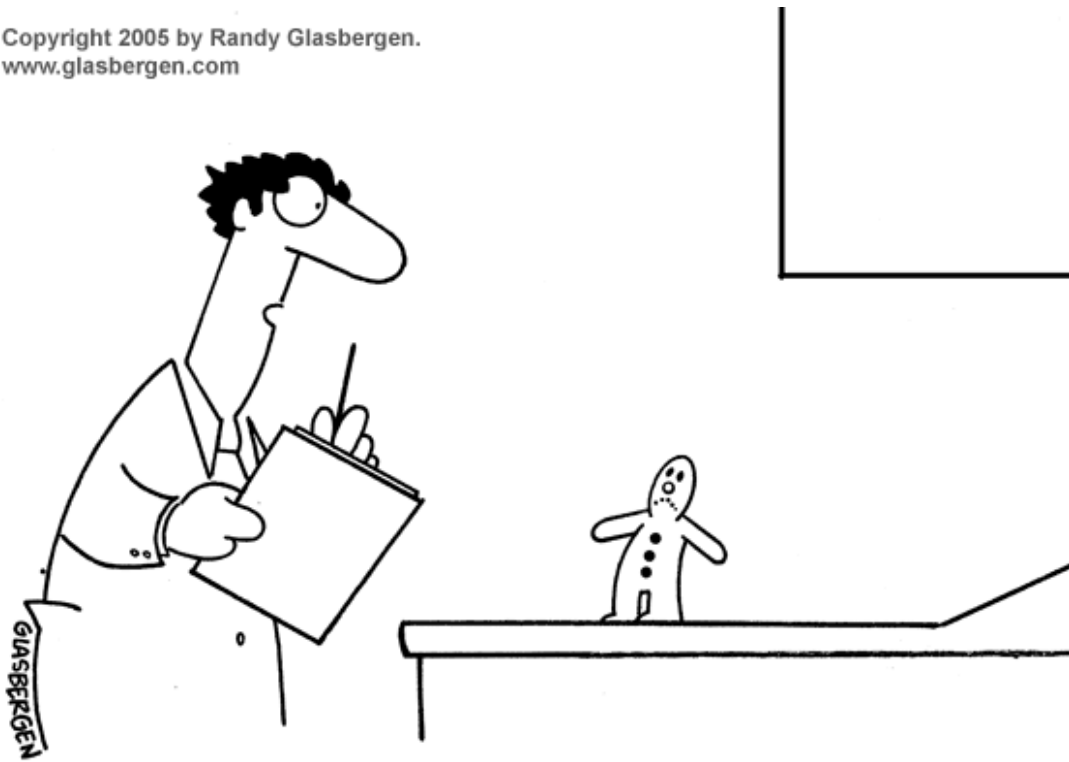


ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Copyright 2005 by Randy Glasbergen.
www.glasbergen.com



“Your blood sugar is too high.”

Επιμέλεια:
Αγιούμπ Μίλτος, Φαρμακοποιός, MBA

Επίβλεψη:
Κακαγιάννης Στέλιος, Φαρμακοποιός

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή

A. Μικροαγγειοπάθεια

1. αμφιβληστροειδοπάθεια
2. καταρράκτης
3. νεφροπάθεια
4. περιοδοντική νόσος
5. νευροπάθεια
6. στυτική δυσλειτουργία
7. διαβητικό πόδι

B. Μακροαγγειοπάθεια

Αντί επιλόγου

Εισαγωγή

Όπως είναι πλέον αναγνωρισμένο, οι ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη (τόσο ινσουλινοεξαρτώμενο ή τύπου I όσο και μη ινσουλινοεξαρτώμενο ή τύπου II), αναμένεται να εκδηλώσουν- σε επαρκές βάθος χρόνου- μακροπρόθεσμες επιπλοκές, ως τελική απόρροια των πρωτογενών μεταβολικών διαταραχών, που συνιστούν την οντότητα της νόσου (Nathan, 1993). Στις επιπλοκές αυτές περιλαμβάνονται κατά κύριο λόγο διάφορες επιμέρους μορφές μικροαγγειοπάθειας (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, περιοδοντική νόσος) και μακροαγγειοπάθειας (καρδιαγγειακή νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια- συμπεριλαμβανομένης της διαλείπουσας χωλότητας) (Mealey and Ocampo, 2007; wikipedia.org(a)), καθώς και το αποκαλούμενο «διαβητικό πόδι», που αν και οφείλεται σε συνδυασμό περιφερικής νευροπάθειας και περιφερικής αγγειοπάθειας, εξετάζεται συνήθως ως ανεξάρτητο σύνδρομο, λόγω της συχνότητας και της σπουδαιότητάς του (CDC, 1998). Τέλος, οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης καταρράκτη (Moghaddam et al, 2005) αλλά και στυτικής δυσλειτουργίας (Kamenov et al, 2007).

Η ανάγκη αυτόνομης προσέγγισης των παραπάνω επιπλοκών προκύπτει από το γεγονός ότι αυτές συνιστούν όχι μόνο πρωταρχικό λόγο επιδείνωσης της ποιότητας ζωής των διαβητικών ασθενών αλλά και σημαντικό παράγοντα θνησιμότητας (Nathan, 1993). Αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι η νόσος αναγνωρίζεται ως η κύρια αιτία τύφλωσης στις Η.Π.Α. (25 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα απώλειας της όρασης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (CDC, 1998)) και ως η κύρια αιτία μη τραυματικού ακρωτηριασμού των κάτω άκρων στον αναπτυσσόμενο κόσμο (wikipedia.org(a)) (αύξηση της πιθανότητας κατά 15 φορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (CDC, 1998)). Επιπλέον, η παρουσία της νόσου φαίνεται να αυξάνει κατά 3 φορές την πιθανότητα εκδήλωσης καταστροφικής (για τα οστά των γνάθων) περιοδοντικής νόσου (Emrich et al, 1991) και κατά 5 φορές την πιθανότητα εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας (Adimoelja and Adaikan, 1997). Ταυτόχρονα, ο σακχαρώδης διαβήτης εντοπίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακού επεισοδίου, που συνιστά και την τελική αιτία θανάτου για το 86% των διαβητικών ασθενών (CDC, 1998; Mealey and Ocampo, 2007).

Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες έρευνες (DCCT Research group, 1993; Mealey and Ocampo, 2007; UKPDS, 1998) καταδεικνύουν πως η πιθανότητα εμφάνισης των εν λόγω επιπλοκών είναι τόσο μεγαλύτερη όσο χειρότερη η μακροχρόνια ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, καθιστώντας ως αποτελεσματικότερη στρατηγική για την πρόληψη και την επιβράδυνση της εξέλιξής τους, την αποτελεσματική αντιμετώπιση της υποκείμενης υπεργλυκαιμίας. Δυστυχώς όμως ακόμα και σήμερα, με την ποικιλία των διαθέσιμων αντιδιαβητικών παραγόντων- συμπεριλαμβανομένων των διαφόρων μορφών ινσουλίνης- ο αποτελεσματικός μακροχρόνιος γλυκαιμικός έλεγχος αποτελεί συχνά χίμαιρα για θεραπευτές και θεραπευόμενους (Ziegler, 2004). Ως εκ τούτου, ο χειρισμός- έστω και δευτερογενής ή «συμπτωματικός»- των επιμέρους επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη θα πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος κάθε προσπάθειας ολιστικής προσέγγισης και διαχείρισης του διαβητικού ασθενή.

Στο πλαίσιο αυτό, μαζί με ή πριν και πέρα από τις συμβατικές παρεμβάσεις (συμβατική φαρμακοθεραπεία, χειρουργικές επεμβάσεις) πολύτιμη μπορεί να είναι η συμβολή εναλλακτικών/ συμπληρωματικών θεραπευτικών μέσων φυσικής προέλευσης (δρόγες, συμπληρώματα διατροφής), με παραδοσιακή ενδεχομένως χρήση, αλλά και επιστημονικά επιβεβαιωμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας ενότητας είναι να παρουσιάσει μία ανασκόπηση των διαθέσιμων φυσικών αυτών μέσων, για τα οποία υπάρχει διαθέσιμη επιστημονική αρθρογραφία ή/ και βιβλιογραφία για τη συμβολή τους στην αντιμετώπιση των μακροχρόνιων επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη, καθώς και να αναφερθεί με συντομία στις γενικές κατευθύνσεις αυτοπαρακολούθησης των διαβητικών ασθενών, σε όποιες περιπτώσεις αυτή χρειάζεται.

A. μικροαγγειοπάθειες

1. αμφιβληστροειδοπάθεια - αγγειοπροστατευτικά

Fructus Myrtilli

Πρόκειται για τους αποξηραμένους ώριμους καρπούς του μύρτιλλου (*Vaccinium myrtillus* οικ. Ericaceae, κοιν. ξενική ονομασία: Bilberry) (ESCOP, 2003). Κύριο συστατικό της δρόγης αποτελούν οι ανθοκυανίνες ή ανθοκυανοσίδες, δηλαδή πολυφαινολικά παράγωγα της ομάδας των φλαβονοειδών, ως προς τα οποία γίνεται και η τιτλοποίηση της δρόγης και των εκχυλισμάτων της (ESCOP, 2003; Werbach and Murray, 1994).



Σύμφωνα με *in vitro* και *in vivo* μελέτες, το εκχύλισμα του μύρτιλλου διαθέτει ισχυρή αντιοξειδωτική (Boniface et al, 1982; Kahkonen et al, 2001; Meunier et al, 1989; Martin-Aragon et al, 1998; Martin-Aragon et al, 1999; Morazzoni and Maladrino, 1988; Maridonneau et al, 1982; Mavelli et al, 1984; Roy et al, 2002) και αγγειοπροστατευτική δράση, η οποία συνίσταται στην προστασία των ενδοθηλιακών κυττάρων από οξειδωτικές βλάβες, στην αύξηση της αντίστασης, τη μείωση της διαπερατότητας (Detre et al, 1986; Lietti et al, 1976; Pourrat et al, 1967; Robert et al, 1977; Terrase and Moinade, 1964;) και τη βελτίωση της ελαστικότητάς (Boniface et al, 1982; Jonadet et al, 1983; Lagrue et al, 1979; Robert et al, 1979) των τριχοειδών και άλλων μικρών αγγείων, καθώς και στη βελτίωση της αιματικής ροής μέσα σε αυτά (ενίσχυση μικροκυκλοφορίας) (Werbach and Murray, 1994). Η τελευταία μάλιστα φαίνεται να επιτυγχάνεται όχι μόνο μέσα από τη μείωση του τόνου των λείων μυών των αγγείων (Bettini et al, 1984a; Bettini et al, 1984b; Bettini et al, 1984c; Bettini et al, 1985) αλλά και μέσα από την καταστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (Morazzoni and Magistretti, 1990; 45; Serranillos et al, 1983). Ως εκ τούτου θεωρείται χρήσιμο στην πρόληψη και θεραπεία της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας και κυρίως της αμφιβληστροειδοπάθειας, επί της οποίας υπάρχουν πολύ ενθαρρυντικά κλινικά πειραματικά δεδομένα (Vannini et al, 1986; Orsucci et al, 1983; Perossini et al, 1987; Repossi et al, 1987; Scharrer and Ober, 1981). Επιπλέον, υπάρχουν διαθέσιμα πειραματικά στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρησιμότητα του μύρτιλλου στην επιβράδυνση της εξέλιξης του καταρράκτη (Braun and Cohen, 2007).

