμού ντομάτας (που περιείχε 32,5 mg λυκοπένιο) καθημερινά για 2 μήνες, ενώ δεν έγινε καμία αλλαγή στην διατροφή τους και στο πρόγραμμα άσκησης που ακολουθούσαν. Η καθημερινή λήψη χυμού τομάτας μείωσε σημαντικά το σωματικό βάρος, το σωματικό λίπος, την περίμετρο μέσης, το $\Delta\text{ΜΣ}$, τα επίπεδα της χοληστερόλης στον ορό καθώς και επίπεδα των φλεγμονωδών αδιποκινών (Yu-Fen Li et al. 2015). Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι το συμπλήρωμα καυαϊκίνης ή καψινοειδών αύξησε την κατανάλωση ενέργειας και μείωσε το αναπνευστικό πηλίκο, υποδηλώνοντας αύξηση στην οξείδωση του λίπους (Zsiborás et al. 2018).

Σε μια διπλά τυφλή, παράλληλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 56 άτομα ηλικίας ≥ 40 ετών, με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 28$ kg/m² χορηγήθηκε το σκεύασμα (F&V) (Juice Plus+® Orchard, Garden and Berry Blends) ($n = 28$) ή εικονικό φάρμακο ($n = 28$) για 8 εβδομάδες. Οι κάψουλες του διατροφικού συμπληρώματος F&V περιείχαν μια ποικιλία από τα εξής φρούτα και λαχανικά (συμπυκνωμένη σκόνη από τον χυμό τους): ασερόλα (*acerola*: τροπικός, πολυετής αειθαλής θάμνος που ο καρπός του μοιάζει με το κεράσι), κεράσι, μήλο, βατόμουρο, μαύρη σταφίδα, μύρτιλο, παντζάρι, μπρόκολο, λάχανο, καρότο, σταφύλι *concord*, *cranberry*, *elderberry*, κατσαρό λάχανο, πορτοκάλι, ροδάκινο, παπάγια, μαϊντανό, ανανά, βατόμουρο, κόκκινη σταφίδα, σπανάκι και τομάτα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αυξήθηκε η συνολική άλιπη μάζα, ενώ μειώθηκε η ολική χοληστερόλη, η LDL-χοληστερόλη και ο παράγοντας TNFα (παράγοντας που σχετίζεται με τη φλεγμονή) στο πλάσμα. (Williams et al. 2017)

Σε μια άλλη διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλη δοκιμή, χορηγήθηκαν σε 17 παχύσαρκους εθελοντές 900 mg του πολυφαινολικού φαρμάκου Fiit-ns (μείγμα από πλούσια σε πολυφαινόλες

εκχυλίσματα από γκρέιπφρουτ, σταφύλι, πράσινο τσάι, γκουαρανά (*guarana*,) και μαύρο καρότο) καθημερινά για 12 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε ότι βελτιώθηκε σημαντικά το σωματικό βάρος και οι μεταβολικές παράμετροι των συμμετεχόντων (Cases et al. 2015).

Το τσάι *Yerba Mate*, ένα έγχυμα φτιαγμένο από τα φύλλα του δέντρου *Ilex paraguariensis*, είναι ένα δημοφιλές ρόφημα στη Νότια Αμερική. Οι ιθαγενείς το χρησιμοποιούσαν για αιώνες ως τσάι ή για φαρμακευτικούς σκοπούς. Το *Yerba Mate* έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την χοληστερίνη, διεγείρει το κεντρικό νευρικό σύστημα, έχει διουρητική δράση και λειτουργεί προστατευτικά για το καρδιαγγειακό σύστημα και το ήπαρ. Επίσης έχει προταθεί για τη διαχείριση της παχυσαρκίας. Σε μια μελέτη, στην οποία χορηγήθηκαν κάψουλες *Yerba Maté* (*Ilex paraguariensis*) σε 30 παχύσαρκα άτομα για 12 εβδομάδες, παρατηρήθηκε μείωση της μάζας του λίπους του σώματος, του ποσοστού του σωματικού λίπους και της αναλογίας μέσης-ισχίου (Kim et al. 2015). Σε μια άλλη μελέτη, η οποία ήταν μια διαχρονική, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διατροφική παρέμβαση διάρκειας 7 εβδομάδων, συμμετείχαν 22 παχύσαρκα άτομα (ΔΜΣ 31,0 kg/m²) ηλικίας 50-80 ετών. Οι συμμετέχοντες λάμβαναν καθημερινά 3 κάψουλες Glucevina®, είτε κάψουλες εικονικού φαρμάκου για 3 εβδομάδες με διάλειμμα μιας εβδομάδας μεταξύ των θεραπειών. Η καθημία κάψουλα Glucevina® περιείχε 333 mg από το εκχύλισμα των σπόρων του φυτού *Fraxinus excelsior* L. (φυλλοβόλο δέντρο εγγενές στην ηπειρωτική Ευρώπη). Επιπλέον, οι συμμετέχοντες ακολούθησαν μια ισορροπημένη δίαιτα περιορισμένης ενέργειας (-15% ενέργεια). Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές γλυκόζης αίματος 2 ώρες μετά την δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη, σε σύγκριση με την τιμή πριν την χορήγηση του συμπληρώματος. Επίσης η χορήγηση του σκευάσματος Glucevina® αύξησε σημαντικά την αναλογία αδιπνονεκτίνης/λεπτίνης και μείωσε τη λιπώδη μάζα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. (Zulet et al. 2014).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Πειραματικές μελέτες που δείχνουν τη δράση ορισμένων εδώδιμων και φαρμακευτικών φυτών κατά της παχυσαρκίας

Φυτά	Βιοδραστικές Ουσίες	Τύπος Μελέτης	Μοντέλα και Τρόποι Επαγωγής της Παχυσαρκίας	Κύρια Αποτελέσματα και Μηχανισμοί	Αναφορές
<i>Oxycoccus quadripetalus</i> (Κράνμπερι)	Πολυφαινόλες	<i>In vitro</i>	Κυτταρική σειρά 3T3-L1	- Καταστολή της αδιπογένεσης (<i>adipogenesis</i>) και της λιπογένεσης - Μείωση της έκφρασης παραγόντων μεταγραφής που σχετίζονται με την αδιπογένεση, όπως PPAR-γ, C/EBP-α και SREBP-1	Kowalska et al. (2014)
<i>Morus alba</i> (Λευκή Μουριά)	Πολυσακχαρίτης JS-MP-1	<i>In vitro</i>	Κυτταρική σειρά 3T3-L1	- Αναστολή του πολλαπλασιασμού των 3T3-L1 κυττάρων - Απόπτωση των κυττάρων 3T3-L	Choi et al. (2016)

<i>Vaccinium vitis-idaea</i> (Κόκκινο Μύρτιλο)	Φλαβονόλες, Φαινολικά οξέα Ανθοκυανίνες, Προανθοκυανιδίνες	<i>In vitro</i>	Κυτταρική σειρά 3T3-L1 (ινοβλάστες) Κυτταρική σειρά RAW-264.7 (μακροφάγα)	- Μείωση της παραγωγής ενδοκυτταρικών ROS - Αύξηση των ενζύμων SOD, καταλάσης, υπεροξειδάσης γλουταθειόνης και καταστολή της οξειδάσης NADPH 4 - Μείωση της έκφρασης: IL-6, TNF-α, IL-1β, και iNOS	Kowalska et al. (2019)
<i>Litchi chinensis</i> Λίτσι (Φρούτο)	Φλαβονοειδή	<i>In vitro</i>	Κυτταρική σειρά 3T3-L1	- Αναστολή της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων - Μείωση των παραγόντων PPAR-γ, C/EBP-α, -β, -δ και KLF9	Qi et al. (2015)
<i>Crataegus pubescens</i> Tejocote (Φρούτο, Μεξικό)	Γαλλικό οξύ	<i>In vivo</i>	Αρσενικοί αρουραίοι Wistar	- Αύξηση της απέκκρισης τριακυλογλυκερόλης στα κόπρανα - Μείωση της συσσώρευσης λίπους	Perez-Ramirez et al. (2017)
<i>Vitis vinifera</i> (Σταφύλια)	Ρεσβερατρόλη	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια κανονική διαίτα για 8 εβδομάδες	- Μείωση της συσσώρευσης λίπους - Αύξηση της θερμογένεσης - Αύξηση της έκφρασης των UCP1	Andrade et al. (2014)
<i>Hylocereus polyrhizus</i> (Dragon fruit)	β-κυανίνες	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6J, τρέφονταν με διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση της αύξησης του σωματικού βάρους - Τροποποίηση της μικροχλωρίδας του εντέρου	Song et al. (2016)
<i>Rubus idaeus</i> (Σμέουρα)	Πολυφαινόλες	<i>In vivo</i>	Φυσιολογικά ποντίκια, καθώς και ποντίκια από τα οποία απουσιάζει το γονίδιο AMPKα1 (AMPKα1 ^{-/-}) τα οποία τρέφονταν με διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση της συσσώρευσης λίπους στις έκτοπες αποθήκες - Βελτίωση των φλεγμονωδών αποκρίσεων	Zhao et al. (2018)
<i>Rubus coreanus</i> (Κορεάτικο βατόμουρο)	Ελλαγικό οξύ	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6 που τρέφονταν με διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση του βάρους του σώματος και του λιπώδους ιστού - Μείωση της έκφρασης των FAS, SREBP-1c, LXR, ACC και LPL	Nam et al. (2014)
<i>Diospyros kaki</i> (Λωτός) και <i>Citrus unshiu</i> (Μανταρίνι satsum)	Πολυφαινόλες	<i>In vitro</i> και <i>In vivo</i>	Παγκρεατική λιπάση χοίρου Αρσενικά ποντίκια ICR ηλικίας 4 εβδομάδων που τρέφονταν με διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Αναστολή της δραστηριότητας της λιπάσης - Μείωση των επιπέδων TC, TG ορού και του βάρους του σπλαχνικού λίπους	Kim et al. (2016)
<i>Borago officinalis</i> (Βόραγο το φαρμακευτικό)	Φαινόλες	<i>In vitro</i>	α-αμυλάση	Καταστολή της δραστηριότητας της α-αμυλάσης	Marrelli et al. (2014)
<i>Brassica oleracea</i> (Κόκκινο λάχανο)	Ανθοκυανίνες	<i>In vitro</i>	α-γλυκοσιδάση, α-αμυλάση, λιπάση	Καταστολή της δραστηριότητας της α-γλυκοσιδάσης, α-αμυλάσης	Podszedek, Majewska, and Kucharska (2017)

<i>Nasturtium officinale</i> (Νεροκάρδαμο)	Πολυφαινόλες	<i>In vitro</i>	α-γλυκοσιδάση, α-αμυλάση, λιπάση	Αναστολή της δραστηριότητας της α-γλυκοσιδάσης	Spinola, Pinto, and Castilho (2017)
Σταυρανθή λαχανικά (κουνουπίδι, λάχανο μπρόκολο κ.α.)	Σουλφοραφάνη (Sulforaphanes)	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6J που τρέφονταν με διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σε σακχαρόζη	Καταστολή της όρεξης	Shawky and Segar (2018)
<i>Lactuca sativa</i> (Κόκκινο μαρούλι)	Χλωρογενικό οξύ <i>Esculin</i>	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6J 4 εβδομάδων	- Μείωση της αύξησης του σωματικού βάρους - Μείωση της συσσώρευσης λίπους - Αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας - Ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου	Han et al. (2018)
<i>Ipomoea batatas</i> (Μωβ γλυκοπατάτα)	Ανθοκυανίνες	<i>In vivo</i>	Ποντίκια C57BL/6J που τρέφονταν με διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση της παχυσαρκίας που επάγεται από διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά - Μείωση του σωματικού βάρους και της συσσώρευσης λίπους - Ρύθμιση της ενεργειακής δαπάνης	Ju et al. (2017)
<i>Triticum aestivum</i> (Σιτάρι)	Αλκυλρεσορκινόλες	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6J ηλικίας 3 εβδομάδων που τρέφονταν με διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση της παχυσαρκίας που προκαλείται από τη διατροφή - Αναστολή της απορρόφησης της εντερικής χοληστερόλης - Αύξηση της απέκκρισης χοληστερόλης στα κόπρανα	Oishi et al. (2015)
<i>Glycine max</i> (Σόγια) (Περίβλημα σπόρων μαύρης σόγιας)	Ανθοκυανίνες	<i>In vivo</i>	Αρσενικοί αρουραίοι Sprague-Dawley	- Καταστολή της όρεξης - Μείωση της πρόσληψης τροφής και του σωματικού βάρους - Μείωση της έκφρασης του NPY και της πρωτεϊνικής κινάσης A	Badshah et al. (2013)
<i>Glycine max</i> (Σόγια) (Περίβλημα σπόρων μαύρης σόγιας)	<i>Cyanidin 3-glucoside</i> Προκυανιδίνες	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6, 4 εβδομάδων που τρέφονταν με διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Αύξηση της UCP1 στον BAT - Αύξηση της UCP2 στον WAT - Μείωση των φλεγμονωδών κυτοκινών	Kanamoto et al. (2011)
<i>Glycine max</i> (Σόγια) Κατακάθι από γάλα σόγιας (οκάρα)	Φυτικές ίνες	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια Jcl:ICR, 4 εβδομάδων που τρέφονταν με διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση των τριγλυκεριδίων στο αίμα - Μείωση της πέψης και της απορρόφησης των λιπιδίων - Καταστολή της δραστηριότητας της λιπάσης	Nishibori, Kishibuchi, and Morita (2018)
<i>Amomum melegueta</i> (Σπόροι πιπεριού Alligator)	6-Paradol (Φαινολική ένωση)	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6J, ηλικίας 5 εβδομάδων που τρέφονταν με διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Ενίσχυση της θερμογένεσης και της ενεργειακής δαπάνης στον BAT - Αύξηση της έκφρασης της UCP1	Haratake et al. (2014)

<i>Capsicum annuum</i> (CH-19 sweet peppers: Μη πικάντικη κόκκινη πιπεριά)	Καψινοειδή	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια UCP1-KO, 9 εβδομάδων που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Ποντίκια C57BL/6J	- Καταστολή της αύξησης του σωματικού βάρους - Μείωση της παχυσαρκίας και της συσσώρευσης λίπους στο ήπαρ - Στόχευση της πρωτεΐνης UCP1 στον BAT	Okamatsu-Ogura et al. (2015)
<i>Syzygium aromaticum</i> (Γαρύφαλλο μπαχαρικό)	Ευγενόλη β-καρνοφυλλένιο	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6J, 5 εβδομάδων που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση της συσσώρευσης λίπους - Μείωση του σώματος βάρους και του κοιλιακού λιπώδους ιστού - Ρύθμιση των επιπέδων TG και LDL-C	Ding et al. (2017)
<i>Zingiber officinale</i> (Τζίντζερ)	6-τζιντζερόλη	<i>In vivo</i>	Αρουραίοι Sprague-Dawley που τρέφονταν κατά 45% με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Βελτίωση της παχυσαρκίας και της φλεγμονής - Ενεργοποίηση AMPK σε WAT	Kim et al. (2018)
<i>Ocimum sanctum</i> (Ιερός βασιλικός ή φυτό τουλί)	Επιγαλλοκατεχίνη γαλλικού εστέρα Ελλαγικό οξύ Ρουτίνη	<i>In vivo</i>	Αρσενικοί αρουραίοι Wistar	- Αύξηση της απέκκρισης τριακυλογλυκερόλης στα κόπρανα - Μείωση της συσσώρευσης λίπους στον λιπώδη ιστό,	Perez-Ramirez et al. (2017)
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Κανέλα)	Κινναμαλδεΐδη	<i>In vitro</i>	Κυτταρική σειρά MGN3-1 (από παγκρεατικό όγκο ποντικού (ghrelinoma))	Μείωση της έκκρισης της γκρελίνης	Camacho et al. (2015)
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> (Κανέλα)	Κινναμαλδεΐδη	<i>In vivo</i>	Ποντίκια C57BL/6J που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά,	- Μείωση της αύξησης του σωματικού βάρους - Αναστολή της συνεχούς πρόσληψης τροφής - Μείωση της έκκρισης της γκρελίνης - Καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης	Camacho et al. (2015)
<i>Hibiscus sabdariffa</i> (Roselle)	<i>Hibiscus acid</i> Υδροξυκιτρικό οξύ	<i>In vitro</i>	α-αμυλάση, παγκρεατική λιπάση χοίρου	Αναστολή της δραστηριότητας της παγκρεατικής λιπάσης και της α-αμυλάσης	Buchholz and Melzig (2016) Carvajal-Zarrabal et al. (2009)
<i>Paulownia fortunei</i> (Παυλώνια Fortunei ή δέντρο του Δράκου)	Φλαβονοειδή	<i>In vitro</i>	Ανθρώπινα ηπατοκύτταρα HepG2	- Αύξηση της φωσφορυλίωσης της AMPK - Μείωση της εναπόθεσης λίπους	Liu et al. (2017)
<i>Paulownia fortunei</i> (Παυλώνια Fortunei ή δέντρο του Δράκου)	Φλαβονοειδή	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια ICR που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση της αύξησης του σωματικού βάρους - Μείωση της συσσώρευσης λίπους	Liu et al. (2017)

<i>Solidago virgaurea</i> (Χρυσόβεργα)	Καεμπφερόλη-3-O-ρουτινοσίδη (<i>Keampferol-3-O-rutinoside</i>), Χλωρογενικό οξύ, Πρωτοκατεχοϊκό οξύ	<i>In vitro</i>	Κύτταρα 3T3-L1	Αναστολή της αδιπογένεσης	Wang et al. (2017)
<i>Solidago virgaurea</i> (Χρυσόβεργα)	Καεμπφερόλη-3-O-ρουτινοσίδη (<i>Keampferol-3-O-rutinoside</i>), Χλωρογενικό οξύ, Πρωτοκατεχοϊκό οξύ	<i>In vivo</i>	Παχύσαρκα αρσενικά παχύσαρκα ποντίκια C57BL/6 N, 5 εβδομάδων (Πρόκληση παχυσαρκίας από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά)	- Μείωση της αύξησης του σωματικού βάρους, του βάρους του ήπατος και του μεγέθους του λιπώδους ιστού - Αναστολή γονιδίων που σχετίζονται με τη λιπογένεση: Πρωτεΐνη FABP4 (PPAR-γ, C/EBP-α, FAS, , SREBP-1c και που δεσμεύουν λιπαρά οξέα στον WAT και το ήπαρ	Wang et al. (2017)
<i>Atractylodes lancea</i> (<i>Sojutsu</i>)	<i>Ατρακτυλοδίνη</i> (<i>Atractylodin</i>)	<i>In vivo</i>	Ανθρώπινη παγκρεατική λιπάση	Καταστολή της δραστηριότητας της παγκρεατικής λιπάσης	Jiao et al. (2014)
<i>Capparis sicula</i> (Κάππαρη)	Ρουτίνη	<i>In vitro</i>	Παγκρεατική λιπάση	Καταστολή της δραστηριότητας της παγκρεατικής λιπάσης	Marrelli et al. (2014)
<i>Lagenaria siceraria</i> (<i>Calabash</i> : είδος κολοκυθιάς)	Λιπαρά οξέα	<i>In vitro</i>	Παγκρεατική λιπάση χοίρου	Καταστολή της δραστηριότητας της παγκρεατικής λιπάσης	Maqsood et al. (2017)
<i>Curcuma longa</i> (Κουρκουμάς)	Κουρκουμίνη	<i>In vitro</i>	3T3-L1 κύτταρα και λευκά λιποκύτταρα	- Μεταβολή σε φαινότυπο που μοιάζει με καφέ λίπος στα λιποκύτταρα του WAT - Αύξηση της UCP1	Lone et al. (2016)
<i>Smilax china</i> (<i>Ba Qia</i>)	Πολυφαινόλες	<i>In vitro</i>	3T3-L1 κύτταρα	- Αύξηση λιπόλυσης - Ενεργοποίηση της ορμονοευαίσθητης λιπάσης, μέσω της οδού: β-αδρενεργικού υποδοχέα-cAMP-PKA	Kang et al. (2015)
<i>Aloe barbadensis</i> (Αλόη, τζελ)	Γαλλικό οξύ Κερκετίνη	<i>In vivo</i>	Αρσενικοί αρουραίοι Wistar ηλικίας 4 εβδομάδων	- Μείωση της συσσώρευσης λίπους - Ενεργοποίηση λιπόλυσης - Βελτίωση του οξειδωτικού στρες	Walid et al. (2018)
<i>Caralluma quadrangular</i> (<i>Sifangshuiniuji-ao</i>)	<i>Russelioside B</i>	<i>In vivo</i>	Αρσενικοί αρουραίοι Wistar	- Μείωση της αύξησης του σωματικού βάρους - Αύξηση της ενεργειακής δαπάνης - Ενίσχυση της έκφρασης των UCP1 και CPT-1 στον BAT	Abdel-Sattar et al. (2018)
<i>Cosmos caudatus</i> (<i>Ulam Raja</i>)	Πολυφαινόλες	<i>In vivo</i>	Αρσενικοί αρουραίοι Sprague dawley, 5- 6 εβδομάδων που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση της αύξησης του σωματικού βάρους - Αύξηση της απέκκρισης του λίπους στα κόπρανα	Rahman et al. (2017)

<i>Cudrania tricuspidata</i> (είδος μούρων)	6,8- <i>Diprenylgenistein</i> (παράγωγο γενιστεΐνης)	In vivo	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6J που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση του σωματικού βάρους και της συσσώρευσης του λίπους - Ρύθμιση των παραγόντων PPAR-γ και C/EBPα - Ρύθμιση των ορμονών λεπτίνης και αδιπονεκτίνης	Jo et al. (2015)
<i>Murraya koenigii</i> Κάρυ φύλλα	<i>Mahanimbine</i>	In vivo	Ελβετικά ποντίκια αλμπίνο ηλικίας 7-8 εβδομάδων και των δύο φύλων που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση της αύξησης του σωματικού βάρους - Μείωση της απορρόφησης του διατροφικού λίπους - Αύξηση της απέκκρισης λίπους	Jagtap et al. (2017)
<i>Cyclocarya paliurus</i> Sweet tea tree	Πολυσακχαρίτες	In vivo	Αρσενικοί αρουραίοι SHR.Cg-Leprcp/NDmc	- Μείωση της όρεξης - Ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης ινσουλίνης - Αύξηση POMC και μείωση NPY στον υποθάλαμο	Xu et al. (2017)
<i>Garcinia indica</i> (Φλούδα φρούτων Kokum)	Garcinol	In vivo	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6, 5 εβδομάδων που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Τροποποίηση της μικροχλωρίδας του εντέρου - Βελτίωση της δυσβίωσης του εντέρου	Lee et al. (2019)
<i>Schisandra chinensis</i> (Μούρα magnolia)	Φαινόλες	In vivo	Ποντίκια C57BL/6J που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Αύξηση του βάρους του BAT και της ενεργειακής δαπάνης - Μείωση του βάρους του WAT και του μεγέθους των λιποκυττάρων	Park et al. (2017)
<i>Ophiopogon japonicas</i> (Mondo grass)	Πολυσακχαρίτης MDG-1	In vivo	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6J 8 εβδομάδων που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση του βάρους του σώματος και του λιπώδους ιστού - Αύξηση της ενεργειακής δαπάνης και της κατανάλωσης οξυγόνου	Wang et al. (2014)
<i>Psacalium decompositum</i>	Φρουκτοολιγοσακχαρίτες	In vivo	Παχύσαρκοι αρσενικοί αρουραίοι Wistar (πρόκληση από φρουκτόζη)	- Μείωση του σωματικού βάρους, της TC και των TG - Μείωση των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτοκινών όπως: IL-1, IL-6, IFN-γ	Merino-Aguilar et al. (2014)
<i>Terminalia paniculata</i>	Πολυφαινόλες, Τερπενοειδής ενώσεις	In vivo	Αρσενικοί αρουραίοι Sprague-Dawley, 6 έως 8 εβδομάδων που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση του σωματικού βάρους - Αναστολή της αδιπογένεσης - Μείωση της έκφρασης FAS, λεπτίνης, PPAR-γ και SREBP-1c, - Αύξηση της έκφρασης του AMPK-1^a και της αδιπονεκτίνης	Mopuri et al. (2015)
<i>Adiantum capillus-veneris</i> (Αδίαντο-φτέρη)	Χλωρογενικό οξύ Ελλαγικό οξύ Φερουλικό οξύ	In vitro	Παγκρεατική λιπάση α-αμυλάση α-γλυκοσιδάση	Καταστολή της δραστηριότητας της παγκρεατικής λιπάσης	Kasabri et al. (2017)
<i>Adiantum capillus-veneris</i> (Αδίαντο-φτέρη)	Χλωρογενικό οξύ Ελλαγικό οξύ Φερουλικό οξύ	In vivo	Αρσενικοί αρουραίοι Wistar που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής χοληστερόλης	Περιορισμός της αύξησης του σωματικού βάρους	Kasabri et al. (2017)

<i>Aegle marmelos</i> (Εσπεριδοειδές δέντρο)	(3,3-dimethylallyl) halfordinol	<i>In vitro</i>	Κύτταρα 3T3-L1	- Διέγερση λιπόλυσης λιποκυττάρων - Μείωση της συσσώρευσης τριγλυκεριδίων - Αύξηση της απελευθέρωσης γλυκερίνης	Saravanan et al. (2014)
<i>Aegle marmelos</i> (Εσπεριδοειδές δέντρο)	(3,3-dimethylallyl) halfordinol	<i>In vivo</i>	Ποντίκια C57/BL6J, που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και φρουκτόζη	- Μείωση της μάζας του λιπώδους ιστού - Μείωση της έκφρασης του PPARγ και CEBPα - Αύξηση της έκφρασης: SREBP-1c, PPARα, αδιονεκτίνη και GLUT4	Saravanan et al. (2014)
<i>Zea mays</i>	β-σιτοστερόλη	<i>In vivo</i>	Ποντίκια C57BL/6 4 εβδομάδων	Μείωση του σωματικού βάρους	Hsu et al. (2018)
<i>Dioscorea nipponica</i> και <i>Dioscorea zingiberensis</i>	Dioscin	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6J, 5 εβδομάδων που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	Περιορισμός της αύξησης του σωματικού βάρους	Poudel et al. (2014)
<i>Dioscorea nipponica</i> και <i>Dioscorea zingiberensis</i>	Dioscin	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια ob/ob 5 εβδομάδων και ποντίκια C57BL/6J που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση του σωματικού βάρους και της συσσώρευσης λιπιδίων στο ήπαρ - Αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και της ενεργειακής δαπάνης	Liu et al. (2015)
Φρούτα και λαχανικά	Φισετίνη	<i>In vivo</i>	Αρσενικά ποντίκια C57BL/6, 4 εβδομάδων που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση του βάρους του σώματος και του σπλαχνικού λιπώδους ιστού - Αύξηση της λιπόλυσης στα ηπατοκύτταρα - Βελτίωση του μεταβολισμού των λιπιδίων στο ήπαρ	Liou et al. (2018)
Φρούτα, λαχανικά, δημητριακά και πίτουρο	B-γλυκάνη βρώμης, Φρουκτο-ολιγοσακχαρίτης, Πηκτίνη μήλου	<i>In vivo</i>	Αρσενικοί αρουαίοι Sprague Dawley ηλικίας 12 εβδομάδων	- Καταστολή της όρεξης - Μείωση της πρόσληψης τροφής και του σωματικού βάρους	Adam et al. (2014)
Φρούτα, λαχανικά, και δημητριακά	Κερσετίνη	<i>In vivo</i>	Ποντίκια που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	- Μείωση του σωματικού βάρους - Μείωση της φλεγμονής που προκαλείται από την παχυσαρκία	Seo et al. (2015)

PPAR-γ, C/EBP-α: παράγοντες που σχετίζονται με την αδιπογένεση. SREBP-1c, FAS (*fatty acid synthase*) συνθετάση των λιπαρών οξέων: παράγοντες που ευνοούν τη λιπογένεση. ROS (*reactive oxygen species*) δραστικές μορφές οξυγόνου. SOD (*superoxide dismutase*) δισμουτάση του υπεροξειδίου. IL-6, ιντερλευκίνη 6. IL-1, ιντερλευκίνη 1 β. TNF-α: *tumor necrosis factor α*. iNOS (*Nitric oxide synthases*) συνθάσες μονοξειδίου του αζώτου. Παράγοντας KLF9 (*kruppel-like factor*): προάγει τον κυτταρικό θάνατο που σχετίζεται με τις ROS. Πρωτεΐνη UCP1 (*uncoupling protein 1*). ACC (*Acetyl-CoA carboxylase*) καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA. LPL (*lipoprotein lipase*) λιποπρωτεϊνική λιπάση. Υποδοχέας LXR (*liver X receptor*). NPY (*neuropeptide Y*) νευροπεπτίδιο Y. WAT (*white adipose tissue*) λευκός λιπώδης ιστός. BAT (*brown adipose tissue*) καφέ λιπώδης ιστός. FABP4 (*Fatty Acid-Binding Protein 4*). CPT-1 (*carnitine palmitoyl transferase-1*), ακυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης 1. LDL- χοληστερόλη (*low-density lipoprotein cholesterol*). TC (*total cholesterol*) ολική χοληστερόλη. TG (*triglyceride*) τριγλυκερίδια. IFN-γ (*Interferon gamma*) ιντερφερόνη γάμμα. Κινάση AMPK (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*). Μεταφορέας γλυκόζης GLUT4

5. Η δράση των φαρμακευτικών φυτών κατά του διαβήτη

5.1 Μηχανισμοί με τους οποίους τα φαρμακευτικά φυτά ή τα εκχυλίσματά τους μπορούν να συμβάλλουν στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη

5.1.1. Αναστολή της α-γλυκοσιδάσης που εκκρίνεται από την ψηκτροειδή παρυφή του λεπτού εντέρου

Η α-γλυκοσιδάση είναι ένα υδρολυτικό ένζυμο που είναι ενσωματωμένο στην ψηκτροειδή παρυφή του λεπτού εντέρου και παίζει βασικό ρόλο στην πέψη των υδατανθράκων. Οι αναστολείς αυτού του ενζύμου καθυστερούν την διάσπαση των υδατανθράκων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη απορρόφηση τους, ώστε τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα να διατηρηθούν χαμηλά μετά το γεύμα. Έτσι, οι αναστολείς της α γλυκοσιδάσης θα μπορούσαν να έχουν ευεργετική επίδραση στη διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 προκαλώντας μείωση στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (Agu et al. 2019).