Η δρόγη χορηγείται υπό τη μορφή τυποποιημένων εκχυλισμάτων, περιεκτικότητας 36% σε ανθοκυανίνες (25% σε γενίνη- ανθοκυανιδίνη), και σε δόση 160-280mg ημερησίως (ESCOP, 2003; Werbach and Murray, 1994). Δεδομένης της ευρείας χρήσης του στη διατροφή, η χρήση του μύρτιλλου θεωρείται ασφαλής. Μπορεί να χορηγηθεί ακόμα και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού (ESCOP, 2003), στη συνήθη διατροφική δόση (Braun and Cohen, 2007). Ωστόσο, λόγω των φαρμακολογικών του δράσεων θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική, αντιδιαβητική ή αντιυπερτασική αγωγή, καθώς η δρόγη θα μπορούσε θεωρητικά να ενισχύσει τη δράση των αντίστοιχων φαρμάκων (Basch et al, 2008; Braun and Cohen, 2007).

Folia ginkgo

Η δρόγη αποτελείται από τα αποξηραμένα φύλλα του φυτού *Ginkgo biloba* (οικ. Ginkgoaceae). Η ικανότητα του φυτού να βελτιώνει τα αλλοιωμένα ρεολογικά χαρακτηριστικά της αιματικής μικροκυκλοφορίας των διαβητικών ασθενών (παραμορφωτική ικανότητα ερυθροκυττάρων, ιξώδες πλάσματος και αίματος, αιματική αγγειοελαστικότητα) σε συνδυασμό με την ισχυρή αντιοξειδωτική του δράση (ESCOP, 2003), το καθιστούν χρήσιμο στην αντιμετώπιση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (Choong et al, 199; Doly et al, 1986; Huang SY, 2004; Lanthony and Cosson, 1988).



Η χορήγηση του *Ginkgo* γίνεται υπό τη μορφή τιτλοδοτημένου εκχυλίσματος, που περιέχει 22-27% φλαβονοειδή, εκφρασμένων ως φλαβονογλυκοσιδών, και 5-7% τερπενικές λακτόνες, στις οποίες θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται 2,8-3,4% γκινγκολίδες A, B και C, και 2,6-3,2% βιλοβαλίδης (ESCOP, 2003). Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 120-240mg του παραπάνω τιτλοδοτημένου εκχυλίσματος, διαιρεμένα σε 2 ή 3 δόσεις. Σε γενικές γραμμές η

χρήση της δρόγης θεωρείται ασφαλής, με μη επιβεβαιωμένες σοβαρές παρενέργειες από σχετικές μελέτες έναντι placebo (Abrams et al, 2008; ESCOP, 2003). Ωστόσο, λόγω των φαρμακολογικών του ιδιοτήτων, στις οποίες μεταξύ των άλλων περιλαμβάνεται η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (ESCOP, 2003) καθώς και η πιθανή υπογλυκαιμική δράση (Abrams et al, 2008), το φυτό θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική, αντισταμοπεταλιακή, αντιδιαβητική ή αντιυπερτασική αγωγή, καθώς και σε όσους βρίσκονται υπό θεραπεία με αντιψυχωσικά ή αντικαταθλιπτικά των ομάδων των αναστολέων της MAO (MAOI) και των εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) (Abrams et al, 2008).

Radix Stephaniae tetrandrae

Η ρίζα της *Stephania tetrandra* Moore (οικ. Menispermaceae) αποτελεί δρόγη προερχόμενη από την παραδοσιακή κινεζική ιατρική, όπου αναφέρεται ως "Han Fang Ji". Μία πρόσφατη *in vitro* μελέτη (Liang et al, 2002) κατέδειξε πως το βότανο- και δη το κύριο συστατικό του, η τετρανδρίνη- έχει την ικανότητα να καταστέλλει την νεοαγγειογένεση στα τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς διαβητικών πειραματοζώων. Δεδομένου ότι η νεοαγγειογένεση συνιστά ένα από τους βασικούς μηχανισμούς εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, συνάγεται ότι η δρόγη ενδέχεται να αναστέλλει την εξέλιξη της νόσου και *in vivo*. Περαιτέρω διερεύνηση είναι σε κάθε περίπτωση απαραίτητη.



Ruscus aculeatus και Fagopyrum esculentum

Η χρήση τόσο ενός παρασκευάσματος της πύας του *Fagopyrum esculentum* (οικ. Polygonaceae) (κοιν. ξενική ονομασία: Buckwheat) όσο και ενός εκχυλίσματος του ρούσκου (*Ruscus aculeatus*, οικ. Liliaceae) σε διαβητικούς ασθενείς κατέληξε σε θετικά αποτελέσματα σχετικά με τη χρησιμότητα των παραπάνω φυτών ως προφυλακτικής και συμπτωματικής θεραπείας της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (Archimowicz-Cyrylowska et al, 1996). Επισημαίνεται ότι το *Fagopyrum* ενδέχεται να ασκεί επιπλέον άμεση υπογλυκαιμική δράση, γεγονός που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση, προς αποφυγή ανεπιθυμητών ενεργειών ή αλληλεπιδράσεων.



Ruscus aculeatus



Fagopyrum esculentum

Πυκνογενόλες

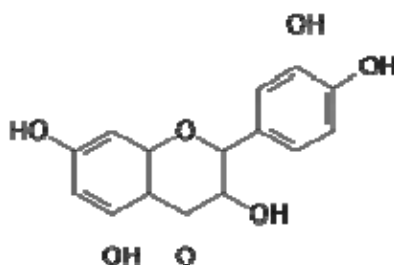
Πρόκειται για συμπλέγματα флаβονοειδών, που είναι επίσης γνωστά ως προκυανολιδικά ολιγομερή ή λευκοκυανιδίνες, περιεχόμενα στο φλοιό του καρπού της αμπέλου (*Vitis vinifera*, οικ. Vitaceae), στο φλοιό του κορμού της δασικής πεύκης (*Pinus maritima*, οικ. Pinaceae) και αλλού. Χάρη στις αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αγγειοπροστατευτικές ιδιότητές τους, οι πυκνογενόλες φαίνεται να αποκαθιστούν τις διαταραχές στη μικροκυκλοφορία και στην ανθεκτικότητα και διαπερατότητα των τριχοειδικών αγγείων, οι οποίες παρατηρούνται στους διαβητικούς ασθενείς (Spadea and Balestrazzi, 2001; Werbach and Murray, 1994). Ειδικότερα, εικάζεται ότι οι πυκνογενόλες συνδέονται με τις πρωτεΐνες και τους μουκοπολυσακχαρίτες της κυτταρικής μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων, δημιουργώντας έτσι ένα προστατευτικό περίβλημα, που με τη σειρά του μειώνει την τριχοειδική διαπερατότητα και διήθηση, και άρα την τάση για δημιουργία οιδήματος (Spadea and Balestrazzi, 2001). Ως εκ τούτου, εκτιμάται ότι η φυτοχημική αυτή ομάδα μπορεί να έχει ωφέλιμες επιδράσεις στις διάφορες μορφές διαβητικής μικροαγγειοπάθειας, όταν χορηγείται σε δόση 150-300mg ημερησίως (Werbach and Murray, 1994). Είναι χαρακτηριστικό ότι κατά τη χορήγηση 50mg του αντίστοιχου εμπορικού σκευάσματος 3 φορές ημερησίως σε διαβητικούς ασθενείς με διαγνωσμένη αμφιβληστροειδοπάθεια, διαπιστώθηκε αναστολή της περαιτέρω επιδείνωσης της αμφιβληστροειδικής λειτουργίας αλλά και σημαντική επαναφορά της οπτικής οξύτητας (Spadea and Balestrazzi, 2001).



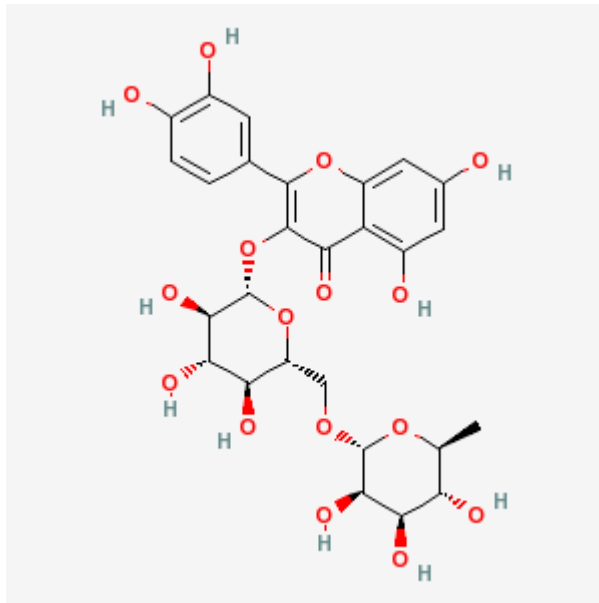
Pinus maritima

Φλαβονοειδή (κερκετίνη, ρουτίνη, τροξερουτίνη)

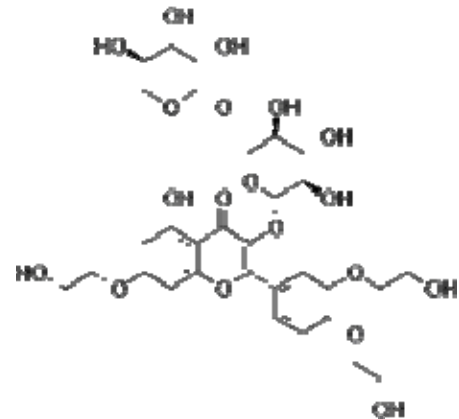
Τα αγγειοδραστικό флаβονοειδές κερκετίνη και ο 3-O-ρουτινοσίδης της, η ρουτίνη (περιέχονται σε πάρα πολλά φυτά, όπως *Quercus tinctoria*, *Q. sessiflora*, *Q. pedunculata* οικ. Fagaceae, *Sophora japonica* οικ. Leguminosae, *Ruta graveolens* οικ. Rutaceae, *Fagopyrum esculentum* οικ. Polygonaceae (Βερυκοκίδου- Βισσαροπούλου, 1997), ενδέχεται να ενισχύουν τις βασικές μεμβράνες των τριχοειδών αγγείων και να ελαττώνουν τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, βελτιώνοντας έτσι τη μικροκυκλοφορία στους διαβητικούς ασθενείς (Lacombe et al, 1988; Werbach, 1993). Επιπλέον, λόγω των αναγωγικών τους ιδιοτήτων, προλαμβάνουν την οξείδωση της βιταμίνης C σε δεϋδροασκορβικό οξύ, το οποίο με τη σειρά του προκαλεί οξειδωτικές βλάβες στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών αγγείων (Clemetson, 1976; Clemetson et al, 1966). Ως εκ τούτου τα μόρια αυτά μπορεί να είναι χρήσιμα στην πρόληψη της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας. Μάλιστα, ένα ημισυνθετικό παράγωγο (7,3',4'-τριαιθυλαιθέρας) της ρουτίνης, η τροξερουτίνη, έχει μελετηθεί in vivo (Chung et al, 2005) για τη χρησιμότητά της στην πρόληψη και επιβράδυνση της εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.