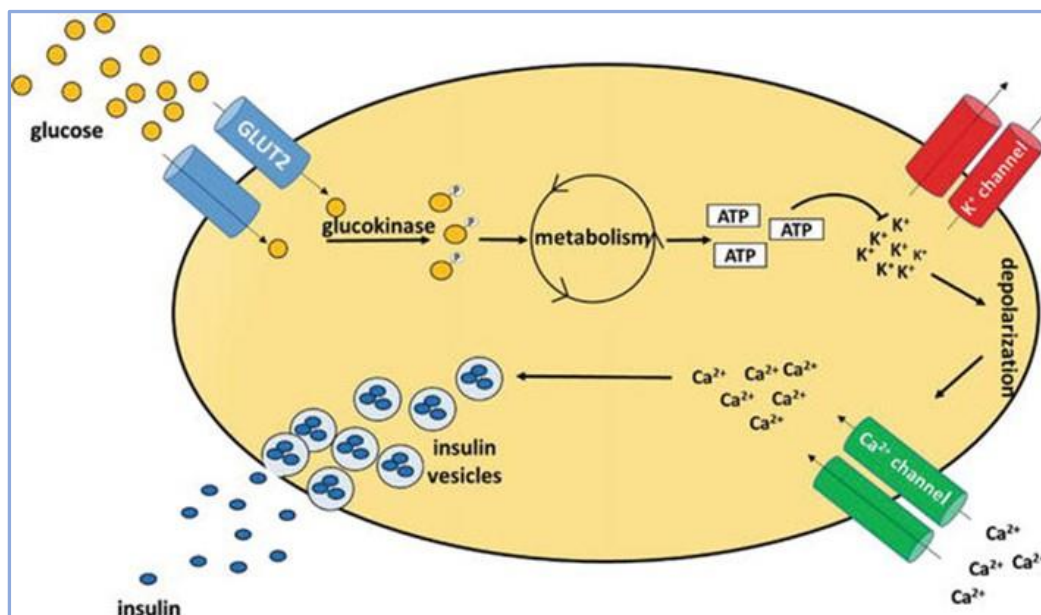
5.1.2. Αναστολή της α-αμυλάσης που εκκρίνεται από τους σιελογόνους αδένες

Η υδρόλυση των πολυσακχαριτών, όπως το άμυλο και το γλυκογόνο, πραγματοποιείται από το ένζυμο α-αμυλάση που βρίσκεται κυρίως στο σάλιο και το παγκρεατικό υγρό. Η αναστολή αυτού του ενζύμου βοηθά στην πρόληψη των υψηλών μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (Mechchate et al. 2021).

5.1.3. Αύξηση της Έκκρισης Ινσουλίνης - Οι μεταβολές των ενδοκυττάρων ιόντων Ca^{2+} επηρεάζουν την έκκριση ινσουλίνης

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι μεταβολές στα ενδοκυττάρια ιόντα Ca^{2+} σχετίζονται με την έκκριση της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη αποθηκεύεται σε κυστίδια μέχρι να ενεργοποιηθεί η απελευθέρωσή της, η οποία πυροδοτείται κυρίως από την απόκριση στις υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης, καθώς και από κάποιους άλλους παράγοντες όπως αμινοξέα, λιπαρά οξέα και ορισμένες ορμόνες. Η απελευθέρωση της ινσουλίνης από τα κυστίδια των β-κυττάρων του παγκρέατος διεγείρεται από την αύξηση των ιόντων ασβεστίου. Όταν αυξάνονται τα επίπεδα της γλυκόζης στην κυκλοφορία, τα β-κύτταρα προσλαμβάνουν γλυκόζη μέσω του μεταφορέα γλυκόζης GLUT2. Μόλις εισέλθει η γλυκόζη στα κύτταρα, ενεργοποιείται ο καταβολισμός της γλυκόζης, ο οποίος αυξάνει την ενδοκυτταρική αναλογία ATP/ADP, προκαλώντας έτσι το κλείσιμο των εξαρτώμενων από το ATP διαύλων καλίου (ATP-dependent potassium channels, K_{ATP}) οι οποίοι εδράζονται στην πλασματική μεμβράνη των β-

κυττάρων. Αυτό οδηγεί σε εκπόλωση της μεμβράνης και άνοιγμα των τασσεοεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου (voltage-dependent calcium channels, VDCCs) επιτρέποντας στα ιόντα Ca^{2+} να μουν στο κύτταρο (Εικόνα 14). Η αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης ιόντων Ca^{2+} πυροδοτεί την μετακίνηση των εκκριτικών κυστιδίων που περιέχουν ινσουλίνη στην πλασματική μεμβράνη και τη σύντηξή τους, με αποτέλεσμα την εξωκυττάρωση της ινσουλίνης. (Galicia-Garcia et al. 2020). Τα ενδοκυττάρια επίπεδα των ιόντων ασβεστίου μπορούν να αυξηθούν επίσης και από τα κανάλια ασβεστίου τύπου L που βρίσκονται στα κύτταρα αυτά.



Εικόνα 14: Μονοπάτια σηματοδότησης που εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης στα β-κύτταρα του παγκρέατος (Świdarska, et al. 2018).

Σε κάθε περίπτωση, η αύξηση των ιόντων ασβεστίου διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Μάλιστα, κάποιες δραστικές ουσίες που περιέχονται σε ορισμένα φυτά, όπως π.χ. το π-μεθοξυκινναμικό οξύ (*p-methoxycinnamic acid*), παράγωγο του κινναμωμικού οξέος που απαντάται στον φλοιό της κανέλας, έχει βρεθεί ότι αυξάνουν την απελευθέρωση της ινσουλίνης δρώντας επιλεκτικά στα κανάλια ασβεστίου τύπου L (Adisakwattana et al. 2011). Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτά τα πρώτα ευρήματα ενθάρρυναν μια σειρά από κλινικές μελέτες, οι οποίες δείχνουν ότι η κανέλα μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τους γλυκαιμικούς δείκτες και το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, αυτά τα οφέλη φαίνεται ότι είναι πολύ πιο εμφανή σε ασθενείς με υψηλό αρχικό ΔΜΣ (≥ 27) (Zare et al., 2019).

Επίσης η νουσιφερίνη, μια φυτοχημική ένωση από το φυτό *Nelumbo nucifera*, διέγειρε την έκκριση ινσουλίνης σε κύτταρα της κυτταρικής σειράς INS-1E (κυτταρική σειρά β-κυττάρων από το πάγκρεας

αρουραίου), κλείνοντας τους διαύλους των ιόντων καλίου. Το φυτό αυτό, γνωστό και ως ινδικός λωτός είναι ένα υδρόβιο φυτό. Το ρίζωμα του φυτού καταναλώνεται ως λαχανικό στις ασιατικές χώρες, ενώ τα αποξηραμένα άνθη του χρησιμοποιούνται για την παρασκευή τσαγιού (Nguyen et al. 2012). Τα ευεργετικά αποτελέσματα των εκχυλισμάτων αυτού του φυτού στην παχυσαρκία και τον διαβήτη, επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα και *in vivo*, με τη χορήγησή τους σε παχύσαρκα (μέσω υψηλής σε λιπαρά διατροφής) ποντίκια (Hwang and Leem, 2020).

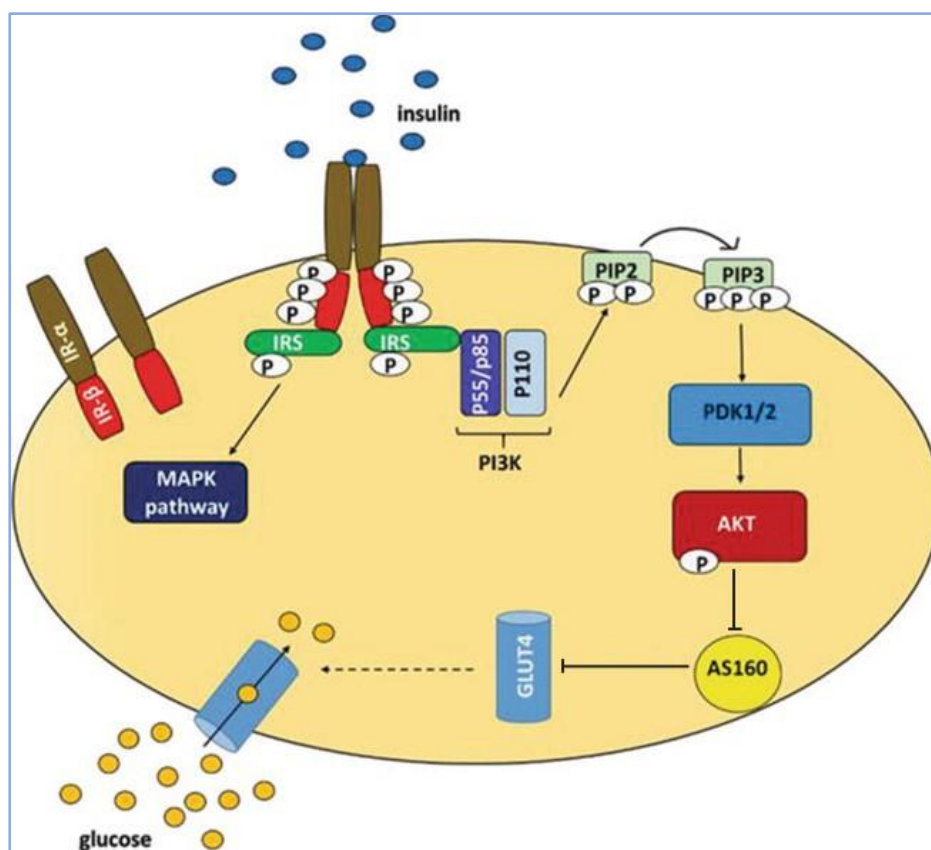
5.1.4. Αύξηση της ευαισθησία στην ινσουλίνη και ενίσχυση της πρόσληψης γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα και τον λιπώδη ιστό

Η απελευθερωμένη ινσουλίνη συμμετέχει σε πολλές μεταβολικές δράσεις, όπως η εναπόθεση γλυκογόνου στο ήπαρ και τους σκελετικούς μύες, η διέγερση της λιπογένεσης και η αναστολή της λιπόλυσης, καθώς και η καταστολή της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ, αλλά κυρίως στην αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης μέσω της σηματοδοτικής οδού των υποδοχέων ινσουλίνης. Η μετάδοση ενός σήματος από το αίμα στο εσωτερικό ενός κυττάρου είναι μια περίπλοκη διαδικασία η οποία χαρακτηρίζεται από πολλές μοριακές αλληλεπιδράσεις. Η οδός ξεκινά με την δέσμευση της ορμόνης στον υποδοχέα της (*insulin receptor*, IR), η οποία προκαλεί τον σχηματισμό ενός μεγάλου σηματοδοτικού συμπλόκου, το οποίο αποτελείται από πολλές πρωτεΐνες, ακριβώς κάτω από την επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, γύρω από το ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα IR. Οι υποδοχείς IR είναι ετεροτετραμερείς γλυκοπρωτεΐνες που περιέχουν δύο εξωκυτταρικές (IR-α) και δύο ενδοκυτταρικές (IR-β) υπομονάδες. Συναντώνται κυρίως στην κυτταρική επιφάνεια των μεταβολικά ενεργών ιστών όπως οι μύες, το συκώτι και ο λιπώδης ιστός.

Η δέσμευση της ινσουλίνης από τις εξωκυτταρικές υπομονάδες IR-α, οδηγεί στον διμερισμό των υποδοχέων IR, επιτρέποντας έτσι τη δέσμευση του ATP στις υπομονάδες IR-β. Αυτό προκαλεί την ενεργοποίηση των καταλυτικών περιοχών κινάσης τυροσίνης που βρίσκονται στο ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα. Στην αρχή ο υποδοχέας αυτοφωσφορυλιώνεται, και στη συνέχεια ακολουθεί η φωσφορυλίωση πολλών άλλων πρωτεϊνών, από τις οποίες οι πρωτεΐνες IRS (*insulin receptor substrate*) φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντικές (**Εικόνα 15**). Η φωσφορυλίωση συμβαίνει σε κατάλοιπα τυροσίνης, και στη συνέχεια, οι φωσφορυλιωμένες πρωτεΐνες IRS μπορούν να πυροδοτήσουν δύο κύριες οδούς σηματοδότησης. Η πρώτη οδός οδηγεί από την πρωτεΐνη Ras (μια μικρή GTPάση) στην ενεργοποίηση των κινάσων MAPK (*mitogen-activated kinases*), οι οποίες εμπλέκονται στη ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων που παίζουν ρόλο στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Η δεύτερη, η οδός PI3K (*phosphatidylinositol 3 kinase*), προκαλεί την φωσφορυλίωση της κινάσης AKT/PKB (*protein kinase B*) και ευθύνεται για τις μεταβολικές δράσεις

της ινσουλίνης. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της φωσφορυλίωσης και απενεργοποίησης της πρωτεΐνης AS160, επιτρέποντας έτσι τη μετατόπιση των μεταφορέων γλυκόζης GLUT4 από τα κυτταροπλασματικά κυστίδια στα οποία βρίσκονται, στην κυτταρική μεμβράνη, και ως εκ τούτου αυξάνεται η εξαρτώμενη από την ινσουλίνη μεταφορά της γλυκόζης στο κύτταρο.

Εκτός από αυτή τη δράση, η ενεργοποίηση της κινάσης AKT/PKB από το μονοπάτι της ινσουλίνης οδηγεί στην φωσφορυλίωση και αρκετών άλλων ενδοκυττάρων πρωτεϊνών και διαμεσολαβεί πολυάριθμες μεταβολικές διεργασίες, όπως για παράδειγμα, την διέγερση της σύνθεσης του γλυκογόνου στο ήπαρ και τους σκελετικούς μύες μέσω της φωσφορυλίωσης μιας άλλης κινάσης, της GSK3 (*glycogen synthase kinase 3*) (Tunduguru and Thurmond 2017), (Świderska, et al. 2018).



Εικόνα 15: Μονοπάτι σηματοδότησης ινσουλίνης (Tunduguru and Thurmond 2017), (Świderska, et al. 2018).

Η ινσουλίνη είναι ένας από τους βασικούς ρυθμιστές του μεταβολισμού, γι' αυτό και δεν αποτελεί έκπληξη ότι ο σημαντικότερος παράγοντας που ρυθμίζει τη δράση της είναι η διατροφή. Η διαταραχή της οδού σηματοδότησης της κινάσης PI3K είναι γνωστό ότι συνδέεται με την παχυσαρκία και σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο μηχανισμός εμφάνισης αυτού του φαινομένου διαφέρει στον κάθε ιστό, γενικά όμως σχετίζεται με υψηλές συγκεντρώσεις λιπιδίων. Για παράδειγμα, χαρακτηριστικό των παχύσαρκων ανθρώπων είναι η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs)

στο ήπαρ και στους μύες, και κατά συνέπεια η συσσώρευση τοξικών λιπιδίων, (κεραμίδια και διακυλογλυκερόλη) σε αυτούς τους ιστούς, τα οποία μπορούν να μπλοκάρουν τα μονοπάτια σηματοδότησης της ινσουλίνης. Η αυξημένη ποσότητα κεραμιδίων προκαλεί διέγερση της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 2 (*Protein phosphatase 2*, PP2), η οποία τερματίζει την σηματοδοτική οδό της ινσουλίνης μέσω της αποφωσφορυλίωσης της κινάσης AKT. Από την άλλη πλευρά, η διακυλογλυκερόλη ενεργοποιεί τις ισομορφές ϵ και θ της πρωτεϊνικής κινάσης C (*protein kinase C*, PKC), οι οποίες οδηγούν σε αυξημένη έκφραση του παράγοντα NF κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), που συμμετέχει στη φλεγμονώδη κυτταρική απόκριση, ενεργοποιώντας τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, καθώς και κάποιες κινάσες σερίνης-θρεονίνης που επάγονται από το στρες, όπως η JNK (*c-Jun N-terminal Kinase*), και μπορούν να μπλοκάρουν το μονοπάτι σηματοδότησης της ινσουλίνης μέσω ακατάλληλης φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών IRS.

Επιπλέον, η υψηλή συγκέντρωση λιπιδίων στα κύτταρα οδηγεί στη συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών που προέρχονται από την ατελή οξείδωση και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη σύνθεση ελεύθερων ριζών, ενώ η αυξημένη ενεργοποίηση των κινασών που επάγονται από το στρες συμβάλλει επίσης στην δημιουργία ελεύθερων ριζών. Όλα αυτά τα γεγονότα συνολικά, οδηγούν σε δυσλειτουργία της οδού PI3K και στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη (Szendroedi et al. 2014). Στον λιπώδη ιστό ο μηχανισμός εμφάνισης της επαγόμενης από την παχυσαρκία αντίστασης στην ινσουλίνη σχετίζεται επίσης με τις υψηλές συγκεντρώσεις των λιπιδίων αλλά έχει διαφορετική πορεία. Συνδέεται με τη συνεχή διόγκωση των λιποκυττάρων, η οποία μαζί με την απορρύθμιση της λιπογένεσης δημιουργεί υποξία. Η μειωμένη παροχή οξυγόνου προκαλεί την κυτταρική απόκριση στρες η οποία περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των υπεύθυνων κινασών, καθώς και των προφλεγμονωδών κυτοκινών, αλλά και την διήθηση των ιστών από τα προφλεγμονώδη μακροφάγα. Αυτές οι διαδικασίες οδηγούν σε μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από χαμηλού βαθμού φλεγμονή, η οποία παρεμποδίζει την οδό PI3K.

Ο λιπώδης ιστός δεν είναι μόνο μια ενεργειακή δεξαμενή αλλά και ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο, το οποίο παράγει τις αδιποκίνες. Οι ορμόνες αυτές είναι αισθητήρες της διατροφικής και μεταβολικής ομοιόστασης. Η συσσώρευση του σπλαχνικού λίπους και η ανάπτυξη φλεγμονής αλλάζουν το εκκριτικό προφίλ των αδιποκινών, και έτσι τα λιποκύτταρα αρχίζουν και εκκρίνουν προ-φλεγμονώδη σηματοδοτικά μόρια που συμβάλλουν στην δημιουργία φλεγμονής και αντίστασης στην ινσουλίνη. Τέτοια μόρια είναι ο παράγοντας TNF- α , οι ιντερλευκίνες 1 και 6 (IL-1, IL-6) και η ρεξιστίνη, οι οποίες ενεργοποιούν τις προφλεγμονώδεις οδούς του παράγοντα NF κ B και της κινάσης JNK, οδηγώντας στην ελαττωματική απόκριση στην ινσουλίνη (Stafeev et al. 2017).

Τα εκχυλίσματα ορισμένων φυτών μπορούν να βελτιώσουν την ευαισθησία των μη παγκρεατικών κυττάρων στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα τον βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο. Το φυτό *Gynura*

Divaricata είναι ένα από τα πιο διάσημα φαρμακευτικά βότανα στην Κίνα, το οποίο χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή ιατρική για την θεραπεία του διαβήτη. Τα αντιδιαβητικά αποτελέσματα του φυτού *Gynura Divaricata* μελετήθηκαν σε μια *in vivo* μελέτη, στην οποία διαβητικοί αρουραίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υδατικό εκχύλισμα του φυτού. Μετά από χορήγηση του φυτικού εκχυλίσματος για 4 εβδομάδες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας και σημαντική αύξηση των επιπέδων έκφρασης της πρωτεϊνικής κινάσης AKT και του μεταφορέα γλυκόζης GLUT4 στην οδό σηματοδότησης PI3K/AKT (Xu et al. 2020).

Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε μια άλλη *in vivo* μελέτη σε αρουραίους στους οποίους προκλήθηκε διαβήτης με αλλοξάνη, και τους χορηγήθηκε υδατικό εκχύλισμα ροδιού. Μετά από τη θεραπεία 3 εβδομάδων παρατηρήθηκε μείωση της γλυκόζης αίματος νηστείας και αύξηση των επιπέδων έκφρασης του mRNA των πρωτεϊνών IRS-1, της πρωτεϊνικής κινάσης AKT και του μεταφορέα γλυκόζης GLUT-4, που είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της πρόσληψης γλυκόζης (Gharib and Kouhsari 2019). Επίσης τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής, σε 52 παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκαν κάψουλες που περιείχαν έλαιο από σπόρους ροδιού για 2 μήνες καθημερινά, έδειξαν μείωση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος νηστείας και σημαντική αύξηση της έκφρασης του γονιδίου της GLUT-4 (Khajebishak et al. 2019).

5.1.5. Μείωση της συγκέντρωσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και άλλων γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών του πλάσματος

Στον σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Η γλυκόζη προσκολλάται μη ενζυμικά στις αμινομάδες των πρωτεϊνών (κυρίως αιμοσφαιρίνη Α και λευκωματίνη) για να σχηματίσει ένα τροποποιημένο σύμπλεγμα πρωτεΐνης (βάση Schiff) μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται γλυκοζυλίωση. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ιδιαίτερα η HbA1c, είναι ένας από τους κύριους δείκτες για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό είναι ότι η γλυκοζυλίωση λαμβάνει χώρα συνεχώς κατά τη διάρκεια ζωής της πρωτεΐνης, επομένως η συγκέντρωση της γλυκοζυλιωμένης πρωτεΐνης αντανακλά τη μέση τιμή της γλυκόζης στο αίμα για μια χρονική περίοδο, σε αντίθεση με τη μέτρηση της γλυκόζης στο αίμα, η οποία μας δίνει πληροφορίες σχετικά με τη συγκέντρωση της γλυκόζης τη στιγμή της δειγματοληψίας αίματος, και μπορεί να μεταβάλλεται καθώς εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως ορμόνες, ασθένεια, πρόσληψη τροφής και σωματική άσκηση. Μετρήσεις πολλών γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών του ορού, συμπεριλαμβανομένης της γλυκοζυλιωμένης λευκωματίνης, έχουν προταθεί ως δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου που θα μπορούσαν να συμπληρώσουν ή να αντικαταστήσουν την HbA1c σε επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών, όπως για παράδειγμα την παρακολούθηση των επιπέδων της

γλυκόζης σε ασθενείς με καταστάσεις (αιμόλυση, μετάγγιση αίματος) που μεταβάλλουν την φυσιολογική σχέση της HbA1c με τη μέση τιμή της γλυκόζης.

Ο σχηματισμός των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών είναι μια αναστρέψιμη διαδικασία. Τα γλυκοζυλιωμένα προϊόντα όμως μπορεί να υποστούν περαιτέρω ενδομοριακές αναδιατάξεις που ακολουθούνται από άλλες μη αναστρέψιμες αντιδράσεις (συμπύκνωση, αφυδάτωση κ.α) για να σχηματίσουν τα τελικά προϊόντα της γλυκοζυλίωσης AGEs (*advanced glycation end products* AGEs). Η υπεργλυκαιμία επιταχύνει τον σχηματισμό τέτοιων προϊόντων, ενώ οι ασθενείς με διαβήτη έχουν περισσότερα AGEs από ό,τι τα υγιή άτομα της ίδιας ηλικίας, τα οποία συσσωρεύονται και μπορεί να συμβάλλουν στις χρόνιες μικροαγγειακές και καρδιαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Επίσης κάποια AGEs είναι υπεύθυνα για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και για το αυξημένο οξειδωτικό στρες.

Ορισμένες φυτικές ενώσεις αναστέλλουν τη διαδικασία της γλυκοζυλίωσης μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως για παράδειγμα ανταγωνιστική πρόσδεση με τις αμινομάδες των πρωτεϊνών, διάσπαση της ανοιχτής δομής της αλυσίδας των μονοσακχαριτών ή προσκόλληση στα ενδιάμεσα στάδια της αντίδρασης της γλυκοζυλίωσης. Ως εκ τούτου, η συγκέντρωση της HbA1c και των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών του πλάσματος μειώνεται και οι συνέπειες της γλυκοζυλίωσης και οι διαβητικές επιπλοκές μπορούν να αποφευχθούν (Welsh et al. 2016).

5.1.6. Αναστολή του ενζύμου διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 (*dipeptidyl peptidase 4, DPP-4*)

Το πεπτίδιο GLP-1 και το πολυπεπτίδιο GIP είναι ινκρετίνες. Αυτές οι ορμόνες εκκρίνονται από τα L κύτταρα του εντέρου κατά την πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών και ενισχύουν την επαγόμενη από τη γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης, καθώς και την βιοσύνθεσή της, αναστέλλουν την έκκριση της γλυκαγόνης, επιβραδύνουν την γαστρική κένωση και καταστέλλουν την όρεξη παρέχοντας ένα αίσθημα πληρότητας. Επίσης μπορούν να προάγουν τη διαφοροποίηση των β-κυττάρων και να αποτρέψουν την απόπτωσή τους.

Ωστόσο, οι ινκρετίνες διασπώνται γρήγορα από το ένζυμο διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 (*dipeptidyl peptidase 4, DPP-4*). Ως εκ τούτου, οι αναστολείς του ενζύμου DPP-4 μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Αυτοί οι αναστολείς επιδεικνύουν την αντιδιαβητική τους δράση μέσω της παράτασης της δραστηριότητας του πεπτιδίου GLP-1 και του πολυπεπτιδίου GIP, που περιλαμβάνει την διέγερση της απελευθέρωσης της ινσουλίνης και την αναστολής της έκκρισης της γλυκαγόνης που τελικά οδηγεί σε ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (Gao et al. 2015).

5.1.7. Ενίσχυση της δράσης του GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*), το οποίο διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και αυξάνει τον αριθμό των β κυττάρων και τη νεογένεση των νησίδων στο πάγκρεας.

Το πεπτίδιο GLP-1 μετά την έκκρισή του από τα ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου δεσμεύεται στον υποδοχέα GLP-1 (ένας υποδοχέας συζευγμένος με πρωτεΐνη G) στα β-κύτταρα του παγκρέατος για να δράσει. Το πεπτίδιο GLP-1 αποικοδομείται άμεσα από το ένζυμο διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 με αποτέλεσμα ο χρόνος ημιζωής του να είναι σύντομος, περίπου 2 λεπτά. Ως εκ τούτου, εναλλακτικές ενώσεις οι οποίες λειτουργούν ως αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1 (GLP-1R) και είναι ανθεκτικές στην αποικοδόμηση από το ένζυμο DPP-4 μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ενισχύσουν την δράση του πεπτιδίου GLP 1. Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1R ενισχύουν τη βιοσύνθεση της ινσουλίνης αυξάνοντας τη μεταγραφή του αντίστοιχου γονιδίου μέσω της ενεργοποίησης μηχανισμών σηματοδότησης που είτε μέσω του cAMP/PKA μονοπατιού, είτε ανεξάρτητα, αυξάνουν τα ενδοκυτταρικά επίπεδα των ιόντων Ca^{2+} και ενεργοποιούν τη μεταγραφή του μεταγραφικού παράγοντα Pdx-1 (*Pancreatic duodenal homeobox-1*), ο οποίος είναι πολύ σημαντικός για την έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης. Ο Pdx-1 εκφράζεται τόσο στα β- όσο και στα δ- κύτταρα των νησίδων του Langerhans, καθώς και σε άλλα κύτταρα του δωδεκαδακτύλου. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι χαμηλά ο παράγοντας αυτός είναι αδρανής, η αύξηση όμως των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα επάγει την φωσφορυλίωση του Pdx1 με αποτέλεσμα ο παράγοντας αυτός να ενεργοποιείται και να δεσμεύεται στον υποκινητή του γονιδίου της ινσουλίνης αυξάνοντας έτσι την έκφρασή της (Wang et al. 2016), ενώ εικάζεται ότι καταστέλλει και την γλυκαγόνη (Andrali et al. 2008). Ο παράγοντας Pdx-1 συμμετέχει επίσης και στη ρύθμιση της έκφρασης αρκετών άλλων γονιδίων τα οποία είναι σημαντικά για τη λειτουργία και την ομοιόσταση των β-κυττάρων. Για τους παραπάνω λόγους, θεωρείται ότι διαταραχές στο μονοπάτι έκφρασης του Pdx-1 θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην εμφάνιση διαβήτη τύπου 2.

Επιπλέον, η δέσμευση του πεπτιδίου GLP-1 στον υποδοχέα του έχει ως αποτέλεσμα το κλείσιμο των εξαρτώμενων από το ATP διαύλων καλίου (*ATP-dependent potassium channels*, K_{ATP}), οδηγώντας σε εκπόλωση της μεμβράνης και ταυτόχρονη εισροή ιόντων Ca^{2+} από τον εξωκυττάριο χώρο. Επίσης ενισχύεται και η σύνθεση του ATP στα μιτοχόνδρια. Έτσι λοιπόν, η συνδυασμένη επίδραση της αύξησης των επιπέδων του ATP αλλά και των ενδοκυτταρικών επιπέδων των ιόντων Ca^{2+} , έχει ως αποτέλεσμα την εξωκυττάρωση των κυστιδίων όπου αποθηκεύεται η ινσουλίνη. Με αυτόν τον τρόπο διατηρείται η ικανότητα έκκρισης της ινσουλίνης και το απόθεμα των β-κυττάρων. Επίσης οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1R αναστέλλουν την έκκριση της γλυκαγόνης είτε δρώντας απευθείας στα α-κύτταρα του παγκρέατος, ή έμμεσα ενισχύοντας την έκκριση της ινσουλίνης. Η αναστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο, καθώς τα χαμηλά επίπεδα της ορμόνης μειώνουν την παραγωγή της γλυκόζης από το ήπαρ, και έτσι μειώνεται και η ανάγκη για

αύξηση ινσουλίνης στην κυκλοφορία του αίματος. Η ενίσχυση της δράσης του GLP-1 διευκολύνει επίσης έμμεσα την καταστολή της γαστρικής κένωσης από το πνευμονογαστρικό νεύρο, κυρίως μέσω των υποδοχέων GLP-1R οι οποίοι εδράζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Baggio et al. 2007), (Shaefer et al. 2015).

5.1.8. Η σημασία της διατήρησης της "υγείας" των β-κυττάρων του παγκρέατος

Η επιβίωση, η αποκατάσταση και η διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας και του αριθμού των β-κυττάρων του παγκρέατος μπορεί να εμποδίσει την παθογένεση του σακχαρώδους διαβήτη. Όπως ξέρουμε, από τα β-κύτταρα εκκρίνεται η ορμόνη ινσουλίνη, η οποία είναι καθοριστικής σημασίας για το μεταβολισμό της γλυκόζης και τη διατήρηση της ομοιόστασης στο σώμα.

Στον διαβήτη τύπου 1 η λειτουργία των β-κυττάρων είναι μειωμένη λόγω αυτοάνοσων αντιδράσεων που προκαλούνται από τα μακροφάγα, τις κυτταροκίνες και τα κύτταρα T.

Στην περίπτωση του διαβήτη τύπου 2, τα β-κύτταρα θα μπορούσαν να εξασθενούν ή να καθίστανται δυσλειτουργικά, εξαιτίας διαφόρων παραγόντων όπως το οξειδωτικό στρες, τα διαρκώς αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ή λιπιδίων και η απελευθέρωση των φλεγμονωδών μορίων. Για να αποτραπεί μια τέτοια κατάσταση, τα β-κύτταρα μπορούν να θωρακισθούν έναντι της συσσώρευσης των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και του κυτταρικού θανάτου που προκαλείται από την υπεροξειδωση των λιπιδίων, αυξάνοντας τόσο τα επίπεδα των μη ενζυμικής φύσης αντιοξειδωτικών μορίων όπως η γλουταθειόνη (GSH), όσο και τη δραστηριότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου του υδρογόνου (*superoxide dismutase*, SOD), οι S-τρανσφεράσες της γλουταθειόνης (*glutathione-S-transferase*, GSTs), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (*glutathione peroxidase*, GPx) και η καταλάση, που μπορούν να ενισχύσουν την αντιοξειδωτική ικανότητα του κυττάρου.