κερκετίνη

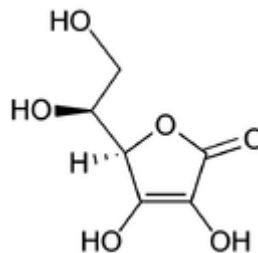


ρουτίνη



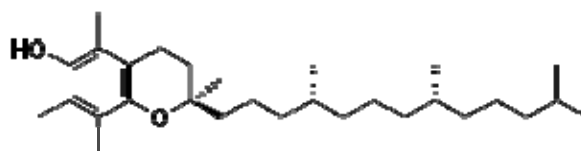
τροξερουτίνη

Βιταμίνη C



Η χορήγηση βιταμίνης C σε δόση 500mg-2g ημερησίως (Werbach, 1993) μπορεί να συμβάλλει στη διόρθωση της σχετικής ανεπάρκειας, η οποία παρατηρείται συχνά στους διαβητικούς ασθενείς (Ginter and Chorvathona, 1983; Jennings et al, 1987) και η οποία προδιαθέτει στην εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της αμφιβληστροειδοπάθειας) (Ginter and Chorvathona, 1983; Jennings et al, 1987). Ο μηχανισμός δράσης της βιταμίνης φαίνεται να σχετίζεται αφενός με το αντιοξειδωτικό δυναμικό της (το οποίο ενισχύεται με τη συγχορήγηση «αγγειοδραστικών» βιοφλαβονοειδών ή γλουταθειόνης (Clemetson, 1976)) και αφετέρου με την κατασταλτική της δράση επί της συσσώρευσης σορβιτόλης (βλ. «καταρράκτης και φλαβονοειδή») στους επιμέρους ιστούς (Vinson et al, 1989). Επισημαίνεται τέλος ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων βιταμίνης C ενδέχεται να αλλοιώσει τα αποτελέσματα της εξέτασης για γλυκόζη στα ούρα.

Βιταμίνη E



Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων των διαβητικών ασθενών υπόκεινται σε αυξημένο οξειδωτικό στρες, με συνέπεια τη διαταραχή της λειτουργικότητάς τους (Keegan et al, 1995, Pop-Busui et al, 2006). Έκφραση της τελευταίας συνιστούν μεταξύ άλλων η χρόνια ανεπάρκεια του μηχανισμού της ελεγχόμενης από το ενδοθήλιο και διαμεσολαβούμενης από το μονοξειδίο του αζώτου αγγειοχάλασης (Keegan et al, 1995) αλλά και η ανατροπή στην ισορροπία των παραγόμενων θρομβοξανίων και προστακυκλινών, η οποία οδηγεί με τη σειρά

της στην παθολογικά αυξημένη στους διαβητικούς ασθενείς τάση για συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Collete et al, 1988; Gisinger et al, 1990; Gisinger et al, 1988). Αθροιστικό αποτέλεσμα των παραπάνω αλλά και άλλων παραγόντων (όψιμη γλυκοζυλίωση, ενεργοποίηση της μεταβολικής οδού των πολυολών- ενδοκυτταρική συσσώρευση σορβιτόλης, ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, διαταραχές στο μεταβολισμό των ω-6 λιπαρών οξέων-βλ. νευροπάθεια), αποτελεί η εμφάνιση εκφυλιστικών αλλοιώσεων στα μικρά και μεγάλα αγγεία του οργανισμού (Riad et al, 2008), αλλά και στην αιματική παροχή επιμέρους ιστών, όπως ο νευρικός, οι οποίοι αρχίζουν να εμφανίζουν δευτερογενείς μεταβολικές και λειτουργικές επιπλοκές (Cameron et al, 2001).

Η *in vivo* μελέτες σε διαβητικά πειραματόζωα κατέδειξαν ότι, λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής της δράσης (Galli and Socin, 1984), η βιταμίνη E ασκεί προστατευτική δράση ειδικά επί των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων (Keegan et al, 1995; Wigg et al, 2004). Με τον τρόπο αυτό- και βάσει των παραπάνω- μπορεί να συμβάλλει στην πρωτογενή πρόληψη και αντιμετώπιση των διαφόρων μορφών μικροαγγειοπάθειας (Werbach, 1993) αλλά και μακροαγγειοπάθειας (βλ. αντίστοιχη ενότητα), ειδικά αν χορηγηθεί στα πρώτα στάδια εξέλιξης του διαβήτη, πριν την εγκατάσταση μόνιμων βλαβών (Wigg et al, 2004).

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι λόγω της πιθανότητας η βιταμίνη E να μειώσει τις ανάγκες σε ινσουλίνη, οι διαβητικοί ασθενείς, που λαμβάνουν ινσουλίνη, θα πρέπει να ξεκινήσουν την αγωγή με 100 ή και λιγότερες διεθνείς μονάδες (IU) βιταμίνης E ημερησίως, με προοδευτική αύξηση της δόσης παράλληλα με την προσαρμογή της χορηγούμενης δόσης ινσουλίνης (Werbach, 1993).