Επιπλέον, η αύξηση της έκφρασης αντι-αποπτωτικών γονιδίων στα β-κύτταρα (π.χ. οι πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2) και η μείωση της έκφρασης προ-αποπτωτικών γονιδίων (π.χ. οι κασπάσες) αντίστοιχα, δρουν προστατευτικά τόσο για την ακεραιότητα του DNA όσο και για τη βιωσιμότητα των κυττάρων. Επίσης, η αναστολή του προφλεγμονώδους μεταγραφικού παράγοντα NFκB μειώνει την επαγωγή της έκφρασης της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (*inducible nitric oxide synthase*, iNOS) από την φλεγμονή, και κατά συνέπεια την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO). Με τον τρόπο αυτό περιορίζεται η κυτταρική βλάβη μέσω της αύξησης του επιπέδου των ιόντων Ca^{2+} στο ΕΔ και της ελάττωσης του στρες του ΕΔ, καθώς επίσης και της αδρανοποίησης της οδού της κινάσης JNK και της ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού PI3K/AKT, το οποίο ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την επιβίωση και την ανάπτυξη τους.

Είναι προφανές λοιπόν, ότι ο περιορισμός της αποδυνάμωσης και της φθοράς των β-κυττάρων μέσω των παραπάνω μηχανισμών μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει τη μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, αποφεύγοντας έτσι την κατάσταση της υπεργλυκαιμίας (Ghorbani et al. 2019), (Oh 2015).

5.2 Φαρμακευτικά φυτά με αντιδιαβητική δράση

5.2.1 *Berberis aristata* DC



Το φυτό *Berberis aristata* DC (οικογένεια: *Berberidaceae*) είναι εγγενές στο τμήμα των βορείων Ιμαλαΐων, γνωστό τοπικά ως «*Daruhaldi*» ή «*Citra*» και επιδεικνύει ισχυρή αντι-υπεργλυκαιμική δράση. Το εκχύλισμα της ρίζας του ρυθμίζει την ομοιόσταση της γλυκόζης μειώνοντας τη γλυκονεογένεση και το οξειδωτικό στρες. Η κύρια ένωση που εξάγεται από αυτό το φυτό και έχει αντιδιαβητική δράση είναι η βερβερίνη (*berberine*, $C_{20}H_{18}NO_4^+$). Η βερβερίνη μιμείται την δράση της ινσουλίνης και είναι γνωστό ότι δρα μέσω πολλών μηχανισμών. Βελτιώνει την δράση της ινσουλίνης με την ενεργοποίηση της κινάσης AMPK (5'adenosine monophosphate-activated protein kinase). Η ενεργοποιημένη AMPK διεγείρει τις διαδικασίες παραγωγής ενέργειας όπως η πρόσληψη γλυκόζης και η οξείδωση των λιπαρών οξέων και μειώνει τις διαδικασίες που καταναλώνουν ενέργεια όπως η σύνθεση πρωτεϊνών και λιπιδίων. Η βερβερίνη μειώνει επίσης την αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνοντας την έκφραση των υποδοχέων ινσουλίνης μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης C, ρυθμίζει την απελευθέρωση και ενισχύει την έκκριση του πεπτιδίου GLP-1 και αναστέλλει την δράση του ενζύμου DPP-4 (Potdar et al. 2012), (Rathi et al. 2013).

Σε μία κλινική μελέτη, όπου συμμετείχαν 36 ενήλικες με πρόσφατα διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και έλαβαν τυχαία θεραπεία με βερβερίνη ή μετοφορμίνη (0,5 g 3 φορές την ημέρα) σε μια δοκιμή 3 μηνών, η βερβερίνη μείωσε το ίδιο αποτελεσματικά, όπως και το αντιδιαβητικό φάρμακο μετοφορμίνη, τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος νηστείας, της HbA1c, της μεταγευματικής γλυκόζης αίματος, της ινσουλίνης και της μεταγευματικής ινσουλίνης. (Yin J. et al. 2008) (Di Pierro et al., 2018). Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή διάρκειας 6 μηνών, 85 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 (39 άνδρες και 46 γυναίκες), λάμβαναν δύο φορές την ημέρα ένα σκεύασμα που περιείχε έναν συνδυασμό από 588/105 mg *Berberis aristata*/*Silybum marianum* (γαϊδουράγκαθο είναι το κοινό όνομα του φυτού *Silybum marianum*). Σε αυτούς τους ασθενείς μειώθηκε η χρήση ινσουλίνης από τον οργανισμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ινσουλίνη. Επιπλέον, μειώθηκαν τα επίπεδα της Hb1Ac σε σύγκριση με την αρχική τιμή, καθώς και τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας και τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης σε σύγκριση τόσο με την αρχική τιμή όσο και με το εικονικό

φάρμακο (Derosa et al. 2016). Η συνδυαστική χρήση των δύο φυτών, *Berberis aristata* και *Silybum marianum*, βελτιώνει τη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα της βερβερίνης όταν αυτή χορηγείται από το στόμα. Επίσης, σύμφωνα με μια άλλη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας ενός έτους, ο συνδυασμός αυτός παρουσίασε αξιοσημείωτα αντιδιαβητικά αποτελέσματα σε 136 παχύσαρκους/υπέρβαρους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Guarino et al. 2017).

5.2.2 *Silybum marianum* (L.) Gaertn



Το φυτό *Silybum marianum* (L.) Gaertn (οικογένεια: *Asteraceae*), γνωστό στην Ελλάδα με την κοινή ονομασία γαϊδουράγκαθο, είναι ένα μονοετές ή διετές βότανο, εγγενές στις μεσογειακές περιοχές της Ευρώπης, στις χώρες της Βόρειας Αφρικής και της Μέσης Ανατολής και σε ορισμένες περιοχές των ΗΠΑ (Karkanis et al. 2011). Το κύριο

συστατικό του φυτού είναι η σιλυμαρίνη (*silymarin*), ένα σύμπλεγμα από τουλάχιστον επτά φλαβονολιγνάνες, την πιο κοινή κατηγορία ενώσεων που υπάρχουν στο εκχύλισμα του γαϊδουράγκαθου, και ένα φλαβονοειδές, την ταξιφολίνη (*taxifolin* $C_{15}H_{12}O_7$). Η σιλμπινίνη (*silibinin* $C_{25}H_{22}O_{10}$) αντιπροσωπεύει περίπου το 50% έως 70% του εκχυλίσματος σιλυμαρίνης και αποτελείται από δύο διαστερεοϊσομερή, τη σιλμπίνη Α (*silybin A*) και τη σιλμπίνη Β (*silybin B*) σε αναλογία 1:1. Άλλες φλαβονολιγνάνες που περιέχονται στο εκχύλισμα είναι η ισοσιλμπίνη (ισοσιλμπίνες Α και Β), η σιλυχριστίνη (*silychristin*) και η σιλυδιανίνη (*silydianin*) (Tajmohammadi et al. 2018).

Η χορήγηση σιλυμαρίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική μείωση των επιπέδων της HbA_{1c}, της γλυκόζης πλάσματος νηστείας, του ημερήσιου μέσου όρου της γλυκόζης αίματος και της γλυκοζουρίας. Επίσης μειώθηκε η ημερήσια ανάγκη σε ινσουλίνη καθώς και τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας (*fasting insulin*). Όταν η σιλυμαρίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με τη γλιβενκλαμίδα (*glibenclamide*), ένα αντιδιαβητικό φάρμακο που ανήκει στις σουλφονυλουρίες β' γενεάς, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκε επίσης μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας (Safaet et al. 2022). Σε μία *in vivo* μελέτη όπου προκλήθηκε διαβήτης τύπου 1 σε αρουραίους με τη χρήση στρεπτοζοτοκίνης (*streptozotocin*), η σιλυχριστίνη Α παρουσίασε υπογλυκαιμική δράση. Συγκεκριμένα μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης, αύξησε την έκκριση της ινσουλίνης και βελτίωσε τη λειτουργία των β κυττάρων. Ο υποκείμενος φαρμακολογικός μηχανισμός διεκρινίστηκε περαιτέρω με μελέτες *in vitro*, σε μια σειρά β παγκρεατικών κυττάρων (INS-1), όπου παρατηρήθηκε καταστολή της παραγωγής των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) που προκλήθηκαν από τη χρήση στρεπτοζοτοκίνης, ενώ

μειώθηκε η συγκέντρωση της γλυκόζης. Επιπλέον, η σιλυχριστίνη Α ανέστειλε τη δραστηριότητα του ενζύμου α -γλυκοσιδάση.

Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τα συστατικά του γαϊδουράγκαθου, όπως η σιλυχριστίνη Α, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή λειτουργικών τροφίμων με προστατευτική δράση ενάντια στην καταστροφή των β κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες, καθώς και στη μείωση του ρυθμού αποικοδόμησης των υδατανθράκων (και κατά συνέπεια των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα) αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της α -γλυκοσιδάσης (Qin et al. 2017).

5.2.3 *Cichorium intybus* L.



Το φυτό *Cichorium intybus* L. (οικογένεια: *Asteraceae*) είναι πολυετές και αναπτύσσεται έως και 1 m. Βρίσκεται σε αφθονία στην Ασία, την Αφρική, την Ευρώπη και τη Νότια Αμερική, ενώ στην Ελλάδα είναι γνωστό με την λαϊκή ονομασία «ραδίκι» (Street et al. 2013). Το αιθανολικό εκχύλισμα του φυτού βρέθηκε να παρουσιάζει αξιοσημείωτη μείωση στη δραστηριότητα της

ηπατικής φωσφατάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης σε διαβητικούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με το εκχύλισμα, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Το ένζυμο αυτό καταλύει το τελικό βήμα της γλυκονογένεσης δηλ. την υδρόλυση της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Η μείωση της δραστηριότητας της ηπατικής φωσφατάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση της παραγωγής της ηπατικής γλυκόζης, η οποία με τη σειρά της μειώνει το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα (Pushparaj et al. 2007). Το χλωρογενικό οξύ ($C_{16}H_{18}O_9$) και το κιχορικό οξύ ($C_{22}H_{18}O_{12}$) είναι οι δύο βιοδραστικές ουσίες που απομονώνονται από αυτό το φυτό και παρουσιάζουν αξιοσημείωτη αντιδιαβητική δράση καθώς μπορούν να αυξήσουν την πρόσληψη της γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα L6. Επίσης και οι δύο ενώσεις μπορούν να αυξήσουν την έκκριση της ινσουλίνης σε κυτταρικές σειρές που εκκρίνουν αυτή την ορμόνη, όπως για παράδειγμα η INS-1E (μια σειρά β παγκρεατικών κυττάρων), καθώς και στις νησίδες του Langerhans σε επίμυες. Επίσης το κιχορικό οξύ μπορεί να αυξήσει τόσο την έκκριση της ινσουλίνης όσο και την ευαισθησία των κυττάρων σε αυτήν (Tousch et al. 2008). Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή ελέγχθηκε η δράση του υδατικού εκχυλίσματος από τους σπόρους του φυτού *Cichorium intybus*, σε 100 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (55 άνδρες και 45 γυναίκες). Αναφέρθηκε μείωση της τιμής της HbA1c από 8,6% στην έναρξη της δοκιμής σε 7,42% μετά από 12 εβδομάδες.

Επομένως οι σπόροι του φυτού θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δυνητικό συμπλήρωμα διατροφής για τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2, σε συνδυασμό με την συμβατική θεραπεία (Chandra et al. 2020). Μια παρόμοια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη

διάρκειας 4 εβδομάδων σε 47 υγιή άτομα (8 άνδρες και 39 γυναίκες, 33-70 ετών) ανέφερε ότι η χορήγηση 300 ml εκχυλίσματος από την ρίζα του φυτού *Cichorium intybus* L ημερησίως, το οποίο περιέχει φρουκτάνες τύπου ινουλίνης, είχε αντιυπεργλυκαιμική και αντιδυσλιπιδαιμική δράση και βοήθησε στην βελτίωση της κινητικότητας του εντέρου (Nishimura et al. 2015).

5.2.4 *Matricaria chamomilla* L



Το φυτό *Matricaria chamomilla* L. (οικογένεια: *Asteraceae*), ευρέως γνωστό ως χαμομήλι, είναι ένα ποώδες φυτό, εγγενές στην Ελλάδα και σε άλλες χώρες της Ευρώπης και της Ασίας. Το αιθανολικό εκχύλισμα από τα εναέρια μέρη του φυτού μείωσε, ανάλογα με τη δόση, τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και έδειξε προστατευτική δράση στα β-κύτταρα του παγκρέατος σε αρουραίους που κατέστησαν διαβητικοί με στρεπτοζοτοκίνη. Η ίδια μελέτη ανέφερε επίσης σημαντική μείωση του οξειδωτικού στρες που σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία (McKay and Blumberg 2006), (Cemek et al. 2008). Μια παρόμοια μελέτη σε διαβητικούς αρουραίους (πρόκληση με στρεπτοζοτοκίνη) έδειξε ότι μια δόση 200 mg/kg σωματικού βάρους εκχυλίσματος από τα φύλλα του φυτού *Matricaria chamomilla*, το οποίο χορηγήθηκε για 21 ημέρες, μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας στο αίμα (Najla et al. 2012). Επίσης μειώθηκαν οι τιμές της HbA1c και των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα σε γόνιμους διαβητικούς επίμυες (πρόκληση με στρεπτοζοτοκίνη) μετά από την χορήγηση αιθανολικού εκχυλίσματος από το εναέριο μέρος του φυτού (Darvishpadok et al. 2012).

Επιπλέον, μια άλλη μελέτη σε ζώα ανέφερε την αποτελεσματικότητα του εκχυλίσματος από τα άνθη του φυτού και των συστατικών του: κερσετίνη (*quercetin*, $C_{15}H_{10}O_7$), εσκουλετίνη (*esculetin*, $C_9H_6O_4$), ουμπελιφερόνη (*umbelliferone*, $C_9H_6O_3$) και λουτεολίνη (*luteolin*, $C_{15}H_{10}O_6$), στην πρόληψη της εξέλιξης της υπεργλυκαιμίας. Παρατηρήθηκε ότι η κερσετίνη και η εσκουλετίνη ανέστειλαν μέτρια την ενζυμική δραστηριότητα της σακχαράσης (ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση της σακχαρόζης σε φρουκτόζη και γλυκόζη) σε αρουραίους (Kato et al. 2008).

Η απιγενίνη ($C_{15}H_{10}O_5$), μια άλλη ένωση που απομονώθηκε από το φυτό, έδειξε αντιυπεργλυκαιμική δράση προκαλώντας αύξηση της ινσουλίνης στο αίμα και μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα σε ποντίκια που νόσησαν από διαβήτη μετά από πρόκληση με αλλοξάνη (Panda and Kar 2007). Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή διάρκειας 8 εβδομάδων όπου συμμετείχαν 64 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (12 άνδρες και 52 γυναίκες, 30-60 ετών), και έπιναν τσάι χαμομηλιού τρεις φορές την ημέρα σε δόση 3g/150ml, έδειξε αντιοξειδωτική δράση και μείωσε τα επίπεδα της HbA1c κατά 5,01% καθώς και τα επίπεδα της ινσουλίνης στον ορό κατά 32,59% σε σύγκριση με τις βασικές τιμές. Επίσης παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων του ομοιοστατικού μοντέλου αξιολόγησης της

αντίστασης στην ινσουλίνη (*Homeostatic model assessment insulin resistance*, HOMA-IR) κατά 39,76%.

Το μοντέλο HOMA-IR είναι μία μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και της λειτουργίας των β κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος (Rafrat et al. 2015). Σε μια τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη δοκιμή 50 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 λάμβαναν χαμομήλι με τη μορφή εγχύματος (10g/100ml βραστό νερό) δύο φορές την ημέρα, πριν από το μεσημεριανό και το βραδινό γεύμα, για 4 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε ότι βελτιώθηκε σημαντικά ο γλυκαιμικός έλεγχος, καθώς μειώθηκαν τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας στο αίμα και τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης (2 ώρες μετά το γεύμα). Επιπλέον, βελτιώθηκε το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών (Kaseb et al. 2018).

5.2.5 *Moringa oleifera* Lam.



Το φυτό *Moringa oleifera* Lam. (οικογένεια: *Moringaceae*) είναι ένα πολυετές αγγειόσπερμο φυτό, ιθαγενές στην Ασία και απαντάται σε μεγάλο βαθμό στη Μαλαισία και σε άλλες τροπικές χώρες. Το αλκοολούχο εκχύλισμα των φύλλων του φυτού περιέχει συστατικά όπως φλαβονοειδή, αλκαλοειδή, τανίνες, στεροειδή και γλυκοσίδες, τα οποία παρουσιάζουν αντιδιαβητική δράση και θεωρούνται αποτελεσματικά για τη θεραπεία των διαβητικών επιπλοκών. Η κερσετίνη και η καεμπερόλη (*kaempferol* $C_{15}H_{10}O_6$), δύο κύρια συστατικά, που απομονώθηκαν από το φυτό *Moringa oleifera*, μείωσαν σημαντικά τη γλυκόζη του ορού (33,34%) και αύξησαν τα επίπεδα της ινσουλίνης στον ορό όταν εισήχθησαν σε μοντέλα διαβητικών αρουραίων για τέσσερις εβδομάδες (Gupta et al. 2012). Σε μια άλλη μελέτη, οι χημικές ενώσεις μορινγκινίνη (*moringinine*), κερσετίνη και χλωρογενικό οξύ (*chlorogenic acid*, $C_{16}H_{18}O_9$), που εξήχθησαν από το φυτό, χρησιμοποιήθηκαν σε μοντέλα διαβητικών αρουραίων (150 mg/kg σωματικού βάρους για 21 ημέρες) για την αξιολόγηση της αντιδιαβητικής τους δράσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του ορού, της ολικής χοληστερόλης και της τριακυλογλυκερόλης. Επιπλέον, σε διαβητικούς αρουραίους, αποκατέστησε επίσης τη φυσιολογική ιστολογική δομή του παγκρέατος (Ali et al. 2015). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η καεμπερόλη διεγείρει την πρόσληψη της γλυκόζης από τον υποκνημίδιο μυ σε αρουραίους μέσω της σηματοδοτικής οδού PI3K και PKC. Επίσης βρέθηκε ότι η καμπερόλη, όταν χορηγήθηκε από το στόμα, μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας στο αίμα, τα επίπεδα της HbA1c στον ορό και βελτίωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ η κερσετίνη προήγαγε τη μετατόπιση και την έκφραση του μεταφορέα γλυκόζης GLUT4 στους σκελετικούς μύες (Villarruel-

López et al. 2018). Σε μια *in vitro* μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η σκόνη από τα φύλλα του φυτού μείωσε τη δραστηριότητα του ενζύμου α-αμυλάση κατά $68,2 \pm 3,2\%$, ενώ μια κλινική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 17 διαβητικά και 10 υγιή άτομα, έδειξε ότι η χορήγηση 20 g σκόνης φύλλων του φυτού *Moringa oleifera* βελτίωσε τον μεταγευματικό γλυκαιμικό δείκτη στα 90, 120 και 150 λεπτά. Επίσης βελτίωσε τον μέσο γλυκαιμικό δείκτη σε διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Σύμφωνα με τα παραπάνω ευρήματα το φυτό *Moringa oleifera* θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την δημιουργία αντιδιαβητικών φυτικών φαρμάκων (Leone et al. 2018).

5.2.6 *Trigonella foenum-graecum* L.



Η Τριγωνέλλα η Ελληνική (*Trigonella foenum-graecum* L.) είναι ένα ετήσιο φυτό με λεπτούς σπόρους από την οικογένεια *Leguminosae*. Στη φυσική του κατάσταση, η τριγωνέλλα βρίσκεται στην περιοχή της Μεσογείου καθώς και στην Ινδία και την Κίνα. Καλλιεργείται κυρίως ως κτηνοτροφικό φυτό.

Οι σπόροι της τριγωνέλλας περιέχουν βλεννώδεις πολυσακχαρίτες - γαλακτομαννάνες (25-45%), πρωτεΐνες (43,8%), ελεύθερα αμινοξέα (κυρίως 4-

υδροξυισολευκίνη και ιστιδίνη), λίπη (7,9%), στεροειδείς σαπωνίνες, αλκαλοειδή (τριγωνελίνη), κουμαρίνες, φλαβονοειδή, στερόλες, λεκιθίνη, χολίνη, νικοτινικό οξύ (που σχηματίζεται από τη διάσπαση της τριγωνελίνης κατά το ψήσιμο) και μέταλλα. Τα φύλλα της τριγωνέλλας είναι πηγή β-καροτίνης (0,019%), ασκορβικού οξέος (0,22%), σιδήρου, ασβεστίου και ψευδαργύρου (Ahmad et al. 2016).

Το φυτό *Trigonella foenum-graecum* L θεωρείται ένα από τα φυτικά είδη που έχει αντιδιαβητικές ιδιότητες. Οι πιο κοινές ενώσεις της τριγωνέλλας που μειώνουν τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι οι γαλακτομαννάνες (*galactomannans*) (Shane-McWhorter 2001), η 4-υδροξυισολευκίνη (*4-hydroxyisoleucine* $C_6H_{13}NO_3$) (Broca et al. 1999), οι σαπωνίνες (*saponins*) (Sanlier and Gencer 2020), η τριγωνελίνη (*trigonelline* $C_7H_7NO_2$) και το νικοτινικό οξύ (*nicotinic acid* C_5H_4NCOOH) (Yoshinari and Igarashi 2010).

Το φυτό παρουσιάζει επίσης αντιοξειδωτικές ιδιότητες, που προκύπτουν από την παρουσία γαλλικού οξέος (*gallic acid* $C_6H_2(OH)_3COOH$), πρωτοκατεχουϊκού οξέος (*protocatechuic acid* $C_7H_6O_4$) κατεχίνης (*catechin*, $C_{15}H_{14}O_6$), γεντισικού οξέος (*gentisic acid* $C_7H_6O_4$), χλωρογενικού οξέος (*chlorogenic acid* $C_{16}H_{18}O_9$) και βανιλικού οξέος (*vanillic acid* $C_8H_8O_4$) (Ahmad et al. 2016). Από τις πολυφαινολικές ενώσεις της τριγωνέλλας πιστεύεται ότι οι πιο βιοδραστικές είναι η

ραποντική (*rhaponticin*, $C_{21}H_{24}O_9$) και η ισοβιτεξίνη (*isovitexin*, $C_{21}H_{20}O_{10}$) (He et al. 2015). Η 4-υδροξυισολευκίνη είναι το κύριο δραστικό συστατικό των σπόρων της τριγωνέλλας με αντιγλυκαιμική δράση (Rao et al. 2010). Μια μελέτη σε αρουραίους με επαγόμενο διαβήτη έδειξε ότι η 4-υδροξυισολευκίνη προκάλεσε τη μείωση της υπεργλυκαιμίας. Η χορήγηση της 4-υδροξυισολευκίνης σε διαβητικά ζώα για 6 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της γλυκαιμίας από 163,5 mg/dl σε 143,6 mg/dl (Broca et al. 1999). Η 4-υδροξυισολευκίνη αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων, γεγονός που συμβάλλει στην καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα και μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Εκτός από τη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης, οι σπόροι της τριγωνέλλας προκαλούν επίσης μείωση της ολικής χοληστερόλης (Losso et al. 2009). Επίσης παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση αιθανολικού εκχυλίσματος σπόρων τριγωνέλλας (0,25 και 0,5 g ανά kg σωματικού βάρους) από αρουραίους με επαγόμενο διαβήτη για 14 ημέρες μείωσε σημαντικά τη γλυκόζη του ορού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι αλλαγές στα επίπεδα της γλυκόζης ήταν παρόμοιες με αυτές που προκαλεί η χορήγηση του αντιδιαβητικού φαρμάκου γλιβενκλαμίδη (Eidi et al. 2007). Το αντιδιαβητικό δυναμικό του εκχυλίσματος των σπόρων τριγωνέλλας αναλύθηκε σε μια μελέτη 4 εβδομάδων σε αρουραίους Sprague-Dawley με επαγόμενο από στρεπτοζοκίνη διαβήτη. Η δόση των 100 mg/kg σωματικού βάρους μείωσε σημαντικά τη γλυκόζη στο αίμα, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση SGOT/AST και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ALT) και τα τριγλυκερίδια. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ήπια προστασία των ηπατικών, νεφρικών και παγκρεατικών ιστών μετά από την χορήγηση των φύλλων του φυτού (Baset et al. 2020). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η επίδραση της δραστηριότητας του εκχυλίσματος του φυτού *Trigonella foenum-graecum* περιλαμβάνει αύξηση της ποσότητας των υποδοχέων της ινσουλίνης στα ερυθροκύτταρα και συνεπώς αύξηση της περιφερικής κατανάλωσης γλυκόζης (Shane-McWhorter 2001). Επιπλέον, σε μια *in vitro* μελέτη, το αιθανολικό εκχύλισμα του φυτού ανέστειλε την δράση της παγκρεατικής λιπάσης και σε μικρότερο βαθμό τη δράση της της α-αμυλάσης (Herrera et al. 2019).

Η κατανάλωση των σπόρων της τριγωνέλλας με τη μορφή χυλού καθυστερεί την κένωση του στομάχου και μετριάζει την απορρόφηση των υδατανθράκων, αυτό πιθανά να οφείλεται στην παρουσία γαλακτομαννανών (Shane-McWhorter 2001). Υπάρχουν επίσης ορισμένες αναφορές που υποδηλώνουν ότι οι υπογλυκαιμικές ιδιότητες του φυτού *Trigonella foenum-graecum* οφείλονται στην υψηλή περιεκτικότητά του σε διαιτητικές ίνες (έως και 30%), ιδιαίτερα στο αδιάλυτο κλάσμα του (Bawadi et al. 2009).

Το φυτό *Trigonella foenum-graecum* μπορεί να ρυθμίσει επίσης το λιπιδαιμικό προφίλ. Σε μια μελέτη με επίμυες Wistar με παχυσαρκία που προκλήθηκε από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, παρατηρήθηκε μείωση της αύξησης του σωματικού βάρους, του δείκτη μάζας σώματος, της γλυκόζης

του αίματος, του βάρους του λευκού λιπώδους ιστού και της ινσουλίνης του ορού (Kumar et al. 2014). Σε μια κλινική μελέτη, η χορήγηση 25 mg διαλύματος σκόνης από σπόρους τριγωνέλλας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 για 30 ημέρες βελτίωσε σημαντικά το λιπιδαιμικό τους προφίλ (Alem Geberemeskel et al. 2019).

Σε μια άλλη κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, χορηγήθηκαν σε 20 ασθενείς (Ομάδα Α) 5 mg γλιπιζίδης μια φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες (η γλιπιζίδα είναι ένα αντιδιαβητικό φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των σουλφονυλουρίων), σε 20 ασθενείς (Ομάδα Β) 500 mg εκχυλίσματος σπόρων τριγωνέλλας δύο φορές την ημέρα και σε 20 ασθενείς (Ομάδα Γ) 2,5 mg γλιπιζίδης + 500 mg εκχυλίσματος σπόρων τριγωνέλλας μια φορά την ημέρα. Η θεραπεία με το εκχύλισμα του φυτού (μόνο του ή σε συνδυασμό με φάρμακα) βελτίωσε σημαντικά το γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε, σε όλες τις ομάδες, σημαντική μείωση της γλυκόζης αίματος νηστείας (Ομάδα Α -33,97% > Ομάδα Γ -29,96% > Ομάδα Β -24,62%) και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Ομάδα Α -12,98% > Ομάδα Γ -10,62% > Ομάδα Β -9,38%). Επίσης στις ομάδες Β και Γ, σημειώθηκε σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης (Ομάδα Β: -5,66%, Ομάδα Γ -3,87%), των τριγλυκεριδίων του πλάσματος (Ομάδα Β: -17,23%, Ομάδα Γ: -11,34%) και της LDL χοληστερόλης (Ομάδα Β: -4,15%, Ομάδα Γ: -2,68%) (Singh et al. 2016).

Επίσης μια μετα-ανάλυση σε 10 κλινικές δοκιμές που συμμετείχαν ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έδειξε ότι η τριγωνέλλα μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο. Συγκεκριμένα μειώθηκε το επίπεδο γλυκόζης αίματος νηστείας κατά -0,96 mmol/l, η τιμή της HbA1c κατά -0,85% και το επίπεδο της μεταγευματικής γλυκόζης (2 ώρες μετά το γεύμα) κατά -2,19 mmol/l (Neelakantan et al. 2014).

Οι αναλύσεις που αφορούν την αλλεργιογόνο δράση του φυτού *Trigonella foenum-graecum*, έδειξαν ότι η τριγωνέλλα έχει πολλά πιθανά αλλεργιογόνα και υψηλό επίπεδο διασταυρούμενης αντίδρασης με τα φιστίκια (Fæste et al. 2009). Επιπλέον, αυτό το φυτό είναι πιθανό να προκαλέσει τερατογένεση και αποβολή και να αλλάξει τη βιοχημεία του αίματος (Ouzir et al. 2016). Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (European Food Safety Authority EFSA), μόνο για τους σπόρους της τριγωνέλλας, δεν απαιτείται αξιολόγηση ασφάλειας (EU Novel Food Catalogue).

5.2.7 *Cinnamomum zeylanicum* J. Presl ή *Cinnamomum verum* J. Presl



Από το φυτό *Cinnamomum zeylanicum* J.Presl, εξάγεται το παγκοσμίως γνωστό μπαχαρικό κανέλα. Το φυτό ανήκει στην οικογένεια *Lauraceae*, είναι ένα αιθιαλές δέντρο ύψους 10-15 m, το οποίο κατάγεται από τη Σρι Λάνκα και τη Νότια Ινδία, αλλά καλλιεργείται σε διάφορες περιοχές της νότιας Ασίας και της Βόρειας Αμερικής. Το όνομα κανέλα Κεϋλάνης προήλθε από το προηγούμενο

όνομα της Σρι Λάνκα. Ο φλοιός (μετά την ξήρανση) είναι το σημαντικότερο μέρος του φυτού με αξιόλογες φαρμακευτικές ιδιότητες και περιέχει 0,5% έως 4,0% λάδι, ανάλογα με την προέλευση της πρώτης ύλης. Τα κύρια συστατικά των ελαίων του φλοιού είναι η κινναμαλδεΰδη (*cinnamaldehyde*, C_9H_8O) (65–75%), ο οξικός κινναμυλεστέρας (*cinnamyl acetate*, $C_{11}H_{12}O_2$) και η ευγενόλη (*eugenol*, $C_{10}H_{12}O_2$) (περίπου 5% συνολικά), καθώς και το β-καρυοφυλλένιο (έως 4%) (*β-caryophyllene*, $C_{15}H_{24}$). Επιπλέον, ο φλοιός περιέχει πολυσακχαρίτες (βλέννα), κινναμωμικό οξύ (*cinnamic acid* $C_9H_8O_2$), ένα φαινολικό οξύ και τα παράγωγά του, ολιγομερείς προανθοκυανιδίνες, διτερπένια και άλλα. (Singh et al. 2021), (Momtaz et al. 2018). Για αιώνες, η κανέλα έχει χρησιμοποιηθεί στην Κίνα ως μπαχαρικό και επίσης ως παραδοσιακό φάρμακο για το κρυολόγημα και τη γρίπη (Tapsell et al. 2006). Ιστορικά, ήταν επίσης γνωστό για τις αντιβακτηριακές του ιδιότητές (Vasconcelos et al. 2018).

Σε μια *in vitro* μελέτη βρέθηκε ότι η παρουσία του πολυμερούς μεθυλο-υδροξυχαλκόνης (*methylhydroxychalcone polymer* MHCP) διεγείρει, σχεδόν όπως η ινσουλίνη, την πρόσληψη γλυκόζης από τα λιποκύτταρα. Η μεθυλο-υδροξυχαλκόνη ενεργοποιεί την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα της ινσουλίνης και, επομένως, την πρόσληψη της γλυκόζης και τη σύνθεση γλυκογόνου. Παρατηρήθηκε επίσης συνέργεια μεταξύ της μεθυλο-υδροξυχαλκόνης και της ινσουλίνης, καθώς η ταυτόχρονη εφαρμογή και των δύο ουσιών προκάλεσε μια σημαντικά καλύτερη απόκριση από το άθροισμα των αποκρίσεων που προέκυψαν από τη χωριστή εφαρμογή τους. (Jarvill-Taylor et al. 2001).

Μια άλλη μελέτη σε αρουραίους έδειξε ότι η κινναμαλδεΰδη (*cinnamaldehyde*) έχει αντιγλυκαιμική και αντιλιπιδαιμική δράση. Η κινναμαλδεΰδη είναι ένα αιθέριο έλαιο που δίνει στην κανέλα τη γεύση της, και ενεργοποιεί θερμογόνες και μεταβολικές αντιδράσεις στα λιποκύτταρα. Η αντιδιαβητική δράση παρατηρήθηκε σε διαβητικούς αρουραίους μετά από την χορήγηση 200 mg αιθανολικού εκχυλίσματος *Cinnamomum zeylanicum* ανά κιλό σωματικού βάρους μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Συγκεκριμένα μειώθηκαν τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος από 257,0 σε 122,9 mg/dl μετά από 4 εβδομάδες, καθώς και τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Sharafeldin and Rizvi 2015). Η κινναμαλδεΰδη μπορεί να βελτιώσει την πρόσληψη γλυκόζης αφενός αυξάνοντας τα επίπεδα της κινάσης AKT, της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS, το παραγόμενο NO στο αγγειακό ενδοθήλιο από την eNOS, προάγει την αγγειοδιαστολή), της πρωτεΐνης IRS1, καθώς και της κινάσης PI3K που είναι πολύ σημαντική για τη σηματοδότηση της ινσουλίνης, και αφετέρου, μειώνοντας την έκφραση του ενζύμου NOX4 (NADPH oxidase 4) και κατά συνέπεια των επιπέδων των ROS. Έτσι μπορεί με τις παραπάνω δράσεις της να εξισορροπεί αποτελεσματικά την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης (Singh et al. 2021).

Επίσης μεταξύ των μεμονωμένων βιοδραστικών ουσιών της κανέλας, οι πολυφαινόλες όπως η ευγενόλη και η πυρογαλλόλη (*pyrogallol* $C_6H_3(OH)_3$), μπορούν να επιδείξουν αντιδιαβητικές ιδιότητες ανανεώνοντας τα βήτα κύτταρα προκαλώντας υπογλυκαιμικές και υπολιπιδαιμιδικές δράσεις (Singh et al. 2021), ενώ το μεθανολικό εκχύλισμα της κανέλας μπορεί να καταστέλλει τη δραστηριότητα της α -γλυκοσιδάσης και της α -αμυλάσης. Επιπλέον το μεθανολικό εκχύλισμα της κανέλας έδειξε συνεργιστική δράση όταν συγχορηγήθηκε με πράσινο τσάι σε μοντέλα διαβητικών αρουραίων (πρόκληση με στρεπτοζοτοκίνη), μειώνοντας σημαντικά τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και το σωματικό βάρος των ζώων. Επίσης, σύμφωνα με μία μελέτη, το υδατικό εκχύλισμα της κανέλας έδειξε αξιοσημείωτη αντιδιαβητική δράση σε μοντέλα αρουραίων ύστερα από πρόκληση με αλλοξάνη, μειώνοντας τη γλυκόζη νηστείας στο αίμα, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και την ολική χοληστερόλη όταν δοκιμάστηκαν για τριάντα ημέρες (El-Desoky et al. 2012). Ομοίως κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο φλοιός της κανέλας σε δόσεις 1-6 g την ημέρα προκαλεί μείωση του κλάσματος της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL-χοληστερόλης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Santos and da Silva 2018).

Μια άλλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή έδειξε ότι η χρήση της κανέλας στη διατροφή ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μπορεί, σε μια δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη, να μειώσει τη γλυκαιμία μετά από 90 λεπτά σε 224 mg/dl, ενώ χωρίς τη χρήση κανέλας στους ίδιους ασθενείς, τα επίπεδα της γλυκόζης μετά από 90 λεπτά ήταν 270 mg/dl (Mirfeizi et al. 2016). Σε μία άλλη μελέτη παρατηρήθηκε, ότι η χορήγηση 3000 mg σκόνης κανέλας ημερησίως σε 44 ασθενείς για 8 εβδομάδες, μείωσε τα επίπεδα της ινσουλίνης στον ορό κατά 12,87 mIU/dm³ καθώς και τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος νηστείας κατά 0,45 mg/dl (Vafa et al 2012). Σε μια κλινική δοκιμή διάρκειας τριών μηνών, όπου χορηγήθηκαν 500 mg συμπληρώματος κανέλας σε 138 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (63 άνδρες και 75 γυναίκες, 30-80 ετών), προκλήθηκε μείωση σε όλες τις γλυκαιμικές παραμέτρους, χωρίς να υπάρξουν παρενέργειες, ενώ ο καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος παρατηρήθηκε σε ασθενείς των οποίων οι τιμές του ΔΜΣ ήταν μεγαλύτερες από 27 (Zare et al. 2019). Μια άλλη κλινική μελέτη φάσης 1, στην οποία συμμετείχαν 30 υγιείς ενήλικες (50% ήταν άνδρες, ηλικίας: 21-58 ετών) έδειξε ότι η κανέλα δεν είχε σημαντική τοξικότητα ή παρενέργειες (Ranasinghe et al 2017).

Σε μια ανασκόπηση 8 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, βρέθηκε ότι η αποκλειστική θεραπεία με σκόνη ή υδατική μορφή κανέλας, σε διαφορετικές δόσεις που ξεκινούν από 0,5 g έως 5 g την ημέρα, βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και προδιαβητικούς ασθενείς. (Medagama 2015). Το συμπλήρωμα κανέλας μείωσε την αρτηριακή πίεση των ασθενών με διαβήτη σε κλινικές δοκιμές, ενώ δεν επηρέασε το σωματικό βάρος, τον δείκτη μάζας σώματος και την περιμέτρο της μέσης (Jamali et al. 2020).

Στην Ευρώπη, σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (*European Food Safety Authority* EFSA), ο φλοιός του φυτού *Cinnamomum zeylanicum* χρησιμοποιείται στην μαγειρική και τα φύλλα του χρησιμοποιούνται ως συμπληρώματα διατροφής. Η εφαρμογή της κανέλας ως συμπληρωματικός παράγοντας στον μεταβολισμό των υδατανθράκων θα μπορούσε να είναι μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική λύση σε λειτουργικά τρόφιμα που θα υποστηρίξουν τη θεραπεία του διαβήτη και της παχυσαρκίας.

5.2.8 *Hordeum vulgare* L.



To Hordeum vulgare L. (οικογένεια: *Poaceae*) είναι ένα ετήσιο ποώδες μονοκοτυλήδονο φυτό ευρέως γνωστό ως κριθάρι. Η περιεκτικότητα του κριθαριού σε β-γλυκάνες - διαιτητικές ίνες που παρουσιάζουν αντιδιαβητική δράση - είναι υψηλή.

Σε μια μελέτη, η από του στόματος χορήγηση β-γλυκανών σε παχύσαρκα ποντίκια με διαβήτη τύπου 2 και δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οδήγησε σε σημαντική μείωση του επιπέδου της γλυκόζης στο αίμα (Cao et al. 2017). Ο υποκείμενος μηχανισμός πιστεύεται ότι είναι η καταστολή της έκφρασης του μεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-1 (*sodium-glucose transporter-1* SGLT1), ενός συμμεταφορέα γλυκόζης που βρίσκεται στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου.

Επιπλέον οι β-γλυκάνες προώθησαν τη σύνθεση του γλυκογόνου, ανέστειλαν τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, κατέστειλαν τη διήθηση των μακροφάγων και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (Cao et al. 2016). Το κριθάρι είναι επίσης πλούσιο σε μαγνήσιο που δρα ως συμπαραγοντας για περισσότερα από 300 ένζυμα, συμπεριλαμβανομένων των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στην έκκριση της ινσουλίνης.

Σε μια άλλη μελέτη χορηγήθηκε υδροαλκοολικό εκχύλισμα σπόρων κριθαριού σε διαβητικούς αρουραίους (επαγωγή με στρεπτοζοτοκίνη) για 11 ημέρες. Μετά από 11 ημέρες καθημερινής θεραπείας μειώθηκαν αποτελεσματικά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Επιπλέον, αποκαταστάθηκε το σωματικό βάρος των διαβητικών αρουραίων στο τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα του εκχυλίσματος των σπόρων κριθαριού σε φυτικές ίνες, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στον γλυκαιμικό έλεγχο αλλά και στην μείωση του σωματικού βάρους (Minaiyan et al. 2014)

Σύμφωνα με πολλές κλινικές μελέτες οι β-γλυκάνες από το κριθάρι βελτίωσαν τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη, κυρίως μειώνοντας τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Τα

τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε β-γλυκάνες έχουν χαμηλότερο γλυκαιμικό δείκτη και οι ασθενείς με διαβήτη θα μπορούσαν να αντικαθιστούν τις τροφές με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη με τροφές χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη προκειμένου να έχουν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο (Ames et al. 2015).

5.2.9 *Morus alba* L. (Λευκή Μουριά)



Η μουριά είναι ένα ταχέως αναπτυσσόμενο, φυλλοβόλο δέντρο με μήκος έως και 20 μέτρα από την οικογένεια *Moraceae*. Η λευκή μουριά προέρχεται από την Κίνα, αλλά απαντάται και σε άλλες ασιατικές χώρες καθώς και στην Αμερική. Στην Ευρώπη μεταφέρθηκε τον 11ο αιώνα με τις κάμπιες μεταξοσκώληκα, οι οποίες τρέφονται με τα φύλλα της μουριάς. Οι ιστορικές πηγές έχουν αποκαλύψει ότι όλα τα μέρη του δέντρου (καρποί,

φύλλα φλοιός) χρησιμοποιούνταν στην ιατρική ήδη από το 3000 π.Χ. (Kumari et al. 2009). Οι τρεις κύριες ενώσεις με υπογλυκαιμική δράση που απομονώθηκαν από το φυτό είναι η μορασίνη M (*moracin* M $C_{14}H_{10}O_4$), η στεππογενίνη-4'-O-β-D-γλυκοζιάδη (*steppogenin-4'-Ob-D-glucoside* $C_{21}H_{22}O_{11}$) και η μουλμπεροσίδη A (*Mulberroside A* $C_{26}H_{32}O_{14}$). Αυτές οι ενώσεις μείωσαν τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος νηστείας σε μοντέλα ποντικών μετά από πρόκληση διαβήτη με αλλοξάνη (Zhang et al. 2009). Επιπλέον, τα αλκαλοειδή που εξάγονται από τα φύλλα της μουριάς βρέθηκε ότι έχουν αντιδιαβητικές ιδιότητες. Έχει αναφερθεί ότι η 1-δεοξυνοζιριμυκίνη (*1-deoxynojirimycin* DNJ, $C_6H_{13}NO_4$), ένα αλκαλοειδές που περιέχεται στα φύλλα της μουριάς, μειώνει τη δραστηριότητα της α-γλυκοσιδάσης μέσω ανταγωνιστικής αναστολής. Η υπογλυκαιμική δράση της 1-δεοξυνοζιριμυκίνης διαπιστώθηκε σε μια μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκε εκχύλισμα από τα φύλλα της μουριάς σε διαβητικούς αρουραίους για 5 εβδομάδες και τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα μειώθηκαν κατά 5% (Musabayane et al. 2006). Η ισοκερκιτρίνη (*isoquercitrin* $C_{21}H_{20}O_{12}$) και η αστραγαλίνη (*astragalin* $C_{21}H_{20}O_{11}$) δύο φλαβονοειδή από τα φύλλα της μουριάς, βρέθηκε, σε μια *in vitro* μελέτη, ότι αναστέλλουν τη δραστηριότητα της α-γλυκοσιδάσης. Μια *in vivo* μελέτη έδειξε επίσης ότι τα φλαβονοειδή από τα φύλλα της μουριάς μείωσαν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και ανέστειλαν τη δραστηριότητα της α-γλυκοσιδάσης (Tian et al. 2016), ενώ το μεθανολικό εκχύλισμα από τα φύλλα της μουριάς ανέστειλε σε μια *in vitro* μελέτη τη δράση της α-αμυλάσης (Sudha et al. 2011).

Άλλο ένα φλαβονοειδές της μουριάς η μορίνη (*morin*, $C_{15}H_{10}O_7$) ενεργοποιεί τους υποδοχείς της ινσουλίνης διεγείροντας τις μεταβολικές οδούς (Salehi et al. 2019). Μπορεί επίσης να μειώσει το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου σε διαβητικούς αρουραίους (Pandey et al. 2019). Το στρες του

ενδοπλασματικού δικτύου συμβάλλει, σε συνδυασμό με την υπεργλυκαιμία, σε μεγάλο βαθμό στην παθογένεση του διαβήτη τύπου 2. Οι πολυσακχαρίτες που απομονώθηκαν από τα φύλλα της μουριάς αναφέρθηκε ότι μειώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα, βελτιώνουν την ανοχή στη γλυκόζη, αυξάνουν την περιεκτικότητα σε ηπατικό γλυκογόνο και αναστέλλουν τη δραστηριότητα της α-γλυκοσιδάσης. Οι πολυσακχαρίτες α-αραβινόζη, α-ξυλόζη, α-γλυκόζη, α-ραμνόζη και α-μαννόζη επιδιορθώνουν τα β-κύτταρα του παγκρέατος, με αποτέλεσμα να αυξηθεί η έκκριση της ινσουλίνης και να μειωθεί η συσσώρευση του ηπατικού λίπους σε διαβητικούς αρουραίους (Tian et al. 2016). Σε μια ομάδα διαβητικών αρουραίων που έλαβαν θεραπεία με πολυσακχαρίτες που απομονώθηκαν από τα φρούτα της μουριάς για 7 εβδομάδες, παρατηρήθηκε μείωση της γλυκόζης αίματος νηστείας και της ινσουλίνης του ορού νηστείας. Επίσης βελτιώθηκαν οι τιμές της γλυκόζης αίματος κατά τις μετρήσεις της δοκιμασίας ανοχής στην γλυκόζη, σε σύγκριση με μια ομάδα στην οποία χρησιμοποιήθηκε δίαιτα χωρίς αυτούς τους πολυσακχαρίτες. Επιπλέον, οι πολυσακχαρίτες από τα φρούτα της μουριάς που χρησιμοποιούνται στη διατροφή συνέβαλαν στη βελτίωση των παγκρεατικών ιστών σε διαβητικούς αρουραίους (Jiao et al. 2017). Μια μελέτη σε διαβητικά ποντίκια που τρέφονταν για 28 ημέρες με ένα μείγμα από φύλλα μουριάς και πίτουρο βρώμης (6 g ανά kg σωματικού βάρους, αναλογία 1:1) έδειξε σημαντικά υψηλότερη υπογλυκαιμική δραστηριότητα, δηλ. χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας και καλύτερη ικανότητα ανοχής στη γλυκόζη σε σύγκριση με τα ποντίκια που τρέφονταν αποκλειστικά με φύλλα μουριάς ή αποκλειστικά με πίτουρο βρώμης (στην ίδια ποσότητα). Διαπιστώθηκε επίσης ότι αυτός ο συνδυασμός είχε πιο σημαντικές ανασταλτικές επιδράσεις στις δραστηριότητες της τρανσαμινάσης της αλανίνης και της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (Hu et al. 2019). Μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη σε 10 άτομα με διαβήτη τύπου 2 (59-75 ετών) και σε 10 υγιή άτομα (24-61 ετών), τα οποία λάμβαναν από του στόματος εκχύλισμα φύλλων μουριάς (1 g) ή εικονικό φάρμακο συν 75 g σακχαρόζης, έδειξε αξιοσημείωτη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα μετά από 2 ώρες, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Mudra et al. 2007). Σε μια άλλη δοκιμή αξιολογήθηκε η υπογλυκαιμική δράση των φύλλων της μουριάς, σε σύγκριση με την αντιδιαβητική δράση του τυπικού φαρμάκου γλιβενκλαμίδη. Οι συνολικά 24 ασθενείς (40-60 ετών) με διαβήτη τύπου 2 χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, η μια ομάδα λάμβανε την θεραπεία με τη μουριά και η άλλη ομάδα την θεραπεία με την γλιβενκλαμίδη, για 30 ημέρες. Στους ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε η θεραπεία με τα φύλλα της μουριάς, βελτιώθηκε σημαντικά ο γλυκαιμικός έλεγχος έναντι της θεραπείας με γλιβενκλαμίδη. Επίσης μειώθηκε σημαντικά η συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης του ορού, των τριγλυκεριδίων, της LDL και της VLDL- χοληστερόλης, ενώ αυξήθηκε η HDL-χοληστερόλη. Οι ασθενείς που λάμβαναν τη θεραπεία με γλιβενκλαμίδη εμφάνισαν οριακή βελτίωση στον γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ οι αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ δεν ήταν σημαντικές, εκτός από τα τριγλυκερίδια (Andallu et al. 2001). Επιπλέον,

σε μια άλλη διασταυρούμενη δοκιμή παρατηρήθηκε αναστολή της απορρόφησης των υδατανθράκων κατά 25% σε υγιή άτομα, όταν μαζί με ένα δοκιμαστικό γεύμα έλαβαν ένα παρασκεύασμα που περιείχε εκχύλισμα από τα φύλλα μαύρου τσαγιού (0,1 g), πράσινου τσαγιού (0,1 g) και εκχύλισμα από τα φύλλα μουριάς (1,0 g) (Zhong et al. 2006). Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε 24 υγιή άτομα, έδειξε ότι η εφάπαξ από του στόματος χορήγηση 0,8 και 1,2g σκόνης από τα φύλλα μουριάς, η οποία εμπλουτίστηκε με την βιοδραστική ουσία 1-δεοξυνοζιριμυκίνη (DNJ), κατέστειλε σημαντικά την αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης στο αίμα. Αυτό το αποτέλεσμα συνηγορεί υπέρ της χρήσης της 1-δεοξυνοζιριμυκίνης ως συμπλήρωμα διατροφής στην θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη (Kimura et al. 2007).

Οι μελέτες δείχνουν ότι τα φύλλα της λευκής μουριάς δεν παρουσιάζουν οξεία τοξικότητα ($LD_{50} > 15,0$ g/kg σωματικού βάρους). Η μέση θανατηφόρος δόση (*Lethal Dose*, LD_{50}) είναι μέτρο της οξείας τοξικότητας και μια ουσία με $LD_{50} < 1$ mg/kg χαρακτηρίζεται ως άκρως τοξική, ενώ με $LD_{50} > 500$ mg/kg ελαφρώς τοξική. Η τιμή NOAEL (*No-Observed-Adverse-Effect Level*) για τα φύλλα της μουριάς, είναι 7,5 g ανά kg σωματικού βάρους την ημέρα. Η τιμή NOAEL, μέτρο για τον προσδιορισμό της χρόνιας τοξικότητας, είναι η μέγιστη συγκέντρωση μιας ουσίας η οποία στο διάστημα της κανονικής ζωής ενός πειραματόζωου δεν προκαλεί μη αναστρέψιμες δυσμενείς επιδράσεις (Li et al. 2018). Ωστόσο, σύμφωνα με τον κατάλογο των τροφίμων της ΕΕ, το μόνο μορφολογικό στοιχείο της λευκής μουριάς (*Morus alba*) που αναγνωρίζεται ως ασφαλές συστατικό τροφίμων στην Ευρωπαϊκή Ένωση είναι ο καρπός της (EU Novel Food Catalogue).

5.2.10 *Curcuma longa* L.



Το φυτό *Curcuma longa* L. ανήκει στην οικογένεια *Zingiberaceae*, είναι γνωστό ως κουρκουμάς και χρησιμοποιείται συνήθως ως μπαχαρικό. Αυτό το φυτό είναι πολυετές, χαρακτηρίζεται από πορτοκαλί κονδυλώδη ριζώματα και καλλιεργείται ευρέως στη Νοτιοανατολική Ασία, όπου χρησιμοποιείται ως φυσικό θεραπευτικό φάρμακο για διάφορες παθολογικές καταστάσεις από την αρχαιότητα.

Το βασικό συστατικό του κουρκουμά είναι η ουσία κουρκουμίνη. Η κουρκουμίνη ανήκει στην κατηγορία των ενώσεων των κουρκουμινοειδών. Το μεγαλύτερο ποσοστό κουρκουμίνης περιέχεται στο είδος *Curcuma longa* (1000-3189mg/100gr). Ο κουρκουμάς περιέχει επίσης αρωματικές ουσίες και συγκεκριμένα τα έλαια *ar-turmerone*, *atlantone* και *zingiberene* που χαρακτηρίζονται από ευρεία χημική ποικιλότητα και περιέχουν πτητικά συστατικά σε ποσοστό 85-99%, τα οποία είναι μείγμα από τερπενικές ενώσεις και άλλες αρωματικές αλειφατικές ενώσεις.

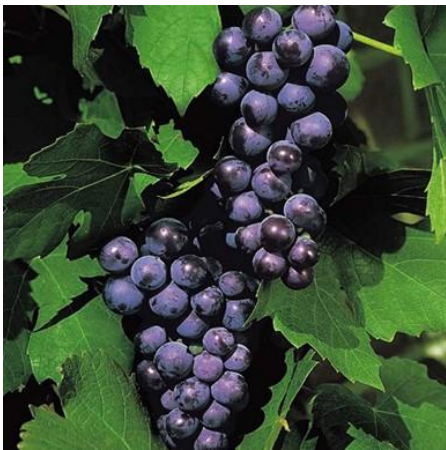
Τα κουρκουμινοειδή κουρκουμίνη (*curcumin* I, $C_{21}H_{20}O_6$), δεμεθοξικουρκουμίνη (*demethoxycurcumin* ή *Curcumin* II, $C_{20}H_{18}O_5$) και διςδεμεθοξικουρκουμίνη (*bisdemethoxycurcumin* ή *Curcumin* III, $C_{19}H_{16}O_4$), που απομονώθηκαν από το φυτό *Curcuma longa*, βρέθηκε ότι αναστέλλουν την δράση της α -γλυκοσιδάσης, ενώ η κουρκουμίνη III έδειξε την πιο ισχυρή ανασταλτική δράση. Επίσης τα πτητικά έλαια από το ρίζωμα του φυτού ανέστειλαν την δράση της α -γλυκοσιδάσης. Η ξήρανση των ριζωμάτων βρέθηκε ότι ενισχύει τις ανασταλτικές ιδιότητες των πτητικών ελαίων για τα ένζυμα α -γλυκοσιδάση και α -αμυλάση, με το κυριότερο πτητικό συστατικό του ριζώματος, την η αρωματική αλειφατική ένωση *ar-turmerone* ($C_{15}H_{20}O$), να δείχνει ισχυρή ανασταλτική δράση για αυτά τα δύο ένζυμα (Lekshmi et al. 2021), (Kalaycioğlu et al. 2017). Ομοίως η τουρμερίνη, (*Turmerin*), μια υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη που βρίσκεται στο ρίζωμα του κουρκουμά, αναστέλλει τις δραστηριότητες της α -αμυλάσης και της α -γλυκοσιδάσης (Lekshmi et al. 2012).

Σε μια κλινική μελέτη, παχύσαρκοι διαβητικοί ασθενείς (διαβήτης τύπου 2) έλαβαν για 12 εβδομάδες κάψουλες που περιείχαν 200 mg αιθανολικού εκχυλίσματος του φυτού *Curcuma longa* και 200 mg υδατικού εκχυλίσματος του φυτού *Allium sativum* (σκόρδο). Ο συνδυασμός των φυτών *Curcuma longa* και *Allium sativum* στα 2,4 g συνολικής δόσης έδειξε εξέχουσα αντιπεργλυκαιμική δράση στους ασθενείς, μειώνοντας τη γλυκόζη αίματος νηστείας, τα επίπεδα της γλυκόζης 2 ώρες μετά το γεύμα, τα επίπεδα της HbA1c και τον δείκτη μάζας σώματος, χωρίς να εμφανίζουν παρενέργειες (Sukandar et al. 2010). Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή 240 προδιαβητικά άτομα χωρίστηκαν τυχαία για να λάβουν είτε κουρκουμίνη (250 mg κουρκουμίνης/ημέρα) είτε κάψουλες εικονικού φαρμάκου για 9 μήνες. Μετά από αυτή την περίοδο, το 16,4% των ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου διαγνώστηκε με ΣΔ2, ενώ στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με κουρκουμίνη, κανένας δεν διαγνώστηκε με διαβήτη. Επιπλέον, τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με κουρκουμίνη, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα αδιπνονεκτίνης και χαμηλότερη αντίσταση στην ινσουλίνη. (Chuengsamarn et al. 2012).

Επίσης, σε μια άλλη κλινική μελέτη αναφέρεται ότι η λήψη συμπληρωμάτων κουρκουμίνης (475 mg) για 10 ημέρες, από ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που λάμβαναν θεραπεία με γλιβενκλαμίδη (αντιδιαβητικό φάρμακο το οποίο ανήκει στην κατηγορία των σουλφονουλουριών) μείωσε την

υπεργλυκαιμία και την υπερλιπιδαιμία. Συγκεκριμένα, μειώθηκαν τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας, της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας και των τριγλυκεριδίων, ενώ αυξήθηκαν τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (Neerati et al. 2014). Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή χορηγήθηκε σε 100 υπέρβαρους/παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ2 συμπλήρωμα κουρκουμίνης (300 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για μια περίοδο τριών μηνών. Σε αυτή τη δοκιμή, στην ομάδα που λάμβανε το συμπλήρωμα κουρκουμίνης μειώθηκαν σημαντικά, τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος νηστείας και της HbA1c, καθώς και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ορού και των ολικών ελεύθερων λιπαρών οξέων. Επίσης βελτιώθηκε η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (Na et al. 2013).

5.2.11 *Vitis vinifera* L.



Το φυτό *Vitis vinifera* L., γνωστό ως αμπέλι ή κόκκινο σταφύλι, ανήκει στην οικογένεια *Vitaceae* και είναι εγγενές στη νότια Ευρώπη και τη δυτική Ασία. Ωστόσο, καλλιεργείται παγκοσμίως, γεγονός που το καθιστά τη μεγαλύτερη καλλιέργεια φρούτων στον κόσμο. Ο σπόρος και η φλούδα του σταφυλιού περιέχουν πολλά ενεργά συστατικά όπως φλαβονοειδή, πολυφαινόλες, ανθοκυανίνες, προανθοκυανιδίνες και προκυανιδίνες. Η κερσετίνη, η μυρικετίνη (*myricetin*, $C_{15}H_{10}O_8$) και η ρεσβερατρόλη (*resveratrol*, $C_{14}H_{12}O_3$) είναι οι τρεις πιο αξιολογές πολυφαινολικές ενώσεις που βρίσκονται στα κόκκινα σταφύλια, έχουν αντιδιαβητικές ιδιότητες και προστατεύουν από τις επιπλοκές του διαβήτη (Nassiri and Hosseinzadeh 2009)..

Η μυρικετίνη χρησιμοποιείται ως παραδοσιακό φάρμακο στη βόρεια Βραζιλία για τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας (Ding et al. 2012). Μελέτες που έγιναν σε διαβητικούς αρουραίους έδειξαν ότι η μυρικετίνη προλαμβάνει την κατάσταση της υπεργλυκαιμίας μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Η μυρικετίνη έχει την ικανότητα να προάγει την πρόσληψη της γλυκόζης στον υποκνημίδιο μυ και στο ήπαρ και να ενισχύει τη δραστηριότητα της ηπατικής συνθάσης του γλυκογόνου και επομένως τη σύνθεση του γλυκογόνου στα ηπατοκύτταρα των διαβητικών αρουραίων (Liu et al. 2005), (Ong et al. 2005). Μια άλλη *in vivo* μελέτη, σε αρουραίους που τρέφονταν για 6 εβδομάδες με δίαιτα που περιείχε 60% φρουκτόζη, και τους χορηγήθηκε μυρικετίνη ενδοφλεβίως 3 φορές την ημέρα για 14 ημέρες, έδειξε ότι τα επίπεδα της γλυκόζης και των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα μειώθηκαν σημαντικά. Επίσης, μειώθηκε η αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξήθηκε η ευαισθησία στην ινσουλίνη (Liu et al. 2007). Αναφέρεται ότι η μυρικετίνη έχει προστατευτική δράση σε πολλές κυτταρικές ανωμαλίες που οφείλονται στο οξειδωτικό στρες, το οποίο προκαλείται εξαιτίας του διαβήτη και της παχυσαρκίας.

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η μυρικετίνη θα μπορούσε να απομακρύνει αποτελεσματικά τις δραστικές μορφές οξυγόνου, εξαιτίας του μεγάλου αριθμού ενεργών υδροξυλομάδων στη δομή της. Μια κλινική μελέτη στην οποία ελήφθησαν δείγματα αίματος από ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, έδειξε ότι η μυρικετίνη σε μικρογραμμομοριακές συγκεντρώσεις προστατεύει σημαντικά την υπεροξειδωση των λιπιδίων της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων και την οξειδωση των πρωτεϊνών, η οποία αυξήθηκε όταν τα ερυθροκύτταρα υποβλήθηκαν σε *in vitro* οξειδωτικό στρες (Pandey et al. 2009), (Li and Ding 2012). Επίσης έχει αναφερθεί ότι η μυρικετίνη μπορεί να αναστείλλει την δραστηριότητα της παγκρεατικής α-αμυλάσης και να σταματήσει την δημιουργία των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης σε διαβητικές καταστάσεις (Pandey and Rizvi 2014), (Liu et al. 2007).