Φωσφορικά άλατα

Οι ασθενείς που πάσχουν από ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη παρουσιάζουν μεταξύ των άλλων και μια διαταραχή στην ικανότητα των ερυθροκυττάρων να απελευθερώνουν οξυγόνο στους ιστούς. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τις λοιπές δυσμενείς ρεολογικές μεταβολές, που παρατηρούνται στη μικροκυκλοφορία των διαβητικών ασθενών, προδιαθέτει στην εμφάνιση μικροαγγειακών αλλοιώσεων (Ditzel, 1976; Ditzel, 1979). Ωστόσο, η χορήγηση συμπληρωμάτων φωσφορικών αλάτων σε διαβητικά άτομα φαίνεται να βελτιώνει την ικανότητα απελευθέρωσης οξυγόνου των ερυθρών αιμοσφαιρίων τους και άρα και την πρόγνωση για την εμφάνιση και την εξέλιξη μικροαγγειοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της αμφιβληστροειδοπάθειας (Freyler, 1977; Werbach, 1993).

Μαγνήσιο

Η ανεπάρκεια μαγνησίου συνιστά την πιο κοινή διαταραχή μεταβολισμού των μετάλλων, που παρατηρείται στον οργανισμό των διαβητικών ασθενών, αλλά και, αντίστροφα, ο σακχαρώδης διαβήτης είναι το σύνδρομο, στο οποίο παρατηρείται συχνότερα δευτερογενής ανεπάρκεια μαγνησίου. Τα ελαττωμένα αυτά επίπεδα μαγνησίου στο πλάσμα και στα ερυθροκύτταρα έχουν συσχετισθεί με το σύνολο των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της αμφιβληστροειδοπάθειας αλλά και άλλων μορφών μικροαγγειοπάθειας (νεφρική, νευρολογική) (Durlach and Colley, 1984; Elamin and Tunemo, 1990). Επομένως, η διόρθωση της υπομαγνησισαιμίας, μέσα από την πρόσληψη ικανών ποσοτήτων του μετάλλου, μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη και επιβράδυνση της εξέλιξης των εν λόγω επιπλοκών (Werbach, 1993). Κατά τη χορήγηση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πιθανή αύξηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στην ινσουλίνη (Paolisso et al, 1989).

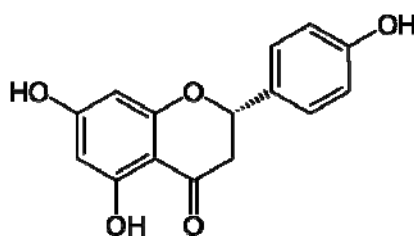
2. καταρράκτης

Folia gymnemae

Πρόκειται για τα αποξηραμένα φύλλα του φυτού *Gymnema sylvestre* (Asclepiadiaceae). Πέρα από τη χρησιμότητά της ως υπογλυκαιμικού παράγοντα (που συζητήθηκε αναλυτικά σε προηγούμενη ενότητα) η δρόγη φαίνεται να ασκεί πρόσθετη και ανεξάρτητη προστατευτική δράση στο οφθαλμικό φακό, καθώς αναστέλλει *in vitro* τις επαγόμενες από υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης εκφυλιστικές ιστικές αλλοιώσεις (Moghaddam et al, 2005).

Φλαβονοειδή

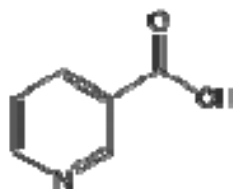
Τα φλαβονοειδή κερκετίνη και ναρινγκίνη ή ναριγγενίνη (απαντά στους καρπούς των εσπεριδοειδών, όπως πορτοκάλια, νεράντζια, κίτρα και λοιπά είδη Citrus της οικογένειας Rutaceae (Βερυκοκίδου- Βιτσαροπούλου, 1997) έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν το ένζυμο «αναγωγή της γλυκόζης», το οποίο είναι υπεύθυνο για την *in vivo* μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη (Humber, 1987; Varma, 1986). Στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας γλυκόζης οδηγούν στην υπερπαραγωγή σορβιτόλης στο εσωτερικό των κυττάρων, όπου και συσσωρεύεται. Το γεγονός αυτό προκαλεί διαταραχή της κυτταρικής οσμωτικής ισορροπίας, με συνέπεια την αλλοίωση της σύνθεσης του κυττοπλάσματος, μέσα από την αυξημένη είσοδο νερού και την προς τα έξω απώλεια πολύτιμων συστατικών χαμηλού μοριακού βάρους (Werbach, 1993). Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να συνδέεται με την αιτιοπαθογένεια διαφόρων μικροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια) (Cogan et al, 1984). Ειδικά όσο αφορά την εμφάνιση διαβητικού καταρράκτη, η από του στόματος χορήγηση κερκετίνης σε διαβητικά πειραματόζωα φάνηκε να περιορίζει την άθροιση της σορβιτόλης στον ιστό του φακού αλλά και να καθυστερεί την εκδήλωση της επιπλοκής.



ναριγγενίνη

3. νεφροπάθεια

Νιασίνη



Η χορήγηση νιασίνης (νικοτιναμίδιο ή νικοτινικό οξύ) σε διαβητικά πειραματόζωα φάνηκε να καθυστερεί την εκδήλωση νεφροπάθειας (Wahlberg et al, 1985). Πιθανώς αυτό να οφείλεται στη βελτίωση του συνολικού γλυκαιμικού ελέγχου (Cleary, 1990) των διαβητικών ασθενών, δεδομένου ότι η νιασίνη αποτελεί πρόδρομο μόριο για τη βιοσύνθεση του παράγοντα ανοχής της γλυκόζης (Glucose Tolerance Factor, GTF) (Mertz, 1975; Werbach, 1993) και φαίνεται να ασκεί ευνοϊκή δράση στη λειτουργία και επιβίωση των β-νησιδίων του παγκρέατος σε άτομα με διαβήτη τύπου I (Vague et al, 1987). Ωστόσο, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II θα πρέπει να λαμβάνουν τη βιταμίνη με προσοχή, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου και αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος στο πλάσμα (Garg and Grubdy, 1990).