Η ρεσβερατρόλη, είναι μια φυτική ένωση που ανήκει στην κατηγορία των στιλβενοειδών (*stilbenoids*), με το στιλβένιο -έναν αρωματικό υδρογονάνθρακα- να αποτελεί τη βασική της δομή. Η ρεσβερατρόλη μπορεί να προστατεύσει από τη διαβητική νεφροπάθεια, καθώς όπως έδειξε μια *in vivo* μελέτη, μείωσε σημαντικά τη νεφρική δυσλειτουργία και το οξειδωτικό στρες όταν χορηγήθηκε σε διαβητικούς αρουραίους (Sharma et al. 2006). Η ρεσβερατρόλη μπορεί επίσης να μειώσει την γλυκαιμία και να δράσει προστατευτικά έναντι του οξειδωτικού στρες όπως έδειξε μια άλλη *in vivo* μελέτη. Η από του στόματος χορήγηση ρεσβερατρόλης (5 mg/kg σωματικού βάρους) σε διαβητικούς αρουραίους για 30 ημέρες, έδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), των κυτοκινών IL-1β και IL-6, των παραγόντων TNF-α και NFκB (παράγοντες που συνδέονται με φλεγμονώδεις καταστάσεις) και των επιπέδων του μονοξειδίου του αζώτου (τα υψηλά επίπεδα NO συμβάλλουν στην κυτταρική τοξικότητα). Επιπλέον, η δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων, παγκρεατική δισμουτάση του υπεροξειδίου του υδρογόνου (SOD), καταλάση, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx), και S-τρανσφεράσες της γλουταθειόνης (GSTs) ήταν μειωμένη στους διαβητικούς αρουραίους, καθώς επίσης και οι συγκεντρώσεις των αντιοξειδωτικών μορίων, βιταμίνη C, βιταμίνη E και γλουταθειόνη (GSH), στο πλάσμα ήταν χαμηλές. Μετά την χορήγηση της ρεσβερατρόλης η δραστηριότητα των ενζύμων καθώς και οι συγκεντρώσεις των αντιοξειδωτικών μορίων επανήλθαν σχεδόν στα φυσιολογικά επίπεδα (Palsamy 2010). Επιπλέον, σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 3 μηνών σε 62 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ηλικιακό εύρος: 30-70 ετών), το συμπλήρωμα ρεσβερατρόλης έδειξε αντιπεργλυκαιμική δράση μειώνοντας την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), της ολικής χοληστερόλης και την συστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Bhatt et al. 2012). Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή, παράλληλη κλινική δοκιμή η λήψη συμπληρωμάτων ρεσβερατρόλης άσκησε ισχυρά αντιδιαβητικά αποτελέσματα σε 66 άτομα (ηλικιακό εύρος: 20-65 ετών) με διαβήτη τύπου 2. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία στην ομάδα παρέμβασης, στην οποία χορηγήθηκε συμπλήρωμα ρεσβερατρόλης (1 g/ημέρα) για 45 ημέρες

και στην ομάδα ελέγχου που έλαβε δισκία εικονικού φαρμάκου. Η θεραπεία με ρεσβερατρόλη μείωσε σημαντικά τη συστολική αρτηριακή πίεση, τη γλυκόζη αίματος νηστείας, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c και την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ οι τιμές της HDL-χοληστερόλης αυξήθηκαν σημαντικά (Movahed et al. 2013). Τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκαγόνης, λόγω της παθοφυσιολογίας του διαβήτη, είναι υψηλά στα άτομα που νοσούν (η ορμόνη φυσιολογικά απελευθερώνεται όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά). Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διασταυρούμενη δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 10 παχύσαρκα άτομα ηλικίας 52 ετών (± 2), με ΔΜΣ 32 kg/m^2 (± 1), χορηγήθηκε συμπλήρωμα ρεσβερατρόλης (Resvida®, 150 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για 30 ημέρες. Η λήψη του συμπληρώματος ρεσβερατρόλης κατέστειλε τις μεταγευματικές αποκρίσεις γλυκαγόνης στα παχύσαρκα άτομα (Knop et al. 2013).

5.2.12 *Panax ginseng* CA Meyer



Το φυτό *Panax ginseng* CA Meyer, γνωστό ως ασιατικό *ginseng*, ανήκει στην οικογένεια *Araliaceae* και είναι ένα φαρμακευτικό φυτό με αντιδιαβητικές ιδιότητες. Οι θεραπευτικές χρήσεις του *ginseng* καταγράφηκαν στην ιατρική συλλογή «*Shen Nong Ben Cao Jing*» πριν από περίπου 2000 χρόνια, και το αντιδιαβητικό δυναμικό του *ginseng* βρέθηκε στην ιατρική συλλογή «*Ben Cao Gang Mu*». Η ονομασία *Panax* σημαίνει «φάρμακο που θεραπεύει όλες τις ασθένειες» και προέρχεται από την ελληνική λέξη «πανάκεια», ενώ η αγγλική λέξη *ginseng* προέρχεται από τον κινεζικό όρο «*rénshēn*» που σημαίνει «ανθρώπινη ρίζα» (αναφέρεται στο χαρακτηριστικό σχήμα της ρίζας, που μοιάζει με μορφή ανθρώπου).

Περισσότερα από 40 δραστικά συστατικά έχουν απομονωθεί και ταυτοποιηθεί από τη ρίζα του *P. ginseng*. Τα κύρια φαρμακολογικά ενεργά συστατικά της ρίζας *ginseng* είναι οι τζινσενοσίδες (*ginsenosides*). Οι τζινσενοσίδες έχουν δομή τεσσάρων δακτυλίων και στεροειδές σώμα με τμήματα σακχάρου. Έχει αναφερθεί ότι το *ginseng* αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνει την λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος και διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης αυξάνοντας την παραγωγή των μεταφορέων γλυκόζης (GLUT). Το εκχύλισμα των καρπών του *P. ginseng* όταν χορηγήθηκε σε ποντίκια που κατέστησαν διαβητικά με στρεπτοζοτοκίνη προκάλεσε διέγερση του πολλαπλασιασμού των β-κυττάρων οδηγώντας σε αυξημένη έκκριση ινσουλίνης και

κατά συνέπεια σε αποτελεσματικότερο έλεγχο του επιπέδου της γλυκόζης στο αίμα (Safaet et al. 2022). Σε μια άλλη *in vivo* μελέτη, σε παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια C57BL/6J ob/ob, χορηγήθηκε εκχύλισμα μούρων *Panax ginseng* για 12 ημέρες. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα απέκτησαν φυσιολογικές τιμές και βελτιώθηκε σημαντικά η ανοχή στην γλυκόζη (Attele et al. 2002).

Στις τζινσενοσίδες που περιέχονται στο *P. ginseng* περιλαμβάνεται, μεταξύ των άλλων, η βιοδραστική ουσία *malonyl ginsenosides*. Η χορήγηση αυτής της ένωσης για 3 εβδομάδες σε διαβητικούς αρουραίους (πρόκληση με στρεπτοζοτοκίνη), που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας στο αίμα, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της ολικής χοληστερόλης, επίσης βελτίωσε την ανοχή στη γλυκόζη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Liu et al. 2013). Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδηλώνουν ότι το βιοδραστικό συστατικό *malonyl ginsenosides* θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Μια μετα-ανάλυση δεκαέξι κλινικών δοκιμών αποκάλυψε ότι το *Ginseng* προκάλεσε σημαντική μείωση στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας στο αίμα τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς, ενώ οι άλλες γλυκαιμικές παράμετροι ήταν αντιφατικές ως προς τα αποτελέσματα (Shishtar et al. 2014). Επιπλέον, σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή μελέτη σε 20 διαβητικούς ασθενείς με ΣΔ2 (μέση ηλικία: $51,5 \pm 1,9$ έτη) παρατηρήθηκε περίπου 45% μείωση του δείκτη HOMA-IR στην ομάδα που έλαβε το συμπλήρωμα *P. ginseng* σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου όπου η μείωση του δείκτη HOMA-IR ήταν 12 % (Ma et al. 2008). Ο δείκτης HOMA-IR είναι ένας δείκτης που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη. Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων σε 80 άτομα με διαβήτη τύπου 2 η συνδυαστική χορήγηση *Panax ginseng* και *Panax quinquefolius* (εγγενές στην Βόρεια Αμερική γνωστό ως «αμερικανικό τζίνσενγκ») μείωσε την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) κατά $0,35\% \pm 0,1\%$. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, καθώς και της αρτηριακής πίεσης χωρίς να προκληθούν παρενέργειες στους συμμετέχοντες στην μελέτη (Jovanovski et al. 2019).

5.2.13 *Zingiber officinale* Roscoe



Το φυτό *Zingiber officinale* Roscoe, το οποίο ανήκει στην οικογένεια Zingiberaceae, είναι ένα πολυετές φυτό με λεπτά έντονου πράσινου χρώματος φύλλα και κιτρινοπράσινα άνθη. Είναι γνωστό ως τζίντζερ. Καλλιεργείται σε τροπικές περιοχές και το ρίζωμα του είναι βρώσιμο, χρησιμοποιείται στην μαγειρική και την ζαχαροπλαστική καθώς επίσης και για φαρμακευτικούς σκοπούς.

Το τζίντζερ είναι πλούσιο σε ενεργά συστατικά, όπως φαινολικές και τερπενικές ενώσεις. Οι φαινολικές ενώσεις στο τζίντζερ είναι κυρίως οι τζιντζερόλες (*gingerols*). Στο φρέσκο τζίντζερ, οι κύριες πολυφαινόλες είναι η 6-τζιντζερόλη, η 8-τζιντζερόλη και η 10-τζιντζερόλη. Με θερμική επεξεργασία ή μακροχρόνια αποθήκευση, οι τζιντζερόλες μπορούν να μετατραπούν στις ομόλογες ενώσεις *shogaol*. Μετά από την διαδικασία της υδρογόνωσης, οι ενώσεις *shogaols* μπορούν να μετατραπούν στις φαινολικές ενώσεις *paradols*. Τα αιθέρια έλαια της πιπερόπιζας περιέχουν τερπένια όπως το β-βισαβολένιο (*β-bisabolene*) και το τζιντζιμπερένιο (*zingiberene*). Επίσης στο τζίντζερ υπάρχουν πολυσακχαρίτες, λιπίδια, οργανικά οξέα και ακατέργαστες ίνες (Mao et al. 2019). Σε μια *in vivo* μελέτη, σε διαβητικούς αρουραίους (πρόκληση με στρεπτοζοτοκίνη), μελετήθηκε η υπογλυκαιμική δυνατότητα του τζίντζερ. Οι αρουραίοι λάμβαναν, σε καθημερινή βάση για μια περίοδο 7 εβδομάδων, ένα υδατικό εκχύλισμα ακατέργαστου τζίντζερ. Τα επίπεδα της γλυκόζης, της χοληστερόλης και της τριακυλογλυκερόλης του ορού μειώθηκαν σημαντικά στους διαβητικούς αρουραίους που έλαβαν το εκχύλισμα, σε σύγκριση με τους διαβητικούς αρουραίους ελέγχου. Η θεραπεία με το τζίντζερ οδήγησε επίσης σε σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας, μια από τις συχνές επιπλοκές του διαβήτη (Al-Amin et al. 2006).

Μια *in vitro* μελέτη έδειξε ότι οι φαινολικές ενώσεις 6-*shogaol* και η 6-*gingerol* μπλοκάρουν την δημιουργία των τελικών προϊόντων της γλυκοζυλίωσης (AGEs), αναστέλλοντας τη μεθυλγλυοξάλη (*methylglyoxal*). Η μεθυλγλυοξάλη είναι ένας εξαιρετικά δραστικός μεταβολίτης που προέρχεται από πολλαπλές πηγές, όπως η γλυκόζη και τα λιπίδια, και πιστεύεται ότι συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στη γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και στο σχηματισμό των τελικών προϊόντων της γλυκοζυλίωσης. Με αυτόν τον τρόπο οι ενώσεις 6-*shogaol* και η 6-*gingerol* θα μπορούσαν να μετριάσουν την εξέλιξη των διαβητικών επιπλοκών που σχετίζονται με την δημιουργία των τελικών προϊόντων της γλυκοζυλίωσης (Zhu et al. 2015). Επιπλέον οι ενώσεις 6-*paradol* και η 6-*shogaol* διευκόλυναν την κατανάλωση της γλυκόζης, αυξάνοντας τη φωσφορυλίωση της κινάσης AMPK (μια κινάση που φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί τον υποδοχέα της ινσουλίνης) στις κυτταρικές σειρές των 3T3-L1 λιποκυττάρων και των C2C12 μυϊκών κυττάρων (Wei et al. 2017). Επίσης η 6-τζιντζερόλη (6-*gingerol*) είχε υπογλυκαιμική δράση όταν χορηγήθηκε για 4 εβδομάδες σε διαβητικά ποντίκια, καθώς αυξήθηκε η έκκριση της ινσουλίνης και βελτιώθηκε η ανοχή στη γλυκόζη. Συγκεκριμένα, η χορήγηση της 6-τζιντζερόλης, αύξησε τα επίπεδα του πεπτιδίου GLP-1 στο πλάσμα και βελτίωσε τη δράση του (το GLP-1 ενισχύει την επαγόμενη από τη γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης) αυξάνοντας τα επίπεδα των παραγόντων που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των υποδοχέων ινσουλίνης (cAMP, κινάση PKA, και μεταγραφικός παράγοντας CREB) στα νησίδια του *Langerhans*. Επιπρόσθετα, η θεραπεία με την 6-τζιντζερόλη αύξησε την δραστηριότητα της συνθάσης του γλυκογόνου καθώς και την κινητοποίηση του μεταφορέα γλυκόζης GLUT-4 στην κυτταρική μεμβράνη, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την

αποθήκευση του γλυκογόνου στους σκελετικούς μύες (Samad et al. 2017). Μια μετα-ανάλυσης σε 10 τυχαιοποιημένες-ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, όπου συμμετείχαν συνολικά 490 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, αποκάλυψε ότι το τζίντζερ βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο, μειώνοντας τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας στο αίμα και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Επίσης βελτιώθηκε η ευαισθησία στην ινσουλίνη και το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών (Jafarnejad et al. 2017). Σε μια τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, 64 ασθενείς με ΣΔ2 χωρίστηκαν σε ομάδες και λάμβαναν τζίντζερ ή εικονικό φάρμακο για 2 μήνες. Στους ασθενείς που χορηγήθηκε το συμπλήρωμα τζίντζερ μειώθηκε η φλεγμονή (μειώθηκαν σημαντικά οι παράγοντες TNF- α , CRP), υποδηλώνοντας ότι το συμπλήρωμα θα μπορούσε να βοηθήσει στη μείωση των χρόνιων επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη (Mahluji et al. 2013).

5.2.14 *Phasolus vulgaris* L. (Κοινό φασόλι)



Το κοινό φασόλι είναι μέλος της οικογένειας των φασολιών *Fabaceae*, προέρχεται από την Ευρώπη και τη Δυτική Ασία, ενώ η καλλιέργεια του είναι ευρέως διαδεδομένη, κυρίως λόγω της διατροφικής του αξίας. Η θρεπτική του αξία οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητά του σε πρωτεΐνες, άμυλο, βιταμίνες του συμπλέγματος Β και μέταλλα, ενώ η παρουσία των πολυφαινολικών ενώσεων, του προσδίδουν αντιοξειδωτικές και αντιδιαβητικές ιδιότητες (Madrera et al. 2021), (Bljajić et al. 2021).

Η αντιδιαβητική δράση των φασολιών έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες σε ζώα. Μετά από την χορήγηση υδατικού εκχυλίσματος φασολιών σε αρουραίους με επαγόμενο διαβήτη (200 mg ανά kg, για 28 ημέρες) παρατηρήθηκε αύξηση της περιεκτικότητας των υποδοχέων γλυκόζης GLUT-4 στους σκελετικούς μύες (Halenova et al. 2019). Επίσης σε διαβητικούς αρουραίους (πρόκληση με στρεπτοζοτοκίνη) που τρέφονταν με δίαιτα εμπλουτισμένη με μαγειρεμένα φασόλια *P. Vulgaris* (100 mg/kg σωματικού βάρους) μειώθηκε η γλυκόζη αίματος νηστείας κατά 25% μετά από 2 εβδομάδες και κατά 35% μετά από 4 εβδομάδες (Lomas-Soria 2015). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν όταν χορηγήθηκαν 150 mg/kg υδατικού εκχυλίσματος φασολιών σε διαβητικούς αρουραίους για 40 ημέρες. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της γλυκόζης του αίματος, της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Επιπλέον, το υδατικό εκχύλισμα των φασολιών ήταν πιο αποτελεσματικό από το αντιδιαβητικό φάρμακο γλιβενκλαμίδα στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (Almuaigel et al. 2017). Επίσης σε μια μελέτη *in vitro* το εκχύλισμα του κοινού φασολιού ανέστειλε την διαφοροποίηση των 3T3-L1 λιποκυττάρων (Shi et al. 2020).

Στον **Πίνακα 3** αναφέρονται μερικά ακόμα φυτά με αντιδιαβητικές ιδιότητες και τα αποτελέσματα μελετών *in vitro* και *in vivo* καθώς και κλινικών μελετών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Φυτά με αντιδιαβητικές ιδιότητες μαζί με τις υπεύθυνες βιοδραστικές ενώσεις και τις εφαρμογές τους σε σχετικές κλινικές μελέτες.

Όνομα του φυτού	Βιοδραστικές Ενώσεις	Μελέτη του Μηχανισμού Δράσης (<i>in vitro</i> και/ή <i>in vivo</i>)	Αποτελέσματα Κλινικών Δοκιμών	Αναφορές
<i>Allium sativum</i> L. (Σκόρδο)	Αλλισίνη, Αλλιίνη, Διαλυλδισουλφίδιο, Αχοένιο, <i>Diallyl trisulfide</i> , <i>S-allyl cysteine</i>	Αναστολή του ενζύμου DPP-4 (<i>dipeptidyl-peptidase 4</i>)	Μείωση της γλυκόζης αίματος νηστείας, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και της φρουκτοζαμίνης	(Wang et al., 2017) (Padiya et al. 2013)
<i>Aegle marmelos</i> Correa (Εσπεριδοειδές δέντρο)	<i>Aegeline</i>	Αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης στο αίμα μαζί με το ηπατικό γλυκογόνο	Μείωση της γλυκόζης αίματος νηστείας, της HbA1c και της μεταγευματικής γλυκόζης στο αίμα	(Narender et al. 2007)
<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam. (Jackfruit)	Γαλλικό οξύ, Κατεχίνη, Καφεϊκό οξύ, Ρουτίνη, Κερσετίνη	Αναστολή της δραστηριότητας της α-γλυκοσιδάσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, αύξηση του ηπατικού γλυκογόνου, αύξηση της συγκέντρωσης του μεταφορέα γλυκόζης 2, μείωση του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα	Σημαντική μείωση της τιμής της HbA1c και της δόσης της γλιβενκλαμίδης	(Ajiboye et al., 2020)
<i>Bauhinia forficata</i> Link	<i>Kaempferitrin</i>	Υπογλυκαιμική δράση σε φυσιολογικούς και σε διαβητικούς αρουραίους (πρόκληση με αλλοξάνη), Μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα και στα ούρα σε διαβητικούς αρουραίους (πρόκληση με στρεπτοζοτοκίνη)	Μείωση της HbA1c Βελτίωση του γλυκαιμικού και λιπιδαιμικού προφίλ	(de Sousa et al., 2004) (Pepato et al. 2002) (Córdova et al. 2019)
<i>Beta vulgaris</i> L (Παντζάρι)	<i>Απιγενίνη 8-C-β-D-γλυκοπυρανοσίδιο (vitexin)</i> , <i>Ακακετίνη 8-C-β-D-γλυκοπυρανοσίδιο</i> , <i>Ακακετίνη 8-C-α-L-ραμνοσίδιο</i>	Μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, αναστολή της δραστηριότητας της α-γλυκοσιδάσης	Σημαντική μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα. Μείωση της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου Αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης	(Mohammed et al., 2019) (Olumese and Oboh, 2016)
<i>Bougainvillea spectabilis</i> Willd (Άγρια μπουκαμβίλια)	D-Πινιτόλη (D-pinitol)	Αύξηση του γλυκογόνου στο ήπαρ και στους μυς	Μείωση των επιπέδων HbA1c, HOMA-IR και γλυκόζης αίματος νηστείας και μεταγευματικής γλυκόζης	(Ghogar and Jiraungkoorskul 2017) (Kim et al. 2012) (Jawla et al. 2013) (Bhat et al. 2011) (Suzuki et al. 2019)

<i>Cecropia obtusifolia</i> Bertol.	Χλωρογενικό οξύ Ισοοριεντίνη	Μείωση της HbA1c και των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα	Μείωση των επιπέδων της γλυκόζης και γλυκόζης αίματος νηστείας και της HbA1c Βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ	(Revilla-Monsalve et al., 2007) (Andrade-Cetto and Wiedenfeld, 2001) (Herrera-Arellano et al., 2004)
<i>Mangifera indica</i> L. (Μάγκο)	Καεμπερόλη, Φαινολική ένωση: <i>Mangiferin</i>	Βελτίωση των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας ανοχής στην γλυκόζη, μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας αίματος, αναστολή της δραστηριότητας της α-αμυλάσης και της α-γλυκοσιδάσης	Μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και του σωματικού βάρους Σημαντική μείωση του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη, βελτίωση του το λιπιδαιμικού προφίλ Μείωση των επιπέδων TG και FFA	(Muruganandan et al. 2005) (Aderibigbe et al. 2001) (Villas Boas et al. 2020) (Evans et al. 2014) (Na et al. 2015)
<i>Salacia chinensis</i> L.	Τερπενοειδείς ενώσεις: <i>Salasones A, B, C</i> <i>Salaquinone A</i> <i>Salasol A</i> <i>22-dihydroxyolean-12-en-29-oic acid</i> <i>Tingenone</i> <i>Tingenine B</i> <i>Regeol A</i> <i>Triptocalline A</i>	Αναστέλλει τη δραστηριότητα της α-γλυκοσιδάσης, αναστέλλει την αναγωγή της αλδόζης φακών αρουραίου	Δοσοεξαρτώμενη μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα	(Kobayashi et al. 2021) (Vyas et al. 2016) (Morikawa et al. 2003)
<i>Salacia reticulata</i> Wight (χρησιμοποιείται ως αντιδιαβητικό στην μέθοδο αγιουρβέντα)	<i>Salacinol</i> <i>Kotalanol</i>	Αναστολή της δράσης της α-γλυκοσιδάσης	Μείωση των επιπέδων HbA1c, της μεταγευματικής γλυκόζης αίματος, της γλυκόζης αίματος νηστείας και του ΔΜΣ Βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ	(Jayawardena et al. 2005) (Nakamura et al. 2010) (Kajimoto et al. 2000) (Radha and Amrithaveni 2009) (Shivaprasad et al. 2013)
<i>Scoparia dulcis</i> L.	Απιγενίνη, Λουτεολίνη, η φλαβόνη <i>Scutellarein</i> , και οι τερπενοειδείς ενώσεις <i>Scopadulcic acid</i> <i>B</i> , <i>Betulinic acid</i> <i>Scoparic acid A</i>	Αναστολή της δραστηριότητας της α-γλυκοσιδάσης, διέγερση των β-κυττάρων για να εκκρίνουν ινσουλίνη, βελτίωση της πρόσληψης γλυκόζης, αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη	Μείωση των επιπέδων γλυκόζης αίματος νηστείας και HbA1c	(Pamunuwa et al. 2016) (Senadheera et al. 2015)
<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni (Στέβια)	Στεβιοσίδη	Αντιπεργλυκαιμικές, ινσουλινotropικές και γλυκαγονοστατικές δράσεις	Μείωση των επιπέδων μεταγευματικής γλυκόζης και γλυκόζης αίματος νηστείας, βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, σημαντική μείωση των επιπέδων ινσουλίνης	(Ritu and Nandini, 2016) (Jeppesen et al. 2002) (Mishra, 2012) (Gegersen et al., 2004) (Anton et al. 2010)

HOMA-IR (*Homeostatic model assessment insulin resistance*): μία μέθοδος που χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και της λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος. HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

TG (*triglyceride*) τριγλυκερίδια, FFA: (*free fatty acids*) ελεύθερα λιπαρά οξέα

6. Συμπεράσματα

Η παχυσαρκία αποτελεί παγκοσμίως ένα σοβαρό επιδημιολογικό πρόβλημα και μια πρόδρομη κατάσταση για την γένεση πολλών μη μεταδοτικών χρόνιων ασθενειών όπως ο διαβήτης τύπου 2, ο οποίος συνδέεται με σοβαρές επιπλοκές και αναπηρία. Γνωρίζουμε ότι με την αλλαγή του τρόπου ζωής, όπως καθημερινή άσκηση και μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων, η παχυσαρκία μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά και να προληφθεί η ανάπτυξη του σακχαρώδους διαβήτη. Φαίνεται όμως ότι η διατήρηση αυτού του μοντέλου για μεγάλο χρονικό διάστημα αποτελεί μια δύσκολη πρόκληση για πολλούς ανθρώπους.

Όπως έγινε φανερό από την ανασκόπηση που προηγήθηκε, οι βιοδραστικές ενώσεις των φυτών θα μπορούσαν να έχουν έναν σημαντικό, υποστηρικτικό ρόλο στην καταπολέμηση της παχυσαρκίας και του διαβήτη, στοχεύοντας σε βιολογικούς μηχανισμούς όπως η αναστολή της δράσης των πεπτικών ενζύμων, η καταστολή της όρεξης, η αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης και η αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, η ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων στα λιποκύτταρα και η αναστολή της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων, η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα και τον λιπώδη ιστό και η μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα.

Διαπιστώσαμε επίσης ότι παράγοντες οι οποίοι οδηγούν ή προστατεύουν από την παχυσαρκία, όπως η πρόσληψη τροφής, η ενεργειακή δαπάνη, η αποθήκευση των λιπιδίων και η κατανάλωση της γλυκόζης, βρίσκονται κάτω από τον έλεγχο διαφορετικών νευρο-ενδοκρινικών συστημάτων. Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου και οι μεταβολικές ορμόνες που συναντήσαμε αντιπροσωπεύουν το πιο αντιπροσωπευτικό παράδειγμα (Buhmann et al., 2014). Αυτά τα ορμονικά σήματα είναι αγγελιοφόροι που πηγάζουν από την γαστρεντερική οδό και πληροφορούν τον εγκέφαλο για την τροφή που προσλαμβάνεται από το σώμα, έτσι ώστε τα κέντρα που ρυθμίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση να προσαρμόζουν τα σήματα προς την κατεύθυνση εξισορρόπησης του ενεργειακού μεταβολισμού (πρόσληψη τροφής και ενεργειακή δαπάνη). Παρότι όμως υπάρχει ένα εκλεπτυσμένο νευρο-ενδοκρινικό σύστημα το οποίο ελέγχει την ενεργειακή ομοιόσταση προσπαθώντας να εξισορροπεί τη δαπάνη και την πρόσληψη ενέργειας, όταν ένα άτομο ασκεί «βιολογική πίεση» σε αυτό το σύστημα, για παράδειγμα μέσω ενός ανθυγιεινού τρόπου ζωής, όπως μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σωματική αδράνεια, τότε «ξεπερνά» την αποτελεσματικότητά του και υπερβαίνει τη ρυθμιστική του ικανότητα. Από τη στιγμή που η ισορροπία της ενεργειακής ομοιόστασης διαταραχθεί, το νευρο-ενδοκρινικό σύστημα μπορεί να αποτυγχάνει να αποκαταστήσει την ενεργειακή ισορροπία εξαιτίας της αναποτελεσματικότητάς του (**Εικόνα 16**). Μάλιστα, έχει υποτεθεί ότι η «απορρύθμιση»

του άξονα εντέρου-εγκεφάλου μπορεί να είναι το σημείο εκκίνησης για την παθογένεση της παχυσαρκίας, παρά μια συνέπεια της προσαρμογής του οργανισμού σε αυτήν.



Εικόνα 16: Ένα μοντέλο εδραίωσης της παχυσαρκίας παρά την ύπαρξη μηχανισμών εξισορρόπησης της ενεργειακής ομοιόστασης. Ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής (αδράνεια, ανθυγιεινή διατροφή, έλλειψη ύπνου και ψυχικές διαταραχές) ασκεί πίεση στην ισορροπία της ενεργειακής ομοιόστασης και την διαταράσσει, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση παχυσαρκίας. Όταν αυτή η κατάσταση σταθεροποιείται ή παρατείνεται, οι μηχανισμοί της ενεργειακής ισορροπίας αμβλύνονται και ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται το αυξημένο σωματικό βάρος ως ένα νέο σημείο αναφοράς, δυσχεραίνοντας έτσι την θεραπεία της παχυσαρκίας (με άλλα λόγια, οι βιολογικές οδοί αντιστέκονται στην απώλεια βάρους). (Ghanemi et al., 2018).

Μόλις εδραιωθεί η παχυσαρκία, οι μηχανισμοί ρύθμισης του ενεργειακού ισοζυγίου οι οποίοι ελέγχονται από το κεντρικό νευρικό σύστημα (κυρίως μέσω των υποδοχέων των γαστρεντερικών ορμονών), αμβλύνονται, και δεν είναι σε θέση να προστατεύσουν τον οργανισμό από την παχυσαρκία που προκαλείται από τη διατροφή (Ziotopoulou et al., 2000) (Liu et al., 2004), ούτε είναι σε θέση να την αντιστρέψουν μετά (**Εικόνα 16**). Σε αυτές τις συνθήκες ο εγκέφαλος μπορεί να θέτει ένα νέο «σημείο αναφοράς» για το σωματικό βάρος, το οποίο όμως είναι πλέον μη φυσιολογικό (αυξημένο), και οι βιολογικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί που αναφέραμε νωρίτερα δρουν προς την κατεύθυνση της διατήρησης του αυξημένου βάρους (Ghanemi et al., 2018). Η κατάσταση αυτή κάνει την προσπάθεια απώλειας βάρους ή τη διατήρηση του σωματικού βάρους μετά την απώλειά του εξαιρετικά δύσκολη (Fothergill et al., 2016), εξαιτίας μιας σειράς διαφορετικών μηχανισμών. Μεταξύ των μηχανισμών αυτών περιλαμβάνεται η επιβράδυνση του μεταβολισμού (Fothergill et al., 2016) ως μια απόπειρα του

οργανισμού να αντισταθμίσει τη μειωμένη πρόσληψη ενέργειας μέσω της τροφής και/ή την αυξημένη δαπάνη ενέργειας, κατά τη διάρκεια της δίαιτας και/ή της αυξημένης σωματικής άσκησης, αντίστοιχα. Η τεράστια δεξαμενή των φυτοχημικών ενώσεων θα μπορούσε να παίζει καταλυτικό ρόλο στην προσπάθεια της απώλειας βάρους με υγιεινή διατροφή και άσκηση, ειδικά σε περιπτώσεις, όπου εξαιτίας της παχυσαρκίας έχουν απορυθμιστεί οι μηχανισμοί οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης, καθώς όπως είδαμε δεν θεωρούν ότι το αυξημένο σωματικό βάρος είναι προβληματικό, κι έτσι οι βιολογικές οδοί αντιστέκονται στην απώλεια βάρους. Με άλλα λόγια, οι βιοδραστικές ουσίες των φυτών μπορούν να βοηθήσουν τον οργανισμό να αποκαταστήσει τους μηχανισμούς εξισορρόπησης της ενεργειακής ομοιόστασης που έχουν απορυθμισθεί στα παχύσαρκα άτομα, και άρα σε συνδυασμό με τον υγιεινό τρόπο ζωής να συμβάλλει τόσο στην απώλεια βάρους, όσο και στην αντιμετώπιση του διαβήτη. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι η συνεχής κατανάλωση τερπενοειδών σε καθημερινή βάση, τα οποία συναντάμε σε φυτά όπως το τζίντζερ ή ο κουρκουμάς, και τα οποία ενεργοποιούν τους μεταγραφικούς περάγοντες PPARs, θα μπορούσε να βοηθήσει πολύ στην αντιμετώπιση αρκετών μεταβολικών διαταραχών που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως η υπερλιπιδαιμία, ο διαβήτης τύπου 2 και οι καρδιαγγειακές παθήσεις (Goto et al., 2010).

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα από τις πολυάριθμες *in vitro* και *in vivo* μελέτες σχετικά με τις αντιπαχυσαρκιογόνες και αντιδιαβητικές δράσεις των φυτών ενθαρρύνουν περαιτέρω προκλινικές μελέτες και κατάλληλες κλινικές δοκιμές, ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των φυτοχημικών ενώσεων καθώς και η ασφαλής χρήση τους στον άνθρωπο.

Επίσης είναι πολύ σημαντικό να μελετηθεί η συνεργιστική δράση δύο ή περισσότερων φυτών για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του διαβήτη. Η συνδυαστική δράση των βιοδραστικών ενώσεων θα βοηθούσε ενδεχομένως στο να μειωθεί η υψηλή δόση ώστε να επιτευχθεί ένα σημαντικό αποτέλεσμα και να μειωθούν τυχόν παρενέργειες.

7. Συντμήσεις

AGEs	<i>Advanced glycation end products</i>
AgRP	<i>Agouti-related protein</i>
AKT/PKB	<i>Protein kinase B</i>
AMPK	<i>5'adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
C/EBP	<i>CCAAT/enhancer-binding proteins</i>
CPT-1	<i>Carnitine palmitoyl transferase-1</i>
CRH	<i>Corticotropin- releasing hormone</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος
DPP-4	<i>Dipeptidyl peptidase 4</i>
ΕΔ	Ενδοπλασματικό δίκτυο
FFAs	<i>Free fatty acids</i>
GIP	<i>Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide</i>
GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>
GLUT	<i>Glucose transporter</i>
GPx	<i>Glutathione peroxidase</i>
GSH	<i>Glutathione</i>
GSTs	<i>Glutathione-S- transferase,</i>
HbA1c	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment insulin resistance</i>
HSL	<i>Hormone-sensitive lipase</i>
IAPP	<i>Islet amyloid polypeptide</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>
IRS	<i>Insulin receptor substrate</i>
JNK	<i>C-Jun N-terminal Kinase)</i>
LEPR	<i>Leptin receptor</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LPL	<i>Lipoprotein lipase</i>
MC4R	<i>Melano-cortin-4 receptor</i>
NFκB	<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NPY	<i>Neuropeptide Y</i>

Pdx-1	<i>Pancreatic duodenal homeobox-1</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3 kinase</i>
PKA	<i>Protein kinase A</i>
PKC	<i>Protein kinase C</i>
POMC	<i>Proopiomelanocortin</i>
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
PPAR γ	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor γ</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
ΣΔ1	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
ΣΔ2	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
SOD	<i>Superoxide dismutase</i>
SREBP-1	<i>Sterol regulatory element-binding protein-1</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alpha)</i>
TRH	<i>Thyrotropin- releasing hormone</i>
UCP1	<i>Uncoupling protein 1</i>
VLDL	<i>Very-low-density lipoprotein</i>

8. Βιβλιογραφία

- Adam, C. L., Williams P.A., Dalby M.J., Garden K., Thomson L. M., Richardson A.J., Gratz S.W. and Ross A. W. (2014). Different types of soluble fermentable dietary fibre decrease food intake, body weight gain and adiposity in young adult male rats. *Nutrition & Metabolism*, 11: 36.
- Abdel-Sattar, E., Mehanna E. T., El-Ghaiesh S. H., Mohammad H. M. F., Elgendy H. A., and Zaitone S. A. (2018). Pharmacological action of a pregnane glycoside, russelioside b, in dietary obese rats: Impact on weight gain and energy expenditure. *Frontiers in Pharmacology*, 9: 990.
- Aderibigbe AO, Emudianughe TS, Lawal BS. (2001). Evaluation of the Antidiabetic Action of *Mangifera Indica* in Mice. *Phytother Res*, 15: 456–8.
- Adisakwattana S, Hsu W H, Yibchok-anun S (2011). Mechanisms of p-methoxycinnamic acid-induced increase in insulin secretion. *Horm Metab Res*, 43: 766-73.
- Agu KC, Eluehike N, Ofeimun RO, Abile D, Ideho G, Ogedengbe MO, et al. (2019). Possible Anti-Diabetic Potentials of *Annona Muricata* (Soursop): Inhibition of α -Amylase and α -Glucosidase Activities. *Clin Phytosci*, 5: 1–13.
- Ahlqvist E, Ahluwalia TS, Groop L. (2011). Genetics of Type 2 Diabetes. *Clin Chem.*, 57: 241–254.
- Ahmad, A., Alghamdi, S.S. Mahmood, K., Afzal, M. (2016). Fenugreek a multipurpose crop: Potentialities and improvements. *Saudi J. Biol. Sci.*, 23: 300–310.
- Ajiboye BO, Ojo OA, Oyinloye BE, Okesola MA, Oluwatosin A, Boligon AA, Kappo AP. (2020). Investigation of the in Vitro Antioxidant Potential of Polyphenolic- Rich Extract of *Artocarpus Heterophyllus* Lam Stem Bark and Its Antidiabetic Activity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Evid- Based Integr Med*, 25: 2515690X20916123.
- Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. (2011). Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *Br J Clin Pharmacol.*, 71: 365–376.
- Al-Amin ZM, Thomson M, Al-Qattan KK, Peltonen-Shalaby R, Ali M. (2006). Anti-Diabetic and Hypolipidaemic Properties of Ginger (*Zingiber Officinale*) in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Br J Nutr*, 96: 660–6.
- Ali FT, Hassan NS, Abdrabou RR. (2015). Potential Activity of *Moringa Oleifera* Leaf Extract and Some Active Ingredients Against Diabetes in Rats. *Int J Sci Eng Res*, 6: 1490.
- Ali MK, Narayan V, Tandon N. (2010). Diabetes & coronary heart disease: current perspectives. *Indian J Med Res.*, 132: 584– 597.

- Almuaigel M.F., Seif M.A., Albuali H.W., Alharbi O., Alhawash A. (2017). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of aqueous extract of *Phaseolus vulgaris* pods in streptozotocin-diabetic rats. *Biomed. Pharmacother.*, 94: 742–746.
- Alonso-Magdalena P, Quesada INA. 2011Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.*, 7: 346–353.
- Alem Geberemeskel G., Godefa Debebe Y., Abraha Nguse N. (2019). Clinical study antidiabetic effect of fenugreek seed powder solution (*Trigonella foenum-graecum* L.) on hyperlipidemia in diabetic patients. *J. Diabetes Res.*, 2019: 8507453.
- Ames N, Blewett H, Storsley J, Thandapilly SJ, Zahradka P, Taylor C. A (2015). Double-Blind Randomised Controlled Trial Testing the Effect of a Barley Product Containing Varying Amounts and Types of Fibre on the Postprandial Glucose Response of Healthy Volunteers. *Br J Nutr*, 113: 1373–83.
- Andallu B, Suryakantham V, Lakshmi BSrikanthi, Reddy GK. (2001). Effect of Mulberry (*Morus Indica* L.) Therapy on Plasma and Erythrocyte Membrane Lipids in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*, 314: 47–53.
- Andrade-Cetto A, Wiedenfeld H. (2001). Hypoglycemic Effect of *Cecropia Obtusifolia* on Streptozotocin Diabetic Rats. *J Ethnopharmacol*, 78: 145–9.
- Andrade, J. M. O., Frade A. C. M, Guimaraes J. B., Freitas K. M., Lopes M. T. P., Guimaraes A. L. S., de Paula A. M. B., Coimbra C. C., and Santos S. H. S. (2014). Resveratrol increases brown adipose tissue thermogenesis markers by increasing SIRT1 and energy expenditure and decreasing fat accumulation in adipose tissue of mice fed a standard diet. *European Journal of Nutrition*, 53: 1503–10.
- Andrali SS, Sampley ML, Vanderford NL, Ozcan S (2008). "Glucose regulation of insulin gene expression in pancreatic beta-cells". review. *The Biochemical Journal.*, 415: 1–10.
- Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, et al. (2010). Effects of Stevia, Aspartame, and Sucrose on Food Intake, Satiety, and Postprandial Glucose and Insulin Levels. *Appetite*, 55: 37–43.
- A. Ardid-Ruiz, M. Ibars, P. Mena, D. Del Rio, B. Muguerza, C. Blade, et al. (2018). Potential involvement of peripheral leptin/STAT3 signaling in the effects of resveratrol and its metabolites on reducing body fat accumulation. *Nutrients*, 10: 1757.
- Arner P, Arner E, Hammarstedt A, Smith U. (2011) Genetic predisposition for type 2 diabetes, but not for overweight/obesity, is associated with a restricted adipogenesis. *PLoS One*, 6: e18284.

- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. (2014) Type 1 diabetes. *Lancet*, 383: 69–82
- Attele AS, Zhou Y-P, Xie J-T, Wu JA, Zhang L, Dey L, et al. (2002). Antidiabetic Effects of Panax Ginseng Berry Extract and the Identification of an Effective Component. *Diabetes*, 51:1851–8.
- Aune D, Norat T, Vatten LJ. (2014). Body mass index and the risk of gout: a systematic review and doseresponse meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr.*, 53: 1591–1601.
- Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DSM, Vingeliene S, Abar L, Vieira AR, Greenwood DC, Bandera EV, Norat T. (2015). Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.*, 26: 1635–1648.
- Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. (2016). BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear doseresponse meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ.*, 353: i2156.
- Badshah, H., Ullah I., Kim S. E., Kim T. H., Lee H. Y., and Kim M. O. (2013). Anthocyanins attenuate body weight gain via modulating neuropeptide Y and GABAB1 receptor in rats hypothalamus. *Neuropeptides*, 47: 347–53.
- Baggio LL, Drucker DJ. (2007). Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132:2131–57.
- Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, Szklo M, Lima JAC. (2008). Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol.*, 51: 1775–1783.
- Baset M., Ali T., Elshamy H., El Sadek A., Sami D., Badawy M., Abou-Zekry S., Heiba H., Saadeldin M., Abdellatif A. (2020). Anti-diabetic effects of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*): A comparison between oral and intraperitoneal—An animal study. *Int. J. Funct. Nutr.*, 1: 2.
- Bawadi H.A., Maghaydah S.N., Tayyem R.F., Tayyem R.F. (2009). The postprandial hypoglycemic activity of fenugreek seed and seeds' extract in type 2 diabetics: A pilot study. *Pharmacogn. Mag.*, 4: 134–138.
- Bellou V., Belbasis L., Tzoulaki I, Evangelou E. (2018). Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS ONE*, 13: e0194127

- Bergman M, Manco M, Sesti G, Dankner R, Pareek M, Jagannathan R, et al. (2018) Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose ≥ 155 mg/dl (8.6 mmol/L). *Diabetes Res Clin Pract.*, 146: 18–33.
- Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. (2012). Resveratrol Supplementation Improves Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutr Res N Y N*, 32: 537–41.
- Bljajić K., Brajković A., Čačić A., Vujić L., Jablan J., Carvalho I.S.D., Končić M.Z. (2021). Chemical composition, antioxidant, and α -glucosidase-inhibiting activity of aqueous and hydroethanolic extracts of traditional antidiabetics from Croatian ethnomedicine. *Horticulturae*, 7:15.
- Boden G. (2008). Obesity and Free Fatty Acids (FFA) *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 37: 635–ix.
- Bray GA, Redman LM, de Jonge L, Rood J, Smith SR. (2016). Effect of three levels of dietary protein on metabolic phenotype of healthy individuals with 8 weeks of overfeeding. *J Clin Endocrinol Metab.*, 101: 2836–2843.
- Bray A.G., Heisel E.W., Afshin A., Jensen D.M., Dietz H.W., Long M., Kushner F., R., Daniels R.S. et al. (2018). The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, 39: 79–132.
- Brereton MF, Vergari E, Zhang Q, Clark A. (2015). Alpha-, Delta- and PP-cells: are They the Architectural Cornerstones of Islet Structure and Co-ordination? *J Histochem Cytochemistry*, 63: 575–591.
- Broca C., Gross R., Petit P., Sauvaire Y., Manteghetti M., Tournier M., Masiello P., Gomis R., Ribes G. (1999). 4-hydroxyisoleucine: Experimental evidence of its insulinotropic and antidiabetic properties. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, 277: E617–E623.
- Buchholz T., and Melzig M. F. (2016). Medicinal plants traditionally used for treatment of obesity and diabetes mellitus - screening for pancreatic lipase and α -Amylase Inhibition. *Phytotherapy Research*, 30: 260–6.
- Buhmann, H., Le Roux, C.W., Bueter, M. (2014). The gut-brain axis in obesity. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 28: 559–571.
- Boudewijn K., Elte J.W.F., Cabezas M.C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5: 1218–40.
- Cairns, G., Angus K., Hastings G., Caraher M. (2013). Systematic Reviews of the Evidence on the Nature, Extent and Effects of Food Marketing to Children: A Retrospective Summary. *Appetite*, 62: 209–15.

- Camacho S., Michlig S., de Senarclens-Bezencon C., Meylan J., Meystre J., Pezzoli M., Markram H., and Le Coutre J. (2015). Antiobesity and anti-hyperglycemic effects of cinnamaldehyde via altered ghrelin secretion and functional impact on food intake and gastric emptying. *Scientific Reports*, 5: 7919.
- Canoy D, Cairns BJ, Balkwill A, Wright FL, Green J, Reeves G, Beral V (2013). Million Women Study Collaborators. Body mass index and incident coronary heart disease in women: a population-based prospective study. *BMC Med.*, 11: 87.
- Cao Y, Sun Y, Zou S, Li M, Xu X. (2017). Orally Administered Baker's Yeast β -Glucan Promotes Glucose and Lipid Homeostasis in the Livers of Obesity and Diabetes Model Mice. *J Agric Food Chem*, 65: 9665–74.
- Cao Y, Zou S, Xu H, Li M, Tong Z, Xu M, et al. (2016). Hypoglycemic Activity of the Baker's Yeast β -Glucan in Obese/Type 2 Diabetic Mice and the Underlying Mechanism. *Mol Nutr Food Res*, 60: 2678–90.
- Carmiel-Haggai M, Cederbaum AI, Nieto N. (2005). A high-fat diet leads to the progression of non-alcoholic fatty liver disease in obese rats. *FASEB J*, 19: 136-8.
- Cases J., Romain C., Dallas C., Gerbi A., Cloarec M. (2015). Regular consumption of Fiit-ns, a polyphenol extract from fruit and vegetables frequently consumed within the Mediterranean diet, improves metabolic ageing of obese volunteers: A randomized, double-blind, parallel trial. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 66: 120–5.
- Celestino M.M., Gomes A.C., Botelho P.B., Gambero A., Mesquita L.M., Vilegas W., Ribeiro M.L., Mota J.F. (2017). South American herbal extracts reduce food intake through modulation of gastrointestinal hormones in overweight and obese women. *J Funct Foods*, 35: 555–563.
- Cemek M, Kağa S, Simşek N, Büyükokuroğlu ME, Konuk M. (2008). Antihyperglycemic and Antioxidative Potential of *Matricaria Chamomilla* L. in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Nat Med* 62: 284–93.
- Chandra K, Jain V, Jabin A, Dwivedi S, Joshi S, Ahmad S, et al. (2020). Effect of *Cichorium Intybus* Seeds Supplementation on the Markers of Glycemic Control, Oxidative Stress, Inflammation, and Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Double Blind Placebo Study. *Phytother Res*, 34: 1609–18.
- Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J. (2017). Type 2 diabetes. *Lancet*, 389: 2239–2251.
- Cheyne A. D., Dorfman L., Bukofzer E., Harris J. L. (2013). Marketing Sugary Cereals to Children in the Digital Age: A Content Analysis of 17 Child-Targeted Websites. *Journal of Health Communication*, 18: 563–82.

- Choi J., Synytsya W.A., Capek P., Bleha R., Pohl R., and Park Y. I. (2016). Structural analysis and anti-obesity effect of a pectic polysaccharide isolated from Korean mulberry fruit Oddi (*Morus alba* L.). *Carbohydrate Polymers*, 146: 187–96.
- Christopoulou-Aletra H, Papavramidou N. Methods used by the Hippocratic physicians for weight reduction. *World J Surg*, 28: 513–7.
- Chuengsamarn S., Rattanamongkolgul S., Luechapudiporn R., Phisalaphong C., Jirawatnotai S. (2012). Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 35: 2121–2127.
- Córdova Mariángel P, Avello Lorca M, Morales Leon F, Fernández Rocca P, Villa Zapata L, Pastene Navarrete E. (2019). Effects of Bauhinia Forficata Link Tea on Lipid Profile in Diabetic Patients. *J Med Food*, 22: 321–3.
- Corkey BE. (2012). Diabetes: have We Got It All Wrong?: insulin hypersecretion and food additives: cause of obesity and diabetes? *Diabetes Care*, 35: 2432–2437.
- Crichton G. Paul, Yang Lee, and Edmund R.S. Kunji. (2017). The molecular features of uncoupling protein 1 support a conventional mitochondrial carrier-like mechanism. *Biochimie*, 134: 35-50.
- Crocq MA (2007) Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. *Dialogues Clin Neurosci*, 9: 355–361
- Danforth E, Jr. (2000) Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet.*, 26: 13.
- Darvishpadok A, Azemi M, Namjoyan F, Khodayar M, Ahmadpour F, Panahi M. (2012). Effect of Matricaria Chamomilla L. On Blood Glucose and Glycosylated Hemoglobin in Female Fertile Diabetic Rats. *Res Pharm Sci*, 7: 19.
- Dearth-Wesley, T., Howard A. G., Wang H., Zhang B., Popkin B. M. 2017. Trends in Domain-Specific Physical Activity and Sedentary Behaviors among Chinese School Children, 2004–2011. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 14: 141.
- Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. (2016). The Role of a Fixed Berberis Aristata/ Silybum Marianum Combination in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Nutr Edinb Scotl*, 35: 1091–5.
- de Sousa E, Zanatta L, Seifriz I, Creczynski-Pasa TB, Pizzolatti MG, Szpoganicz B, Silva FRMB. (2004). Hypoglycemic Effect and Antioxidant Potential of Kaempferol-3,7-O-(Alpha)-Dirhamnoside from Bauhinia Forficata Leaves. *J Nat Prod*, 67: 829–32.
- Despres JP. (2012). Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*, 126: 1301–1313.

- Despres JP, Lemieux I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444:881-7.
- DGE: https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/ll-kh/07-Metabolisches_Syndrom-DGE-Leitlinie-KH.pdf
- Di Pierro F, Putignano P, Villanova N. (2018). Retrospective analysis of the effects of a highly standardized mixture of *Berberis aristata*, *Silybum marianum*, and monacolins K and KA in diabetic patients with dyslipidemia. *Acta Biomed* 88: 462-9.
- Ding Y, Dai XQ, Zhang ZF, Li Y. (2012). Myricetin attenuates hyperinsulinemia-induced insulin resistance in skeletal muscle cells. *Eur Food Res Technol.*, 234: 873–881.
- Ding Y., Gu Z., Wang Y., Wang S., Chen H., Zhang H., Chen W., and Chen Y. Q. (2017). Clove extract functions as a natural fatty acid synthesis inhibitor and prevents obesity in a mouse model. *Food & Function*, 8: 2847–56.
- Di Spiezio A, Sandin ES, Dore R, Müller-Fielitz H, Storck SE, Bernau M, et al. (2018) The Lepr-Mediated Leptin Transport Across Brain Barriers Controls Food Reward. *Mol Metab*, 8: 13–22.
- Dokken BB. (2008). The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: beyond Blood Pressure and Lipids. *Diabetes Spectrum*, 21: 160.
- Draelos ZD. (2015) Cosmetic drugs of antiquity. *J Cosmet Dermatol*, 14: 267
- Eidi, A., Eidi M., Sokhteh M. (2007). Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L) seeds on serum parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutr. Res.*, 27: 728–733.
- El-Desoky GE, Aboul-Soud MAM, Al-Numair KS. (2012). Antidiabetic and Hypolipidemic Effects of Ceylon Cinnamon (*Cinnamomum Verum*) in Alloxan-Diabetic Rats. *J Med Plants Res* 6: 1685–91.
- Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Wannamethee SG, Shaper AG. (2005). Lifestyle and cardiovascular disease in middle-aged British men: the effect of adjusting for within-person variation. *Eur Heart J.*, 26: 1774–1782.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 387: 957–967.
- EU Novel Food Catalogue (v.1.1). Available online: https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm

- Evans SF, Meister M, Mahmood M, Eldoumi H, Peterson S, Perkins-Veazie P, et al. (2014). Mango Supplementation Improves Blood Glucose in Obese Individuals. *Nutr Metab Insights*, 7: NMI.S17028.
- Fabbrini E, Yoshino J, Yoshino M, Magkos F, Tiemann Luecking C, Samovski D, Fraterrigo G, Okunade AL, Patterson BW, Klein S. (2015). Metabolically normal obese people are protected from adverse effects following weight gain. *J Clin Invest.*, 125: 787–795.
- Fæste C.K., Namork E., Lindvik H. (2009). Allergenicity and antigenicity of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) proteins in foods. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 123: 187–194.
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, et al. (2003). Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *Engl J Med* 348: 1085–95.
- Fernandes R.C., Araújo V.A., Giglio B.M., Marini A.C.B., Mota J.F., Teixeira K.-I.-S.S., Monteiro P.A., Lira F.S., Pimentel G.D. (2018). Acute epigallocatechin 3 gallate (egcg) supplementation delays gastric emptying in healthy women: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Nutrients*, 10: 1122.
- Finch PM, Drummond PD (2015) Topical treatment in pain medicine: from ancient remedies to modern usage. *Pain Manag*, 5: 359–371
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. (2013). Association of all- cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 309: 71-82.
- Flint AJ, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Manson JE, Willett WC, Rimm EB. (2010) Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women. *Obesity (Silver Spring)*, 18: 377–383.
- Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Sunyer FX, Darcey V, Kuna ST (2009). Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32: 1017–1019.
- Fothergill, E., Guo, J., Howard, L., Kerns, J.C., Knuth, N.D., Brychta, R., Chen, K.Y., Skarulis, M.C., Walter, M., Walter, P.J., et al. (2016). Persistent metabolic adaptation 6 years after “The Biggest Loser” competition. *Obesity* 24: 1612–1619.
- Fujita K, Norikura T, Matsui-Yuasa I, Kumazawa S, Honda S, Sonoda T, Kojima-Yuasa A. (2021). Carob pod polyphenols suppress the differentiation of adipocytes through posttranscriptional regulation of C/EBP β . *PLoS One*, 16: e0248073.

- Galassi A, Reynolds K, He J. (2006). Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 119: 812–819.
- Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe K.B., Ostolaza H., Martín C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.*, 21: 6275
- Gamal A. Mohamed, Sabrin R.M.Ibrahim, Ehab S.Elkhayat, Riham SalahEl Dine. (2014). Natural anti-obesity agents. *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.*, 52: 269-284.
- Gao Y, Zhang Y, Zhu J, Li B, Li Z, Zhu W, et al. (2015). Recent Progress in Natural Products as DPP-4 Inhibitors. *Future Med Chem* 7: 1079–89.
- Gastaldelli A. (2008). Abdominal fat: does it predict the development of type 2 diabetes? *Am J Clin Nutr.*, 87: 1118–1119.
- Ghanemi, A., Yoshioka, M., and St-Amand, J. (2018). Broken energy homeostasis and obesity pathogenesis: the surrounding concepts. *J. Clin. Med.* 7: 453.
- Gharib E, Montasser Kouhsari S. (2019). Study of the Antidiabetic Activity of Punica Granatum L. Fruits Aqueous Extract on the Alloxan-Diabetic Wistar Rats. *Iran J Pharm Res IJPR*, 18: 358–68.
- Ghogar A, Jiraungkoorskul W. (2017). Antifertility Effect of Bougainvillea Spectabilis or Paper Flower. *Pharmacogn Rev*, 11: 19–22.
- Ghorbani A, Rashidi R, Shafiee-Nick R. (2019). Flavonoids for Preserving Pancreatic Beta Cell Survival and Function: A Mechanistic Review. *Biomed Pharmacother*, 111: 947–57.
- Gilardini L, Zulian A, Girola A, et al. (2010) Predictors of the early impairment of renal disease in human obesity. *Int J Obes (Lond)*, 34: 287-94.
- Gooda Sahib, N., Saari, N., Ismail, A., Khatib, A., Mahomoodally, F., Abdul Hamid, A., 2012. Plants' metabolites as potential antiobesity agents. *Sci. World J.*, 2012: 436039
- Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. (2006). Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update*, 12: 585-601.
- Goto T., Takahashi N., Hirai S., Kawada T. (2010). Various terpenoids derived from herbal and dietary plants function as PPAR modulators and regulate carbohydrate and lipid metabolism. *PPAR Research*, 2010: 483958.
- Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. (2004). Antihyperglycemic Effects of Stevioside in Type 2 Diabetic Subjects. *Metabolism*, 53: 73–6.
- Guarino G, Strollo F, Carbone L, Della Corte T, Letizia M, Marino G, et al. (2017). Bioimpedance Analysis, Metabolic Effects and Safety of the Association Berberis

- Aristata/Bilybum Marianum: A 52-Week Double-Blind, Placebo- Controlled Study in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *J Biol Regul Homeost Agents* 31: 495–502.
- Güngör, N.K. (2014) Overweight and obesity in children and adolescents. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 6: 129–143.
 - Gupta R, Mathur M, Bajaj VK, Katariya P, Yadav S, Kamal R, et al. (2012). Evaluation of Antidiabetic and Antioxidant Activity of Moringa Oleifera in Experimental Diabetes. *J Diabetes*, 4: 164–71.
 - Gupta D, Leahy JL. (2014). Islet amyloid and type 2 diabetes: overproduction or inadequate clearance and detoxification? *J Clin Invest.*, 124: 3292–3294.
 - Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. (2008) The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 37: 753–768.
 - Hamid, A., Mohd., A., Tanzeel, A. & Naghma, C. (2006). Diabetes Mellitus from Antiquity to Present Scenario and Contribution of Greco-Arab Physicians. *JISHIM*, 5: 46-50.
 - Halenova T., Raksha N., Kravchenko O., Vovk T., Yurchenko A., Varenjuk I., Savchuk O., Ostapchenko L. (2019). Hypoglycemic activity of Phaseolus vulgaris (L.) aqueous extract in type 1 diabetic rats. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.*, 32:210–218.
 - Hall K. D. (2019). Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: A One-Month Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *NutriXiv Preprints*. <https://osf.io/preprints/nutrixiv/w3zh2>
 - Han Y., Zhao C., He X., Sheng Y., Ma T., Sun Z., Liu X., Liu C., Fan S., Xu W., et al. (2018). Purple lettuce (*Lactuca sativa* L.) attenuates metabolic disorders in diet induced obesity. *Journal of Functional Foods*, 45: 462–70.
 - Haratake A., Watase D., Setoguchi S., Terada K., Matsunaga K., and Takata J. (2014). Relationship between the acyl chain length of paradol analogues and their antiobesity activity following oral ingestion. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62: 6166–74.
 - Harrison AP, Hansen SH, Bartels EM (2012) Transdermal opioid patches for pain treatment in ancient Greece. *Pain Pract*, 12: 620–625.
 - Hartemink N, Boshuizen HC, Nagelkerke NJ, et al. (2006). Combining risk estimates from observational studies with different exposure cutpoints: a meta-analysis on body mass index and diabetes type 2. *Am J Epidemiol*, 163: 1042-52.
 - Haslam D (2016). Weight management in obesity - past and present *Int J Clin Pract* 70: 206-17.

- Heymsfield S.B., and Thomas A. Wadden T.A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*, 376: 254-66.
- He Y., Ding C., Wang X., Wang H., Suo Y. (2015). Using response surface methodology to optimize countercurrent chromatographic separation of polyphenol compounds from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) seeds. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, 38: 29–35.
- Herrera-Arellano A, Aguilar-Santamaría L, García-Hernández B, Nicasio- Torres P, Tortoriello J. (2004). Clinical Trial of Cecropia Obtusifolia and Marrubium Vulgare Leaf Extracts on Blood Glucose and Serum Lipids in Type 2 Diabetics. *Phytomed Int J Phytother Phytopharm*, 11: 561–6.
- Herrera T., Navarro del Hierro J., Fornari T., Reglero G., Martin D. (2019). Inhibitory effect of quinoa and fenugreek extracts on pancreatic lipase and α -amylase under in vitro traditional conditions or intestinal simulated conditions. *Food Chem.*, 270: 509–517.
- Holman N, Young RJ, Jeffcoate WJ. (2012). Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England. *Diabetologia.*, 55: 1919–1925.
- Holst J.J., Vilsbøll T., Deacon F.C. (2009). The incretin system and its role in Type 2 Diabetes Mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 297: 127-36.
- Huang P.L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*, 2: 231-7.
- Hsu Y. A., Kuo Y. H., Chen C. S., Chen Y. C., Huang C. C., Chang C. Y., Lin C. J., Lin C. W., Lin H. J., Liu F. T., et al. (2018). Galectin-12 is involved in corn silk-induced anti-adipogenesis and anti-obesity effects. *The American Journal of Chinese Medicine* 46 :1045–63.
- Hu T.G., Wen P., Liu J., Long X.S., Liao S.T., Wu H., Zou Y.X. (2019). Combination of mulberry leaf and oat bran possessed greater hypoglycemic effect on diabetic mice than mulberry leaf or oat bran alone. *J. Funct. Foods*, 61: 103503.
- Hvidtfeldt UA, Gunter MJ, Lange T, Chlebowski RT, Lane D, Farhat GN. et al. (2012). Quantifying mediating effects of endogenous estrogen and insulin in the relation between obesity, alcohol consumption, and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 21: 1203–1212.
- Hwang SB, Lee BH. (2020). Anti-Obesity and Antidiabetic Effects of Nelumbinis Semen Powder in High-Fat Diet-Induced Obese C57BL/6 Mice. *Nutrients* 12: E3576.

- Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. (2003). Genetic Liability of Type 1 Diabetes and the Onset Age Among 22,650 Young Finnish Twin Pairs. *Nationwide Follow Up Study*, 52: 1052–1055.
- International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas* 2021, 10th Edition
- Ilavenil S., Kim D. H., Srigopalram S., Kuppusamy P., Arasu M. V, Lee K. D., Lee J. C., Song Y. H., Jeong Y. I., and Choi K. C. (2017). Ferulic acid in *Lolium multiflorum* inhibits adipogenesis in 3T3-L1 cells and reduced high-fat-diet-induced obesity in Swiss albino mice via regulating p38MAPK and p44/42 signal pathways. *Journal of Functional Foods*, 37: 293–302.
- Jafarnejad S, Keshavarz SA, Mahbubi S, Saremi S, Arab A, Abbasi S, et al. (2017). Effect of Ginger (*Zingiber Officinale*) on Blood Glucose and Lipid Concentrations in Diabetic and Hyperlipidemic Subjects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Funct Foods*, 29: 127–34
- Jagtap S., Khare P., Mangal P., Kondepudi K. K., Bishnoi M., and Bhutani K. K. (2017). Effect of mahanimbine, an alkaloid from curry leaves, on high-fat diet-induced adiposity, insulin resistance, and inflammatory alterations. *BioFactors (Oxford, England)*, 43: 220–31.
- Jakab J., Miškić B., Mikšić Š., Juranić B, Ćosić V., Schwarz D., Včev A. (2021). Adipogenesis as a Potential Anti-Obesity Target: A Review of Pharmacological Treatment and Natural Products. *Diabetes Metab Syndr Obes.*,14: 67–83.
- Jamali N., Jalali M., Saffari-Chaleshtori J., Samare-Najaf M., Samareh A. (2020). Effect of cinnamon supplementation on blood pressure and anthropometric parameters in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, 14: 119–125.
- Janssens P.L.H.R., Hursel R., Westerterp-Plantenga M.S. (2014). Capsaicin increases sensation of fullness in energy balance, and decreases desire to eat after dinner in negative energy balance. *Appetite*, 77: 46–51.
- Jarvill-Taylor K.J., Anderson R.A., Graves D.J. (2001). A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *J. Am. Coll. Nutr.*, 20: 327–336.
- Jawla S, Kumar Y, Khan MSY. (2013). Isolation of Antidiabetic Principle from *Bougainvillea Spectabilis* Willd (Nyctaginaceae) Stem Bark. *Trop J Pharm Res*, 12: 761–5.

- Jayawardena MHS, de Alwis NMW, Hettigoda V, Fernando DJS. (2005). A Double Blind Randomised Placebo Controlled Cross Over Study of a Herbal Preparation Containing *Salacia Reticulata* in the Treatment of Type 2 Diabetes. *J Ethnopharmacol*, 97: 215–8.
- Jeppesen PB, Gregersen S, Alstrup KK, Hermansen K. (2002). Stevioside Induces Antihyperglycaemic, Insulinotropic and Glucagonostatic Effects in Vivo: Studies in the Diabetic Goto-Kakizaki (GK) Rats. *Phytomed Int J Phytother Phytopharm*, 9: 9–14.
- Jiao P., Tseng-Crank J., Corneliusen B., Yimam M., Hodges M., Hong M., Maurseth C., Oh M., Kim H., Chu M., et al. (2014). Lipase inhibition and antiobesity effect of *Atractylodes lancea*. *Planta Medica*, 80: 577–82.
- Jo Y. H., Choi K. M., Liu Q., Kim S. B., Ji H. J., Kim M., Shin S. K., Do S. G., Shin E., Jung G., et al. (2015). Anti-obesity effect of 6,8- diprenylgenistein, an isoflavonoid of *Cudrania tricuspidata* fruits in high-fat diet-induced obese mice. *Nutrients*, 7: 10480–90.
- Jouanna J (2012) Greek medicine from Hippocrates to Galen, van der Eijk P (Ed). Koninklijke Brill NV, Leiden
- Jovanovski E, Smircic-Duvnjak L, Komishon A, Au-Yeung FR, Sievenpiper JL, Zurbau A, et al. (2019). Effect of Coadministration of Enriched Korean Red Ginseng (*Panax Ginseng*) and American Ginseng (*Panax Quinquefolius* L) on Cardiometabolic Outcomes in Type-2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *J Ginseng Res*, 45: 546–54.
- Ju R. H., Zheng S. J., Luo H. X., Wang C. G., Duan L. L., Sheng Y., Zhao C. H., Xu W. T., and Huang K. L. (2017). Purple sweet potato attenuate weight gain in high fat diet induced obese mice. *Journal of Food Science*, 82: 787–93.
- Kajimoto O, Kawamori S, Shimoda H, Kawahara Y, Hirata H, Takahashi T. (2000). Effects of a Diet Containing *Salacia Reticulata* on Mild Type 2 Diabetes in Humans. A Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi J. Jpn Soc Nutr Food Sci*, 53: 199–205.
- Kalaycıoğlu Z, Gazioğlu I, Erim FB. (2017). Comparison of Antioxidant, Anticholinesterase, and Antidiabetic Activities of Three Curcuminoids Isolated From *Curcuma Longa* L. *Nat Prod Res*, 31: 2914–7.
- Kanamoto, Y., Yamashita Y., Nanba F., Yoshida T., Tsuda T., Fukuda I., Nakamura-Tsuruta S., and Ashida H. (2011). A black soybean seed coat extract prevents obesity and glucose intolerance by up-regulating uncoupling proteins and down-regulating inflammatory cytokines in high-fat diet-fed mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59: 8985–93.

- Kang Y. H., Kim K. K., Kim D. J., and Choe M. (2015). Antiobesity effects of the water-soluble fraction of the ethanol extract of Smilax China L. leaf in 3T3-L1 adipocytes. *Nutrition Research and Practice*, 9: 606–12.
- Karkanis A, Bilalis D, Efthimiadou A. (2011). Cultivation of Milk Thistle (*Silybum Marianum* L. Gaertn.), a Medicinal Weed. *Ind Crops Products* 34: 825–30.
- Kasabri V., Al-Hallaq E. K., Bustanji Y. K., Abdul-Razzak K. K., Abaza I. F., and Afifi F. U. (2017). Antiobesity and antihyperglycaemic effects of *Adiantum capillus veneris* extracts: In vitro and in vivo evaluations. *Pharmaceutical Biology* 55: 164–72.
- Kato A, Minoshima Y, Yamamoto J, Adachi I, Watson AA, Nash RJ. Protective (2008). Effects of Dietary Chamomile Tea on Diabetic Complications. *J Agric Food Chem*, 56: 8206–11.
- Kaseb F, Yazdanpanah, Zeinab, Biregani AN, Yazdi NB, Yazdanpanah, et al. (2018). The Effect of Chamomile (*Matricaria Recutita* L.) Infusion on Blood Glucose, Lipid Profile and Kidney Function in Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Clinical Trial. *Prog Nutr*, 20: 110–8.
- Keith S.W., Redden D.T., Katzmarzyk P.T. (2006). Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Int J Obes*, 30: 1585-1594.
- Kelly B., Vandevijvere S., Ng S., Adams J., Allemandi L., Bahena-Espina L., Barquera S. et al. (2019). Global Benchmarking of Children’s Exposure to Television Advertising of Unhealthy Foods and Beverages across 22 Countries. *Obesity Reviews*. doi .org/10.1111/obr.12840
- Khajebishak Y, Payahoo L, Alivand M, Hamishehkar H, Mobasser M, Ebrahimzadeh V, et al. (2019). Effect of Pomegranate Seed Oil Supplementation on the GLUT-4 Gene Expression and Glycemic Control in Obese People with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Cell Physiol*, 234: 19621–8.
- Khalilpourfarshbafi M., Gholami K., Murugan D.D., Abdul Sattar M.Z., Abdullah, N.A. (2019). Differential effects of dietary flavonoids on adipogenesis. *Eur. J. Nutr.*, 58: 5-25
- Kim G. N., Shin M. R., Shin S. H., Lee A. R., Lee J. Y., Seo B. I., Kim M. Y., Kim T. ΦH., Noh J. S., Rhee M. H., et al. (2016). Study of antiobesity effect through inhibition of pancreatic lipase activity of Diospyros kaki fruit and Citrus unshiu peel. *Biomed Research International*, 2016: 1–7.
- Kim HJ, Park KS, Lee SK, Min KW, Han KA, Kim YK, Ku BJ. (2012). Effects of Pinitol on Glycemic Control, Insulin Resistance and Adipocytokine Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Nutr Metab*, 60: 1–5.

- Kim S. Y., Oh M. R., Kim M. Chae G, H. J., Chae S. W. (2015). Anti-obesity effects of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*): A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15: 338.
- Kim, S., Lee M. S., Jung S., Son H. Y., Park S., Kang B., Kim S. Y., Kim I. H., Kim C. T., and Kim Y. (2018). Ginger extract ameliorates obesity and inflammation via regulating microRNA-21/132 expression and AMPK activation in white adipose tissue. *Nutrients*, 10: 1567.
- Kimura T, Nakagawa K, Kubota H, Kojima Y, Goto Y, Yamagishi K, et al. (2007). Food-Grade Mulberry Powder Enriched With 1-Deoxynojirimycin Suppresses the Elevation of Postprandial Blood Glucose in Humans. *J Agric Food Chem*, 55: 5869–74.
- Klok M.D., Jakobsdottir S., Drent M.L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes. Rev.*, 8: 21–34.
- Knop FK, Konings E, Timmers S, Schrauwen P, Holst JJ, Blaak EE. (2013). Thirty Days of Resveratrol Supplementation Does Not Affect Postprandial Incretin Hormone Responses, But Suppresses Postprandial Glucagon in Obese Subjects. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*, 30: 1214–8.
- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. (2009). Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 374: 1677–1686.
- Ko B-S, Kim DS, Kang S, Ryuk JA., Park S. (2013). *Prunus mume* and *Lithospermum erythrorhizon* Extracts Synergistically Prevent Visceral Adiposity by Improving Energy Metabolism through Potentiating Hypothalamic Leptin and Insulin Signalling in Ovariectomized Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 750986.
- Kobayashi M, Akaki J, Ninomiya K, Yoshikawa M, Muraoka O, Morikawa T, Odawara M, et al. (2021). Dose-Dependent Suppression of Postprandial Hyperglycemia and Improvement of Blood Glucose Parameters by *Salacia chinensis* Extract: Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *J Med Food*, 24: 10-17.
- Kong L., Xu M., Yang L., Liu S., Zheng G. (2022). *Smilax china* Polyphenols Stimulate Browning via [Formula: see text]-Adrenergic Receptor/AMP-Activated Protein Kinase [Formula: see text] Signaling Pathway in 3T3-L1 Adipocytes. *Am J Chin Med* [May 31:1-15].
- Kopelman P.G. (2000) Obesity as a medical problem. *Nature*, 404: 635–643.

- Kowalska, K., Olejnik A., Rychlik J., and Grajek W. (2014). Cranberries (*Oxycoccus quadripetalus*) inhibit adipogenesis and lipogenesis in 3T3-L1 cells. *Food Chemistry*, 148: 246–52.
- Kowalska, K., Olejnik A., Zielińska-Wasielica J., and Olkiewicz M. (2019). Inhibitory effects of lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) fruit extract on obesity-induced inflammation in 3T3-L1 adipocytes and RAW 264.7 macrophages. *Journal of Functional Foods*, 54: 371–80.
- Krishna, RN, Anitha, R, Ezhilarasan, D. (2020). Aqueous extract of *Tamarindus indica* fruit pulp exhibits antihyperglycaemic activity *Avicenna J Phytomed* 10: 440-447.
- Kumari R., Srivastava S., Srivastava R.P. (2009). Nutritional evaluation of fresh leaves of mulberry genotypes. *Agric. Sci. Dig.*, 29: 198–201
- Kumar P., Bhandari U., Jamadagni S. (2014). Fenugreek seed extract inhibit fat accumulation and ameliorates dyslipidemia in high fat diet-induced obese rats. *Biomed. Res. Int.*, 2014: 606021.
- Lakhtakia R. (2013) The History of Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J.*, 13: 368–370.
- Lang T, Rayner G, Rayner M, et al. (2005). Policy councils on food, nutrition and physical activity: the UK as a case study. *Public Health Nutr*, 8: 11-9.
- Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. (2008). Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 61: 646–653.
- Lee, D., and Imm J. Y. (2018). Antiobesity effect of tricetin, a methylated cereal flavone, in high fat-diet-induced obese mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66: 9989–94.
- Lee P. S., Teng C. Y., Kalyanam N., Ho C. T., and Pan M. H. (2019). Garcinol reduces obesity in high-fat-diet-fed mice by modulating gut microbiota composition. *Molecular Nutrition & Food Research*, 63: 1800390.
- Lekshmi PC, Arimboor R, Indulekha PS, Menon AN. (2012). Turmeric (*Curcuma Longa* L.) Volatile Oil Inhibits Key Enzymes Linked to Type 2 Diabetes. *Int J Food Sci Nutr*, 63: 832–4.
- Lekshmi PC, Arimboor R, Raghu KG, Menon AN. (2012). Turmerin, the Antioxidant Protein from Turmeric (*Curcuma Longa*) Exhibits Antihyperglycaemic Effects. *Nat Prod Res* 26: 1654–8.
- Leone A, Bertoli S, Di Lello S, Bassoli A, Ravasenghi S, Borgonovo G, et al. (2018). Effect of *Moringa Oleifera* Leaf Powder on Postprandial Blood Glucose Response: In Vivo Study on Saharawi People Living in Refugee Camps. *Nutrients*, 10: 1494.

- Leonti M., Verpoorte R. (2017). Traditional Mediterranean and European herbal medicines. *J Ethnopharmacol*, 99: 161-167.
- Li L, Gan Y, Li W, Wu C, Lu Z. 2016 Overweight, obesity and the risk of gallbladder and extrahepatic bile duct cancers: a meta-analysis of observational studies. *Obesity (Silver Spring)*, 24: 1786–1802.
- Li X., Watanabe K., Kimura I. (2017). Gut Microbiota Dysbiosis Drives and Implies Novel Therapeutic Strategies for Diabetes Mellitus and Related Metabolic Diseases. *Front. Immunol.*, 8: 1882.
- Li Y., Zhang X., Liang C., Hu J., Yu Z. (2018). Safety evaluation of mulberry leaf extract: Acute, subacute toxicity and genotoxicity studies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 95: 220–226.
- Li Y, Ding Y. (2012). Therapeutic potential of myricetin in diabetes mellitus. *Food Sci Hum Well.*, 1: 19–25.
- Li Z, Clark J, Diehl AM. (2002). The liver in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Clin Liver Dis*, 6: 867-77.
- Liou, C. J., Wei C. H., Chen Y. L., Cheng C. Y., Wang C. L., and Huang W. C. (2018). Fisetin protects against hepatic steatosis through regulation of the SIRT1/AMPK and fatty acid b-oxidation signaling pathway in high-fat diet-induced obese mice. *Cellular Physiology and Biochemistry* 49: 1870–84.
- Liu, M., Shen, L., Liu, Y., Woods, S.C., Seeley, R.J., D'Alessio, D., Tso, P. (2004). Obesity induced by a high-fat diet downregulates apolipoprotein A-IV gene expression in rat hypothalamus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 287: E366–E370
- Liu IM, Liou SS, Lan TW, Hsu FL, Cheng JT. (2005). Myricetin as the active principle of *Abelmoschus moschatus* to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Med.*, 71: 617–621.
- Liu IM, Tzeng TF, Liou SS, Lan TW. (2007). Myricetin, a naturally occurring flavonol, ameliorates insulin resistance induced by a high-fructose diet in rats. *Life Sci.*, 81: 1479–1488.
- Liu Z, Li W, Li X, Zhang M, Chen L, Zheng Y, et al. (2013). Antidiabetic Effects of Malonyl Ginsenosides From *Panax Ginseng* on Type 2 Diabetic Rats Induced by High-Fat Diet and Streptozotocin. *J Ethnopharmacol*, 145: 233–40.
- Liu M., Xu L., Yin L. H., Qi Y., Xu Y. W., Han X., Zhao Y. Y., Sun H. J., Yao J. H., Lin Y., et al. (2015). Potent effects of dioscin against obesity in mice. *Scientific Reports*, 5: 7973.

- Liu C. M., Ma J. Q., Sun J. M., Cheng C., Feng Z. J., Jiang H., and Yang W. (2017). Flavonoid-rich extract of *Paulownia fortunei* flowers attenuates diet-induced hyperlipidemia, hepatic steatosis and insulin resistance in obesity mice by AMPK pathway. *Nutrients*, 9: 959.
- Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N et al. (2015). Scottish Diabetes Research Network epidemiology group; Scottish Renal Registry. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*, 313: 37–44.
- Lobstein T., Brinsden H., Gill T., Kumanyika S., Swinburn B. (2017). Comment: Obesity as a Disease – Some Implications for the World Obesity Federation’s Advocacy and Public Health Activities. *Obesity Reviews*, 18: 724–26.
- Lois K., Kumar S. (2009). Obesity and diabetes. *Endocrinol. Nutr.*, 56: 38–42.
- Lomas-Soria C., Pérez-Ramírez I.F., Caballero-Pérez J., Guevara-Gonzalez R.G., Guevara-Olvera L., Loarca-Piña G., Guzman-Maldonado H.S., Reynoso-Camacho R. (2015). Cooked common beans (*Phaseolus vulgaris* L.) modulate renal genes in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Nutr. Biochem.*, 26: 761–768.
- Lone, J., Choi J. H., Kim S. W., and Yun J. W. (2016). Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 27: 193–202.
- Loos RJ, Bouchard C. (2008). FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*, 9: 246–50.
- Losso JN, Holliday DL, Finley JW, Martin RJ, Rood JC, Yu Y, et al. (2009). Fenugreek bread: A treatment for diabetes mellitus. *J Med Food.*, 12: 1046–9.
- Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. (2004). Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol.*, 150: 161-71.
- Lynch S.V., Pedersen O. (2016). The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N. Engl. J. Med.*, 375: 2369–2379.
- Ma RCW, Chan JCN. (2013). Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci.*, 1281: 64–91.
- Ma SW, Benzie IFF, Chu TTW, Fok BSP, Tomlinson B, Critchley LAH. (2008). Effect of *Panax Ginseng* Supplementation on Biomarkers of Glucose Tolerance, Antioxidant Status and Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Subjects: Results of a Placebo Controlled Human Intervention Trial. *Diabetes Obes Metab*, 10: 1125–7.

- Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. (2010) Chapter 1: epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 39: 481–497.
- Maclure KM et al. (1989) Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *New England Journal of Medicine.*, 321: 563-569.
- Mahluji S, Ostadrahimi A, Mobasser M, Ebrahimzade Attari V, Payahoo L. (2013). Anti-Inflammatory Effects of Zingiber Officinale in Type 2 Diabetic Patients. *Adv Pharm Bull*, 3: 273–6.
- Madrera R.R., Negrillo A.C., Valles B.S., Fernández J.J.F. (2021). Phenolic content and antioxidant activity in seeds of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.). *Foods*, 10: 864.
- Mao Q.Q., Xu X.Y., Cao S.Y., Gan R.Y, Corke H., Beta T., Li H.B. (2019). Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) *Foods*, 8: 185.
- Maqsood, M., Ahmed D., Atique I., and Malik W. (2017). Lipase inhibitory activity of Lagenaria siceraria fruit as a strategy to treat obesity. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10: 305–90.
- Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. (2015). Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev.*,16: 621–638.
- Marrelli M., Loizzo M. R., Nicoletti M., Menichini F., and Conforti F. (2014). In vitro investigation of the potential health benefits of wild Mediterranean dietary plants as anti-obesity agents with α -amylase and pancreatic lipase inhibitory activities. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94: 2217–24.
- Marrelli, M., Argentieri, M.P., Avato, P., Menichini, F., Conforti, F. (2016). Inhibitory effect on lipid absorption and variability of chemical constituents from *Capparis sicula* subsp. *sicula* and *Capparis orientalis*. *Chem. Biodiv.* 13: 755–761.
- Matthews A. E. (2008). Children and Obesity: A Pan-European Project Examining the Role of Food Marketing. *European Journal of Public Health*, 18: 7–11
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. (2011). The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb.*, 18: 629–639.
- Mavrogenis A.F., Saranteas T Markatos K, Kotsiou A., Tesseromatis C. (2019) Pharmacies for pain and trauma in ancient Greece *International Orthopaedics*, 43: 1529–1536.
- McCullough AJ. (2004). The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*, 8:521-33.

- McKay DL, Blumberg JB. (2006). A Review of the Bioactivity and Potential Health Benefits of Chamomile Tea (*Matricaria Recutita* L.). *Ph other Res: Int J Devoted to Pharmacol Toxicol Eval Natural Product Derivatives*, 20: 519–30.
- Mechchate H, Es-Safi I, Louba A, Alqahtani AS, Nasr FA, Noman OM, et al. (2021) In Vitro Alpha-Amylase and Alpha-Glucosidase Inhibitory Activity and in Vivo Antidiabetic Activity of *Withania Frutescens* L. *Foliar Extract. Molecules*, 26: 293.
- Medagama AB. (2015). The Glycaemic Outcomes of Cinnamon, a Review of the Experimental Evidence and Clinical Trials. *Nutr J*, 14: 108.
- Merino-Aguilar H., Arrieta-Baez D., Jimenez-Estrada M., Magos-Guerrero G., Hernandez-Bautista R., Susunaga-Notario A., Almanza- Perez J., Blancas-Flores G., Rom_an-Ramos R., and Alarcon-Aguilar F. (2014). Effect of fructooligosaccharides fraction from *Psacalium decompositum* on inflammation and dyslipidemia in rats with fructose- induced obesity. *Nutrients* 6: 591–604.
- Mirfeizi M., Mehdizadeh Tourzani Z., Mirfeizi S.Z., Asghari Jafarabadi M., Rezvani H.R., Afzali M. (2016). Controlling type 2 diabetes mellitus with herbal medicines: A triple-blind randomized clinical trial of efficacy and safety. *J. Diabetes*, 8: 647–656.
- Mishra N. 2012. An Analysis of Antidiabetic Activity of *Stevia Rebaudiana* Extract on Diabetic Patient. *J Nat Sci Res* 1:1.
- Minaian M, Ghannadi A, Movahedian A, Hakim-Elahi I. (2014). Effect of *Hordeum Vulgare* L. (Barley) on Blood Glucose Levels of Normal and STZ-Induced Diabetic Rats. *Res Pharm Sci* 9:173–8.
- Mohammed HS, Abdel-Aziz MM, Abu-Baker MS, Saad AM, Mohamed MA, Ghareeb MA. (2019). Antibacterial and Potential Antidiabetic Activities of Flavone C-Glycosides Isolated from *Beta Vulgaris* Subspecies *Cicla* L. Var. *Flavescens* (Amaranthaceae) Cultivated in Egypt. *Curr Pharm Biotechnol*, 20: 595–604.
- Mollica A, Stefanucci A, Zengin G, Locatelli M, Macedonio G, Orlando G, Ferrante C, Menghini L, Recinella L, Leone S, Chiavaroli A, Leporini L, Di Nisio C, Brunetti L, Tayrab E, Ali I, Musa TH, Musa HH, Ahmed AA. (2018). Polyphenolic composition, enzyme inhibitory effects ex-vivo and in-vivo studies on two Brassicaceae of north-central Italy. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 107:129-38.
- Momtaz S., Hassani S., Khan F., Ziaee M. (2018). Abdollahi, M. Cinnamon, a promising prospect towards Alzheimer’s disease. *Pharmacol. Res.*, 130: 241–258.

- Monda KL, Adair LS, Zhai F, Popkin BM. (2008) Longitudinal relationships between occupational and domestic physical activity patterns and body weight in China. *Eur J Clin Nutr.*, 62: 1318–1325
- Mopuri R., Ganjari M., Banavathy K. S., Parim B. N., and Meriga B. (2015). Evaluation of anti-obesity activities of ethanolic extract of *Terminalia paniculata* bark on high fat diet-induced obese rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15: 76.
- Morikawa T, Kishi A, Pongpiriyadacha Y, Matsuda H, Yoshikawa M. (2003). Structures of New Friedelane-Type Triterpenes and Eudesmane-Type Sesquiterpene and Aldose Reductase Inhibitors from *Salacia Chinensis*. *J Nat Prod*, 66: 1191–6.
- Moseti D, Regassa A, Kim WK. (2016). Molecular regulation of adipogenesis and potential anti-adipogenic bioactive molecules. *Int J Mol Sci.*, 17: 124.
- Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, Djoussé L, Mukamal KJ, Siscovick D. (2009). Lifestyle risk factors and new-onset diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med.*, 169: 798–807.
- Mudra M, Ercan-Fang N, Zhong L, Furne J, Levitt M. (2007). Influence of Mulberry Leaf Extract on the Blood Glucose and Breath Hydrogen Response to Ingestion of 75 G Sucrose by Type 2 Diabetic and Control Subjects. *Diabetes Care*, 30: 1272–4.
- Muruganandan S, Srinivasan K, Gupta S, Gupta PK, Lal J. (2005). Effect of Mangiferin on Hyperglycemia and Atherogenicity in Streptozotocin Diabetic Rats. *J Ethnopharmacol* 97: 497–501.
- Musabayane C.T., Bwititi P.T., Ojewole J.A.O. (2006). Effects of oral administration of some herbal extracts on food consumption and blood glucose levels in normal and streptozotocin-treated diabetic rats. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 28: 223–228.
- Myers MGJr. (2004) Leptin Receptor Signaling and the Regulation of Mammalian Physiology. *Recent Prog Horm Res*, 59: 287–304.
- Na L.X., Li Y., Pan H.Z., Zhou X.L., Sun D.J., Meng M., Li X.X., Sun C.H. (2013). Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: A double-blind, placebo-controlled trial. *Mol. Nutr. Food Res.*, 57: 1569–1577.
- Najla OA, Olfat AK, Kholoud SR, Enas ND, Hanan SA. (2012). Hypoglycemic and Biochemical Effects of *Matricaria Chamomilla* Leave Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Health Sci*, 2: 43–8.

- Nakamura S, Takahira K, Tanabe G, Morikawa T, Sakano M, Ninomiya K, Yoshikawa M, et al. (2010). Docking and SAR Studies of Salacinol Derivatives as α -Glucosidase Inhibitors. *Bio Med Chem Lett* 20: 4420-4423.
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. (2001) A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409: 194– 198.
- Nam M. K., Choi H. R., Cho J. S., Cho S. M., Ha K. C., Kim T. H., Ryu H. Y., and Lee Y. I. (2014). Inhibitory effects of Rubi Fructus extracts on hepatic steatosis development in high-fat diet-induced obese mice. *Molecular Medicine Reports*, 10: 1821–7.
- Narender T, Shweta S, Tiwari P, Papi Reddy K, Khaliq T, Prathipati P, et al. (2007) Antihyperglycemic and Antidyslipidemic Agent from Aegle Marmelos. *Bioorg Med Chem Lett*, 17: 1808–11.
- Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. (2007). Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*,293: E444–E452.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. (2003). Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*, 42: 878–884.
- Neelakantan N, Narayanan M, de Souza RJ, van Dam RM. (2014). Effect of Fenugreek (Trigonella Foenum-Graecum L.) Intake on Glycemia: A Meta- Analysis of Clinical Trials. *Nutr J*, 13:7.
- Neerati P., Devde R., Gangi A.K. (2014). Evaluation of the effect of curcumin capsules on glyburide therapy in patients with type-2 diabetes mellitus. *Phyther. Res.*, 28: 1796–1800
- Nguyen KH, Ta TN, Pham THM, Nguyen QT, Pham HD, Mishra S, et al. (2012). Nuciferine Stimulates Insulin Secretion from Beta Cells-An in Vitro Comparison with Glibenclamide. *J Ethnopharmacol*, 142: 488–95.
- Nguyen NT, Nguyen X-MT, Lane J, Wang P. (2011). Relationship Between Obesity and Diabetes in a US Adult Population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Obes Surg.*,21: 351–355.
- Neis E.P., Dejong C.H., Rensen S.S. (2015). The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*, 7: 2930–2946.
- Nishibori N., Kishibuchi R., and Morita K. (2018). Suppressive effect of Okara on intestinal lipid digestion and absorption in mice ingesting high-fat diet. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 69: 690–5.
- Nishimura M, Ohkawara T, Kanayama T, Kitagawa K, Nishimura H, Nishihira J. (2015). Effects of the Extract From Roasted Chicory (Cichorium Intybus L.) Root Containing Inulin-

Type Fructans on Blood Glucose, Lipid Metabolism, and Fecal Properties. *J Tradit Complement Med*, 5: 161–7.

- Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., Essack M., Arya S., Stewart A.J. Gojobori T., Isenovic E.R. (2021). Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front. Endocrinol.*, 12: 585887.
- Ogden C.L., Carroll M.D., Flegal K.M., (2003). Epidemiologic trends in overweight and obesity, *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, 32: 741–760.
- Oh YS. (2015). Plant-Derived Compounds Targeting Pancreatic Beta Cells for the Treatment of Diabetes. *Evidence-Based Complement Altern Med*, 2015: 629863.
- Oishi, K., Yamamoto S., Itoh N., Nakao R., Yasumoto Y., Tanaka K., Kikuchi Y., Fukudome S., Okita K., and Takano-Ishikawa Y. (2015). Wheat alkylresorcinols suppress high-fat, high-sucrose diet-induced obesity and glucose intolerance by increasing insulin sensitivity and cholesterol excretion in male mice. *The Journal of Nutrition*, 145: 199–206.
- Ojulari OV, Lee SG, Nam JO. (2019). Beneficial Effects of Natural Bioactive Compounds from Hibiscus sabdariffa L. on Obesity. *Molecules* 24: E210.
- Okamatsu-Ogura Y., Tsubota A., Ohyama K., Nogusa Y., Saito M., and Kimura K. (2015). Capsinoids suppress diet-induced obesity through uncoupling protein 1 dependent mechanism in mice. *Journal of Functional Foods*, 19:1–9.
- Okoro CA, Hootman JM, Strine TW, Balluz LS, Mokdad AH. (2004) Disability, arthritis, and body weight among adults 45 years and older. *Obes Res.*, 12: 854–861.
- Olumese FE, Oboh HA. (2016). Effects of Daily Intake of Beetroot Juice on Blood Glucose and Hormones in Young Healthy Subjects. *Niger Q J Hosp Med*, 26: 455–62.
- O'Neil C. E., Nicklas T. A., Fulgoni V. L., DiRienzo M. A. (2015). Cooked oatmeal consumption is associated with better diet quality, better nutrient intakes, and reduced risk for central adiposity and obesity in children 2–18 years: NHANES 2001–2010. *Food Nutr Res.*, 59: 10
- Ong KC, Khoo HE. (2005). Effects of myricetin on glycemia and glycogen metabolism in diabetic rats. *Life Sci.* 67: 1695–1705.
- Ouzir M., El Bairi K., Amzazi S. (2016). Toxicological properties of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). *Food Chem. Toxicol.* 96: 145–154.
- Ozougwu JC, Obimba KC, Belonwu CD, Unakalamba CB. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol.*, 4: 46–57.