Momordica charantia και Syzygium cumini

Κατά τη χορήγηση καθεμίας από τις παραπάνω δρόγες της ινδικής θεραπευτικής, υπό τη μορφή ξηρού εκχυλίσματος, σε διαβητικά πειραματόζωα, διαπιστώθηκε μείωση της πολουρίας, περιορισμός της αλβουμινουρίας αλλά και μερική αναστολή της νεφρικής υπερτροφίας, έναντι της ομάδας ελέγχου (Grover et al, 2001). Επιπλέον, και τα δύο σκευάσματα φάνηκε να ασκούν άμεση υπογλυκαιμική δράση, προκαλώντας μείωση της

5. νευροπάθεια

Έλαιο νυχτολούλουδου (Evening Primrose Oil)

Πρόκειται για το λιπαρό έλαιο, που λαμβάνεται από τους σπόρους του φυτού *Oenothera biennis* (οικ. *Onagraceae*). Το έλαιο νυχτολούλουδου είναι πλούσια πηγή απαραίτητων ω-6 λιπαρών οξέων, κυρίως γ-λινολενικού (GLA) και του πρόδρομού του λινολεϊκού οξέος, ως προς τα οποία γίνεται και η τιτλοποίηση του ελαίου (τα συνήθη εμπορικά σκευάσματα, που κυκλοφορούν στο εξωτερικό, περιέχουν 8% GLA και 72% λινολεϊκό οξύ) (Halat and Denneby, 2003).



Αν και τα αποτελέσματα των μέχρι σήμερα κλινικών μελετών αναφορικά με την επίδραση της δρόγης στη νευρική λειτουργία ασθενών με διαβητική νευροπάθεια είναι περιορισμένα (Jamal and Carmichael, 1990; Jamal et al, 1986; Jamal et al, 1987; Keen et al, 1993; Purewal et al, 1997), εντούτοις υπάρχουν ενδείξεις ότι το έλαιο νυχτολούλουδου μπορεί να χορηγηθεί με θετικά αποτελέσματα είτε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία είτε ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με μικρής έως μέτριας βαρύτητας νευροπαθητική νόσο (Barrette et al, 2008; Halat and Denneby, 2003).

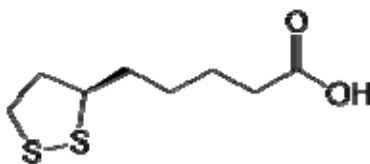
Η ωφέλιμη αυτή δράση της δρόγης συνδέεται καταρχήν με το γεγονός ότι αμφότερα τα περιεχόμενα σε αυτή βασικά λιπαρά οξέα είναι συστατικά της μυελίνης και της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων (Halat and Denneby, 2003). Επιπλέον, η εξωγενής χορήγηση του γ-λινολενικού οξέος φαίνεται να προάγει την παραγωγή της προσταγλανδίνης E_1 (που διαθέτει αντιφλεγμονώδη, αγγειοδιασταλτική και ανασταλτική επί της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων δράση) σε βάρος της παραγωγής, μέσω της οδού του αραχιδονικού οξέος, των προσταγλανδινών της σειράς 2 (PGE_2) και των λευκοτριενίων (LT), που ασκούν αντίθετες βιολογικές δράσεις (προαγωγή φλεγμονής και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, αγγειοσύσπαση) (Houtsmuller et al, 1980). Η τελευταία αυτή ιδιότητα του γ-λινολενικού οξέος αποκτά ιδιαίτερη θεραπευτική αξία στην περίπτωση των διαβητικών ασθενών, καθώς έχει διαπιστωθεί ότι σε αυτούς τους ασθενείς η ισορροπία μεταξύ των δύο βιοσυνθετικών οδών είναι ήδη διαταραγμένη προς όφελος των προφλεγμονωδών παραγόντων PGE_2 και LT (Brenner, 1982; Horrobin, 1980; Horrobin, 1988).

Σημειώνεται τέλος ότι για τους ίδιους λόγους η χορήγηση των ω-6 λιπαρών οξέων έχει συνδεθεί με επιβράδυνση στην εξέλιξη και άλλων μορφών διαβητικής μικροαγγειοπάθειας (Houtsmuller et al, 1980).

Η συνήθως χορηγούμενη δόση του ελαίου νυχτολούλουδου είναι 8-12 κάψουλες των 500mg ημερησίως (δηλαδή 360-480mg GLA ημερησίως) για διάστημα τουλάχιστον 6 έως 12 μηνών (Halat and Denneby, 2003).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των μελετών ήταν ήπιες και συγκρίσιμες με εκείνες της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, προσοχή απαιτείται κατά τη χορήγηση της δρόγης σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό νευρωνικών παροξυσμών (π.χ. επιληψία) (Halat and Denneby, 2003) και ασθενείς που λαμβάνουν νευροληπτικά φάρμακα (Barrette et al, 2008). Ακόμη, ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε γενική αναισθησία, πρέπει να διακόπτουν τη λήψη της δρόγης τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την προγραμματισμένη επέμβαση (Barrette et al, 2008). Από την άλλη πλευρά, καμία από τις διαθέσιμες μελέτες δεν κατέδειξε επίδραση του ελαίου στο γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών.