- Πάγκαλος, Ε. (2016). Η ιστορία του σακχαρώδη διαβήτη. Σε: Καζάκος, Κ. ed. Σακχαρώδης διαβήτης σύγχρονες απόψεις. Λευκωσία, Κύπρος: *Broken Hill Publishers Ltd*, 21-27.
- Padiya R, Banerjee SK. (2013). Garlic as an Anti-Diabetic Agent: Recent Progress and Patent Reviews. *Recent Pat Food Nutr Agric*, 5: 105–27.
- Palsamy P. (2010). Subramanian S. Ameliorative Potential of Resveratrol on Proinflammatory Cytokines, Hyperglycemia Mediated Oxidative Stress, and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Streptozotocin-Nicotinamide- Induced Diabetic Rats. *J Cell Physiol*, 224: 423–32.
- Pamunuwa G, Karunaratne DN, Waisundara VY. (2016). Antidiabetic Properties, Bioactive Constituents, and Other Therapeutic Effects of *Scoparia Dulcis*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016: e8243215.
- Pan MH, Li MY, Tsai ML, Pan CY, Badmaev V, Ho CT, Lai CS. (2019). A mixture of citrus polymethoxyflavones, green tea polyphenols and lychee extracts attenuates adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and obesity-induced adipose inflammation in mice. *Food Funct* 10:7667-77.
- Panda S, Kar A. (2007). Apigenin (4',5,7-Trihydroxyflavone) Regulates Hyperglycaemia, Thyroid Dysfunction and Lipid Peroxidation in Alloxan- Induced Diabetic Mice. *J Pharm Pharmacol*, 59: 1543–8.
- Pandey, V.K.; Mathur, A.; Khan, M.F.; Kakkar, P. (2019). Activation of PERK-eIF2 α -ATF4 pathway contributes to diabetic hepatotoxicity: Attenuation of ER stress by Morin. *Cell. Signal.*, 59: 41–52.
- Pandey KB, Mishra N, Rizvi SI. (2009). Myricetin may provide protection against oxidative stress in type 2 diabetic erythrocytes. *Z Naturforsch C.*, 64: 626–630.
- Pang Q, Zhang JY, Song SD, Qu K, Xu XS, Liu SS, Liu C. (2015). Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *World J Gastroenterol.*, 21: 1650–1662.
- Papavramidou NS, Papavramidis ST, Christopoulou- Aletra H. Galen on obesity: etiology, effects, and treatment. *World J Surg*, 28: 631–5.
- Peltonen M, Lindroos AK, Torgerson JS. (2003). Musculoskeletalpain in the obese: a comparison with a general population and long-term changes after conventional and surgical obesity treatment. *Pain*, 104: 549-57.
- Pepato MT, Keller EH, Baviera AM, Kettelhut IC, Vendramini RC, Brunetti IL. (2002). Anti-Diabetic Activity of *Bauhinia Forficata* Decoction in Streptozotocin- Diabetic Rats. *J Ethnopharmacol*, 81: 191–7.

- Park H. J., Kim H. J., Kim S. R., Choi M. S., and Jung U. J. (2017). Omija fruit ethanol extract improves adiposity and related metabolic disturbances in mice fed a high-fat diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 41: 137–41.
- Pasquali R. Patton, L. Gambineri, A. (2007). Obesity and infertility. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 14: 482-487.
- Perez-Ramirez I. F., Gonzalez-Davalos M. L., Mora O., Gallegos-Corona M. A., and Reynoso-Camacho R. (2017). Effect of *Ocimum sanctum* and *Crataegus pubescens* aqueous extracts on obesity, inflammation, and glucose metabolism. *Journal of Functional Foods*, 35: 24–31.
- Perilli G, Saraceni C, Daniels MN, Ahmad A. (2013). Diabetic ketoacidosis: a review and update. *Curr Emerg Hosp Med Rep.*, 1: 10–17.
- PodseR dek A., Majewska I., and Kucharska A. Z. (2017). Inhibitory potential of red cabbage against digestive enzymes linked to obesity and type 2 diabetes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65: 7192–9.
- Potdar D, Hirwani RR, Dhulap S. (2012). Phyto-Chemical and Pharmacological Applications of *Berberis Aristata*. *Fitoterapia* 83: 817–30.
- Poti J. M., Mendez M. A., Ng S. W., and Popkin B. M. (2015). Is the Degree of Food Processing and Convenience Linked with the Nutritional Quality of Foods Purchased by US Households? *American Journal of Clinical Nutrition*, 99:162–71.
- Poudel B., Lim S. W., Ki H. H., Nepali S., Lee Y. M., and Kim D. K. (2014). Dioscin inhibits adipogenesis through the AMPK/MAPK pathway in 3T3-L1 cells and modulates fat accumulation in obese mice. *International Journal of Molecular Medicine*, 34: 1401–8.
- Poulsen P, Grunnet LG, Pilgaard K, et al. (2009). Increased Risk of Type 2 Diabetes in Elderly Twins. *Diabetes*, 58: 1350–1355.
- Preuss H.G., Rao C.V., Garis R., Bramble J.D., Ohia S.E., Bagchi M., Bagchi D. (2004). An overview of the safety and efficacy of a novel, natural (-)-hydroxycitric acid extract (HCA-SX) for weight management. *J. Med.*, 35: 33–48.
- Pushparaj PN, Low HK, Manikandan J, Tan BKH, Tan CH. (2007). Anti-Diabetic Effects of *Cichorium Intybus* in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Ethnopharmacol*, 111: 430–4.
- Qi S. J., Huang H., Huang J. Y., Wang Q. Y., and Wei Q. Y. (2015). Lychee (*Litchi chinensis* Sonn.) seed water extract as potential antioxidant and anti-obese natural additive in meat products. *Food Control*, 50: 195–201.
- Qin N, Hu X, Li S, Wang J, Li Z, Li D, et al. (2017). Hypoglycemic Effect of Silychristin A From *Silybum Marianum* Fruit via Protecting Pancreatic Islet β Cells From Oxidative Damage

and Inhibiting α -Glucosidase Activity In Vitro and in Rats With Type 1 Diabetes. *J Funct Foods*, 38: 168–79.

- Quatela, A., Callister R., Patterson A. J., McEvoy M., MacDonald-Wicks L. K. (2017). Breakfast cereal consumption and obesity risk amongst the mid-age cohort of the Australian longitudinal study on women's health. *Healthcare*, 5: 49.
- Radha R, Amrithaveni M. (2009). Role of Medicinal Plant *Salacia Reticulata* in the Management of Type II Diabetic Subjects. *Anc Sci Life*, 29: 14–6.
- Rafraf M, Zemestani M, Asghari-Jafarabadi M. (2015). Effectiveness of Chamomile Tea on Glycemic Control and Serum Lipid Profile in Patients With Type 2 Diabetes. *J Endocrinol Invest*, 38: 163–70.
- Rahman H. A., Sahib N. G., Saari N., Abas F., Ismail A., Mumtaz M. W., and Hamid A. A. (2017). Anti-obesity effect of ethanolic extract from *Cosmos caudatus* Kunth leaf in lean rats fed a high fat diet. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17: 122.
- Rains T.M., Agarwal S., Maki K.C. (2011). Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *J. Nutr. Biochem.*, 22: 1–7.
- Ranasinghe P, Jayawardena R, Pigera S, Wathurapatha WS, Weeratunga HD, Premakumara GAS, et al. (2017). Evaluation of Pharmacodynamic Properties and Safety of *Cinnamomum Zeylanicum* (Ceylon Cinnamon) in Healthy Adults: A Phase I Clinical Trial. *BMC Complement Altern Med*, 17: 550.
- Rao M.U., Sreenivasulu M., Chengaiah, B., Reddy K.J., Chetty C.M. (2010). Herbal medicines for diabetes mellitus: A review. *Int. J. PharmTech Res.*, 2: 1883–1892.
- Rath B, Sahu J, Koul S, Kosha RL. (2013). Detailed Pharmacognostical Studies on *Berberis Aristata* DC Plant. *Anc Sci Life*, 32: 234.
- Redinger RN. (2009). Fat storage and the biology of energy expenditure. *Transl Res*, 154: 52–60.
- Reed J., Bain S., Kanamarlapudi V. (2021). A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 14: 3567-3602.
- Revilla-Monsalve M, Andrade-Cetto A, Palomino-Garibay MA, Wiedenfeld H, Islas Andrade S. (2007). Hypoglycemic Effect of *Cecropia Obtusifolia* Bertol Aqueous Extracts on Type 2 Diabetic Patients. *J Ethnopharmacol* 111:636–40.
- Rezaie P., Mazidi M., Nematy M. (2015). Ghrelin, food intake, and botanical extracts: a Review. *Avicenna J phytomedicine*, 5: 271.

- Ritu M, Nandini J. (2016). Nutritional Composition of Stevia Rebaudiana, a Sweet Herb, and its Hypoglycaemic and Hypolipidaemic Effect on Patients with Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *J Sci Food Agric*, 96: 4231–4.
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. (2006). Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*, 368: 666-78.
- Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, Allison TG, Batsis JA, Sert-Kuniyoshi FH, Lopez-Jimenez F. (2008). Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes.*, 32: 959–966.
- Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P, Spiegelman BM. (2000). Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev.*, 14: 1293–1307.
- Rosenbaum M., and Leibel R.L. (2010) Adaptive thermogenesis in humans, *Int J Obes (Lond)*., 34: 47–55.
- Rosner B, Eliassen AH, Toriola AT, Hankinson SE, Willett WC, Natarajan L, Colditz GA. (2015). Short-term weight gain and breast cancer risk by hormone receptor classification among pre- and postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.*, 150: 643–653.
- Rozanska D, Regulska-Ilow B. (2018). The significance of anthocyanins in the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Adv Clin Exp Med*. 27:135–42.
- Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. (2009). An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol*, 5: 713-21.
- Saad B, Ghareeb B, Kmail A. (2021). Metabolic and Epigenetics Action Mechanisms of Antiobesity Medicinal Plants and Phytochemicals. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021: 1-19.
- Safaet A. , Md. Moklesur R.S., Taposhi N. S., Md. Nafees R. C., Mohammad A. R., Nusrat I. C. et al. (2022). Antidiabetic Phytochemicals From Medicinal Plants: Prospective Candidates for New Drug Discovery and Development. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13: 800714.
- Sahu A. (2002). Resistance to the satiety action of leptin following chronic central leptin infusion is associated with the development of leptin resistance in neuropeptide Y neurones. *J Neuroendocrinol*, 14: 796– 804.
- Salehi, B., Ata A., Anil Kumar N.V., Sharopov F., Ramírez-Alarcón K., Ruiz-Ortega A., Abdulmajid Ayatollahi S., Tsouh Fokou P.V., Kobarfard F. (2019). Amiruddin Zakaria, Z.; et al. Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components. *Biomolecules*, 9: 551.

- Samad MB, Mohsin M, Razu BA, Hossain MT, Mahzabeen S, Unnoor N, et al. (2017). [6]-Gingerol, From Zingiber Officinale, Potentiates GLP-1 Mediated Glucose-Stimulated Insulin Secretion Pathway in Pancreatic b-Cells and Increases RAB8/RAB10-Regulated Membrane Presentation of GLUT4 Transporters in Skeletal Muscle to Improve Hyperglycemia in Lepr db/db Type 2 Diabetic Mice. *BMC Complement Altern Med*, 17:395.
- Sanlier, N.; Gencer, F. (2020). Role of spices in the treatment of diabetes mellitus: A minireview. *Trends Food Sci. Technol.*, 99: 441–449.
- Santos, H.O.; da Silva, G.A.R. (2018). To what extent does cinnamon administration improve the glycemic and lipid profiles? *Clin. Nutr. ESPEN*, 27: 1–9.
- Saravanan, M., Pandikumar P., Saravanan S., Toppo E., Pazhanivel N., and Ignacimuthu S. (2014). Lipolytic and antiadipogenic effects of (3,3-dimethylallyl) halfordinol on 3T3-L1 adipocytes and high fat and fructose diet induced obese C57/BL6J mice. *European Journal of Pharmacology*, 740: 714–21.
- Scarpellini E., Tack J. (2012). Obesity and metabolic syndrome: An inflammatory condition. *Dig. Dis.*, 30: 48–153.
- Schairer C, Fuhrman BJ, Boyd-Morin J, Genkinger JM, Gail MH, Hoover RN, Ziegler RG. (2016). Quantifying the role of circulating unconjugated estradiol in mediating the body mass index-breast cancer association. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 25: 105–113.
- Schellenberg E.S., Dryden D.M., Vandermeer B., Ha C., Korownyk C. (2013). Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 159: 543–551.
- Senadheera SPAS, Ekanayake S, Wanigatunge C. (2015). Anti-Hyperglycaemic Effects of Herbal Porridge Made of Scoparia Dulcis Leaf Extract in Diabetics – a Randomized Crossover Clinical Trial. *BMC Complement Altern Med*, 15: 410.
- Sengupta K., Mishra A.T., Rao M.K., Sarma K.V.S., Krishnaraju A.V., Trimurtulu G. (2012). Efficacy of an herbal formulation LI10903F containing Dolichos biflorus and Piper betle extracts on weight management. *Lipids Health Dis.*, 11: 176.
- Seo M. J., Lee Y. J., Hwang J. H., Kim K. J., and Lee B. Y. (2015). The inhibitory effects of quercetin on obesity and obesity-induced inflammation by regulation of MAPK signaling. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26: 1308–16.
- Shaefer JCF, Kushner P, Aguilar R. (2015). User’s Guide to Mechanism of Action and Clinical Use of GLP-1 Receptor Agonists. *Postgrad Med*, 127: 818–26.

- Shane-McWhorter L. (2001). Biological complementary therapies: A focus on botanical products in diabetes. *Diabetes Spectr*, 14: 199–208.
- Sharafeldin, K., Rizvi M.R. (2015). Effect of traditional plant medicines (Cinnamomum zeylanicum and Syzygium cumini) on oxidative stress and insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Basic Appl. Zool.*, 72: 126–134.
- Sharma S, Anjaneyulu M, Kulkarni SK, Chopra K. (2006). Resveratrol, a Polyphenolic Phytoalexin, Attenuates Diabetic Nephropathy in Rats. *Pharmacology*, 76: 69–75.
- Shawky N. M., and Segar L. (2018). Sulforaphane improves leptin responsiveness in high-fat high-sucrose diet-fed obese mice. *European Journal of Pharmacology*, 835: 108–14.
- Shekar M and Popkin B (2020) Obesity Health and Economic Consequences of an Impending Global Challenge International Bank for Reconstruction and Development. *The World Bank*, 4: 95-103
- Shi Z., Zhang X., Zhu Y., Yao Y., Ren G. (2020). Natural extracts from white common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) inhibit 3T3-L1 adipocytes differentiation. *Appl. Sci.*, 11: 167.
- Shigihara N, Fukunaka A, Hara A, et al. (2014). Human IAPP-induced pancreatic β cell toxicity and its regulation by autophagy. *J Clin Invest.*, 124: 3634–3644.
- Singh N, Rao AS, Nandal A, Kumar S, Yadav SS, Ganaie SA, et al. (2021). Phytochemical and Pharmacological Review of Cinnamomum Verum J. Presl-A Versatile Spice Used in Food and Nutrition. *Food Chem*, 338: 127773.
- Shishtar E, Sievenpiper JL, Djedovic V, Cozma AI, Ha V, Jayalath VH, et al. (2014). The Effect of Ginseng (The Genus Panax) on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *PloS One*, 9: e107391.
- Shivaprasad H, Bhanumathy M, Sushma G, Midhun T, Raveendra K, Sushma K, et al. (2013). Salacia Reticulata Improves Serum Lipid Profiles and Glycemic Control in Patients with Prediabetes and Mild to Moderate Hyperlipidemia: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Trial. *J Med Food*, 16: 564–8.
- Singh, M. (2014). Mood, food and obesity. *Front. Psychol.*, 5: 1–35.
- Singh A., Rai J., Mahajan D.S. (2016). Comparative evaluation of glipizide and fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds as monotherapy and combination therapy on glycaemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, 3: 942–950

- Sircana, A.; Framarin, L.; Leone, N.; Berrutti, M.; Castellino, F.; Parente, R.; De Michieli, F.; Paschetta, E.; Musso, G. (2018). Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence? *Curr. Diabetes Rep.*, 18: 98.
- Song H. Z., Chu Q., Yan F. J., Yang Y. Y., Han W., and Zheng X. D. (2016). Red pitaya betacyanins protects from diet-induced obesity, liver steatosis and insulin resistance in association with modulation of gut microbiota in mice. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 31: 1462–9.
- Soylemezoglu O, Duzova A, Yalcinkaya F, et al. (2012). Chronic renal disease in children aged 5-18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. *Nephrol Dial Transplant.*, 27: 146-151.
- Spadafranca A., Rinelli S., Riva A., Morazzoni P., Magni P., Bertoli S., Battezzati A., (2013). Phaseolus vulgaris extract affects glycometabolic and appetite control in healthy human subjects. *Br. J. Nutr.*, 109: 1789–1795.
- Spinola V., Pinto J., and Castilho P. C. (2017). In vitro studies on the effect of watercress juice on digestive enzymes relevant to type 2 diabetes and obesity and antioxidant activity. *Journal of Food Biochemistry*, 41: e12335.
- Srour B., Fezeu L. K., Kesse-Guyot E., Allès B., Méjean C., Andrianasolo R. M. (2019). Ultra-Processed Food Intake and Risk of Cardiovascular Disease: Prospective Cohort Study (NutriNet-Santé). *British Medical Journal*, 365: l1451.
- Stafeev IS, Vorotnikov AV, Ratner EI, Menshikov MY, Parfyonova YV. (2017). Latent inflammation and insulin resistance in adipose tissue. *International Journal of Endocrinology*. 2017:5076732
- Stecker T and Sparks S. (2006). Prevalence of obese patients in a primary care setting. *Obesity (Silver Spring)*, 14: 373-6.
- Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J. (2001). Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med.*, 134: 1–11.
- Street RA, Sidana J, Prinsloo G. (2013). Cichorium Intybus: Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Evidence-Based Complement Altern Med*, 2013: 579319.
- Sudha P., Zinjarde S.S., Bhargava S.Y., Kumar A.R. (2011). Potent α -amylase inhibitory activity of Indian Ayurvedic medicinal plants. *BMC Complement. Altern. Med.*, 11: 5

- Sukandar E, Permana H, Adnyana I, Sigit JI, Ilyas R, Hasimun P, et al. (2010). Clinical Study of Turmeric (*Curcuma Longa* L.) and Garlic (*Allium Sativum* L.) Extracts as Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic Agent in Type-2 Diabetes-Dyslipidemia Patients. *Int J Pharmacol* 6: 456–63.
- Suzuki Y, Sakuraba K, Wada T, Watabane N, Wada S, Kitabayashi Y, Sunohara M. (2019). Single-Dose Pinitol Ingestion Suppresses Post-Prandial Glucose Levels: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Nat Prod Commun* 14: 1934578X19890816.
- Sweeney C, Blair CK, Anderson KE, Lazovich D, Folsom AR. (2004). Risk factors for breast cancer in elderly women. *Am J Epidemiol.* 160: 868–875.
- Świdarska E., Justyna Strycharz J., Wróblewski A., Szemraj J., Drzewoski J., Śliwińska A. (2018). Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake DOI: 10.5772/intechopen.80402
- Szendroedi J, Yoshimura T, Phielix E, Koliaki C, Marcucci M, Zhang D, et al. (2014). Role of diacylglycerol activation of PKC θ in lipid-induced muscle insulin resistance in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111: 9597–9602.
- Szkudelska K., Nogowski L., Szkudelski T. (2009). The inhibitory effect of resveratrol on leptin secretion from rat adipocytes. *Eur. J. Clin. Invest.*, 39: 899–905.
- Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. (2012). Prediabetes: a high-risk state for developing diabetes. *Lancet*, 379: 2279–2290.
- Tajmohammadi A, Razavi BM, Hosseinzadeh H. (2018). *Silybum Marianum* (Milk Thistle) and Its Main Constituent, Silymarin, as a Potential Therapeutic Plant in Metabolic Syndrome: A Review. *Phytother Res PTR* 32: 1933–49.
- Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.N., Mackay C.R., Macia L. (2014). The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv. Immunol.*, 121: 91–119.
- Tchoukalova YD, Votruba SB, Tchkonja T, Giorgadze N, Kirkland JL, Jensen MD. (2010) Regional differences in cellular mechanisms of adipose tissue gain with overfeeding. *Proc Natl Acad Sci USA*. 107: 18226–18231.
- Thomas S. S., Kim M, Lee S. J., and Cha Y. S. (2018). Antiobesity effects of purple perilla (*Perilla frutescens* var. *acuta*) on adipocyte differentiation and mice fed a high-fat diet. *Journal of Food Science* 83 (9):2384–93.

- Thompson A, Kanamarlapudi V. (2013). Type 2 Diabetes mellitus and glucagon like peptide-1 receptor signalling. *Clin Exp Pharmacol.*, 1: 3.
- Tian S, Tang M, Zhao B. (2016). Current Anti-Diabetes Mechanisms and Clinical Trials Using Morus Alba L. *J Tradit Chin Med. Sci.*, 3: 3–8.
- Todman D (2008) Epilepsy in the Graeco-Roman world: Hippocratic medicine and Asklepiian temple medicine compared. *J Hist Neurosci*, 17: 435–441
- Torres-Villarreal D., Camacho A., Castro H., Ortiz-Lopez R., and de la Garza A. L. (2019). Anti-obesity effects of kaempferol by inhibiting adipogenesis and increasing lipolysis in 3T3-L1 cells. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 75: 83–8.
- Tusch D, Lajoix A-D, Hosy E, Azay-Milhau J, Ferrare K, Jahannault C, et al. (2008). Chicoric Acid, a New Compound Able to Enhance Insulin Release and Glucose Uptake. *Biochem Biophys Res Commun*, 377: 131–5.
- Tragomalou A. (2020) A National e-Health Program for the Prevention and Management of Overweight and Obesity in Childhood and Adolescence in Greece. *Nutrients*, 12: 2858
- Trull TJ, Verges A, Wood PK, et al. (2012). The structure of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition, text revision) personality disorder symptoms in a large national sample. *Personal Disord.*, 3: 355-69.
- Tunduguru R, Thurmond D.C., (2017). Promoting Glucose Transporter-4 Vesicle Trafficking along Cytoskeletal Tracks: PAK-Ing Them Out. *Front Endocrinol*, 8:329.
- Vafa M., Mohammadi F., Shidfar F., Sormaghi M.S., Heidari I., Golestan B., Amiri F. (2012). Effects of cinnamon consumption on glycemic status, lipid profile and body composition in type 2 diabetic patients. *Int. J. Prev. Med.*, 3: 531–536.
- Vasconcelos N.G., Croda J., Simionatto S. (2018). Antibacterial mechanisms of cinnamon and its constituents: A review. *Microb. Pathog.*, 120: 198–203.
- Venkatasamy V.V., Pericherla S., Manthuruthil S., Mishra S., Hanno R. (2013). Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *J. Clin. Diagn. Res.*, 7: 1764–1766.
- Villarruel-López A, López-de la Mora DA, Vázquez-Paulino OD, Puebla- Mora AG, Torres-Vitela MR, Guerrero-Quiroz LA, et al. (2018). Effect of Moringa Oleifera Consumption on Diabetic Rats. *BMC Complement Altern Med*, 18: 127.
- Villas Boas GR, Rodrigues Lemos JM, de Oliveira MW, Dos Santos RC, Stefanello da Silveira AP, Barbieri Bacha F, et al. (2020). Aqueous Extract from Mangifera Indica Linn.

- (Anacardiaceae) Leaves Exerts Long-Term Hypoglycemic Effect, Increases Insulin Sensitivity and Plasma Insulin Levels on Diabetic Wistar Rats. *PloS One*, 15: e0227105.
- Vinha, A. F., Barreira S. V. P., Costa A. S. G., Alves R. C., and Oliveira M. (2014). Pre meal tomato (*Lycopersicon esculentum*) intake can have anti-obesity effects in young women? *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 65: 1019–26.
 - Walid R., Hafida M., Abdelhamid E. I., Reda B., Rachid A., and Mohamed B. (2018). Beneficial effects of Aloe vera gel on lipid profile, lipase activities and oxidant/antioxidant status in obese rats. *Journal of Functional Foods*, 48: 525–32.
 - Wang J., Zhang X., Lan H., Wang W. (2017). Effect of Garlic Supplement in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Food Nutr Res*, 61: 1377571.
 - Wang W, Shi Q, Guo T, Yang Z, Jia Z, Chen P, Zhou C (2016). "PDX1 and ISL1 differentially coordinate with epigenetic modifications to regulate insulin gene expression in varied glucose concentrations". *Molecular and Cellular Endocrinology*, 428: 38–48.
 - Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. (2005). Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*, 81: 555–563.
 - Wang Y., Zhu Y. Y., Ruan K. F., Wei H., and Feng Y. (2014). MDG-1, a polysaccharide from *Ophiopogon japonicus*, prevents high fat diet-induced obesity and increases energy expenditure in mice. *Carbohydrate Polymers*, 114: 183–9.
 - Wang Z. Q., Kim J. H., Jang Y. S., Kim C. H., Lee J. Y., and Lim S. S. (2017). Anti obesity effect of *Solidago virgaurea* var. *gigantea* extract through regulation of adipogenesis and lipogenesis pathways in high-fat diet-induced obese mice (C57BL/6N). *Food & Nutrition Research*, 61: 1273479.
 - Wang ZV, Scherer PE. (2016). Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*, 8:93–100.
 - Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, et al. (2006). The biomechanics of restricted movement in adult obesity. *Obes Rev*, 7: 13-24.
 - Wei C-K, Tsai Y-H, Korinek M, Hung P-H, El-Shazly M, Cheng Y-B, et al. (2017). 6- Paradol and 6-Shogaol, the Pungent Compounds of Ginger, Promote Glucose Utilization in Adipocytes and Myotubes, and 6-Paradol Reduces Blood Glucose in High-Fat Diet Fed Mice. *Int J Mol Sci*, 18: 168.

- Welsh K. J., Kirkman M. S., David B. Sacks D. B., (2016). Role of Glycated Proteins in the Diagnosis and Management of Diabetes: Research Gaps and Future Directions. *Diabetes Care*, 39: 1299–1306.
- Whitlock G, Lewington S, et al. Prospective Studies C. (2009) Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 373: 1083-96
- WHO, word-health-day: <https://www.who.int/campaigns/world-health-day>
- WHO (1999). Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation.
- WHO (2016). http://www.euro.who.int/HEN/Syntheses/short/20040908_1
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- WHO (2016). Prevalence of obesity among adults, BMI ≥ 30 and BMI ≥ 25 , age-standardized Estimates by country: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.A900A?lang=en>
<https://apps.who.int/gho/data/view.main.CTRY2430A>
- Williams E. J., Baines K. J., Berthon B. S., and Wood L. G. (2017). Effects of an encapsulated fruit and vegetable juice concentrate on obesity-induced systemic inflammation: A randomised controlled trial. *Nutrients*, 9: 116.
- World Health Organisation (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser.894:1–253.
- World Health Organization (2015) World health statistics. Available at: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/.
- World Health Organization Guideline. (2014). Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 103:341 632014
- Worldobesity (2021):
<https://data.worldobesity.org/maps/?mapid=69&agegroup=AT&area=maps>
<https://data.worldobesity.org/maps/?mapid=56&agegroup=AT&area=maps>
- World Health Organisation (2019) Classification of diabetes mellitus
- Wu G, Meininger CJ. (2009). Nitric oxide and vascular insulin resistance. *BioFactors*, 35: 21–27.
- Wu T., Qi X., Liu Y., Guo J., Zhu R., Chen W., Zheng X., Yu T. (2013a). Dietary supplementation with purified mulberry (*Morus australis* Poir) anthocyanins suppresses body weight gain in high-fat diet fed C57BL/6 mice. *Food Chem.*, 141: 482–487.

- Wu T., Tang Q., Gao Z., Yu Z., Song H., Zheng X., Chen W. (2013b). Blueberry and mulberry juice prevent obesity development in C57BL/6 mice. *PloS One*: 8: 2–8.
- Xu G., Yoshitomi H., Sun W., Guo X., Wu L., Guo X., Qin L., Fan Y., Xu T., Liu T., et al. (2017). Cyclocarya paliurus (Batal.) Ijinskaja aqueous extract (CPAE) ameliorates obesity by improving insulin signaling in the hypothalamus of a metabolic syndrome rat model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017: 4602153.
- Xu W, Lu Z, Wang X, Cheung MH, Lin M, Li C, et al. (2020). Gynura Divaricata Exerts Hypoglycemic Effects by Regulating the PI3K/AKT Signaling Pathway and Fatty Acid Metabolism Signaling Pathway. *Nutr Diabetes*, 10: 31.
- Yin J, Xing H, Ye J. (2008). Efficacy of Berberine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolism*, 57: 712–7.
- Yokota T, Kinugawa S, Hirabayashi K, et al. (2009). Oxidative stress in skeletal muscle impairs mitochondrial respiration and limits exercise capacity in type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297: H1069-77.
- Yoshinari, O., Igarashi K. (2010). Anti-diabetic effect of trigonelline and nicotinic acid, on KK-Ay Mice. *Curr. Med. Chem.*, 17: 2196–2202.
- Young T, Peppard PE, Taheri S. (2005). Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985), 99: 1592–1599.
- Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M. (2011). Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 9: 524–530.
- Yu-Fen Li, Ya-Yuan Chang, Hui-Chi Huang, Yi-Chen Wu, Mei-Due Yang, Pei-Min Chao. (2015). Tomato juice supplementation in young women reduces inflammatory adipokine levels independently of body fat reduction. *Nutrition*, 31: 691-6.
- Zhang M, Chen M, Zhang H-Q, Sun S, Xia B, Wu F-H. (2009). In Vivo Hypoglycemic Effects of Phenolics from the Root Bark of Morus Alba. *Fitoterapia*, 80: 475–7.
- Zare R, Nadjarzadeh A, Zarshenas MM, Shams M, Heydari M. (2019). Efficacy of Cinnamon in Patients with Type II Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin Nutr Edinb Scotl*, 38: 549–56.
- Zhao L., Zou T. D., Gomez N. A., Wang B., Zhu M. J., Du M. (2018). Raspberry alleviates obesity-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1. *Nutrition & Diabetes*, 8: 39.

- Zheng Y, Lee J, Shin KO, Park K, Kang IJ. (2019). Synergistic action of *Erigeron annuus* L. Pers and *Borago officinalis* L. enhances anti-obesity activity in a mouse model of diet-induced obesity. *Nutr Res* 69:58-66.
- Zhong L, Furne J, Levitt M. (2006). An Extract of Black, Green, and Mulberry Teas Causes Malabsorption of Carbohydrate But Not of Triacylglycerol in Healthy Volunteers. *Am J Clin Nutr*, 84: 551–5.
- Zhu Y, Zhao Y, Wang P, Ahmedna M, Sang S. (2015) Bioactive Ginger Constituents Alleviate Protein Glycation by Trapping Methylglyoxal. *Chem Res Toxicol*, 28: 1842–9.
- Ziotopoulou, M., Mantzoros, C.S., Hileman, S.M., Flier, J.S. (2000). Differential expression of hypothalamic neuropeptides in the early phase of diet-induced obesity in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279: E838–E845.
- Zsiborás, C., Matics R., Hegyi P., Balasko M., Petervari E., Szabo I., Sarlos P., Miko A., Tenk J., Rostas I., et al. (2018). Capsaicin and capsiate could be appropriate agents for treatment of obesity: A metaanalysis of human studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58: 1419–27.
- Zulet M. A., Navas-Carretero S., Lara y Sanchez D., Abete I., Flanagan J., Issaly N., Fanc-Berthon P., Bily A., Roller M., Martinez J. A. (2014). A *Fraxinus excelsior* L. seeds/fruits extract benefits glucose homeostasis and adiposity related markers in elderly overweight/ obese subjects: A longitudinal, randomized, crossover, double- blind, placebo-controlled nutritional intervention study. *Phytomedicine*, 21: 1162-9.