α-λιποϊκό οξύ (θειοκτικό οξύ)



Το α-λιποϊκό οξύ είναι ένα θειούχο, ενδογενές συστατικό του ανθρώπινου οργανισμού, το οποίο απαντά στα μιτοχόνδρια. Ο κύριος φυσιολογικός ρόλος του είναι η αντιοξειδωτική προστασία του οργανισμού, την οποία ασκεί τόσο άμεσα (δρώντας το ίδιο ως εκκαθαριστής ελευθέρων ριζών) όσο και έμμεσα, καθώς έχει την ικανότητα να αναγεννά άλλα φυσικά αντιοξειδωτικά, όπως οι βιταμίνες C και E, και να δεσμεύει υπό μορφή χηλικών συμπλόκων μέταλλα μεταπτώσεως, όπως ο σίδηρος και ο χαλκός. Χορηγούμενο εξωγενώς, το λιποϊκό οξύ ασκεί την αντιοξειδωτική του δράση σε όλη την έκταση του οργανισμού, καθώς το λιποφιλικό του προφίλ του επιτρέπει να κατανέμεται με ευκολία τόσο στα υδρόφιλα όσο και στα λιπόφιλα διαμερίσματα του σώματος (Packer et al, 1995).

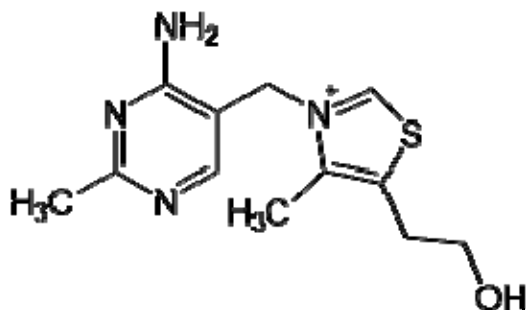
Το α-λιποϊκό οξύ έχει λάβει έγκριση για χρήση στην αντιμετώπιση της διαβητικής νευροπάθειας στη Γερμανία (Halat and Denneby, 2003). Η ένδειξη αυτή έχει μέχρι στιγμής επιβεβαιωθεί μεταξυ άλλων (π.χ. Hahm et al, 1999) και από 8 ανεξάρτητες τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου κλινικές μελέτες (ALADIN I-III, DEKAN, OPRIL, SYDNEY, NATHAN II, SYDNEY II) (Ametov et al, 2003; Reljanovic et al, 1999; Ziegler, 2004; Ziegler et al, 1995; Ziegler et al, 1999; Ziegler et al, 2006), καθώς και από τη μετα- ανάλυση (Ziegler et al, 2004) των τεσσάρων από αυτές (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY I, NATHAN II), οι οποίες υιοθετούσαν παρόμοιο σχεδιασμό, πληρούσαν συγκεκριμένα επιστημονικά κριτήρια (τυχαιοποιημένες, διπλές- τυφλές και ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτες) και αφορούσαν συνολικό δείγμα 1258 διαβητικών ασθενών. Το σημαντικότερο συμπέρασμα των παραπάνω μελετών είναι η ταχύτατη βελτίωση των κύριων νευρολογικών συμπτωμάτων, η οποία είναι ανιχνεύσιμη ήδη από την πρώτη ή δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας (Ziegler et al, 2006) αλλά και οι ενδείξεις ότι η ουσία πιθανώς να συμβάλλει στην ανάταξη της υποκείμενης βλάβης (Ziegler, 2004).

Ο μηχανισμός δράσης του α-λιποϊκού οξέος επί της διαβητικής νευροπάθειας εικάζεται πως έχει τη βάση του στις αντιοξειδωτικές ιδιότητες του μορίου, οι οποίες συμβάλλουν στην αποκατάσταση της λειτουργικότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ελεγχόμενων από αυτά μηχανισμών αγγειοδιαστολής, πήξης του αίματος και φλεγμονής. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ανάταξη της διαταραγμένης αιμάτωσης των νευρικών ιστών του διαβητικού ασθενή (Halat and Denneby, 2003; Ziegler et al, 2006).

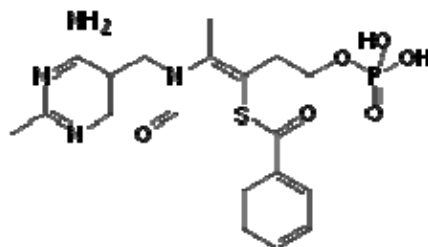
Σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες κλινικές μελέτες (Ziegler et al, 2006) το α-λιποϊκό οξύ είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας όταν χορηγείται από το στόμα σε δόση 600mg ημερησίως για διάστημα 5 εβδομάδων. Η χορήγηση της ίδιας δόσης ενδοφλεβίως έχει δείξει παράταση του θετικού αποτελέσματος μέχρι και για 7 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Υπό εξέλιξη βρίσκεται μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, που θα εξετάσει τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας από του στόματος χορήγησης του φαρμάκου (NATHAN I) (Ziegler, 2004).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της από του στόματος αγωγής είναι ήπιες και αφορούν κυρίως γαστρεντερικές διαταραχές, οι οποίες είναι δόσοεξαρτώμενες και περιορίζονται στο ελάχιστο στη συνήθη δόση (Ziegler et al, 2006). Λόγω της ικανότητας του μορίου να σχηματίζει σύμπλοκα με τα μεταλλικά ιόντα, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας στο ενδεχόμενο πρόκλησης ανεπάρκειας σε αυτά τα συστατικά και κυρίως σιδηροπενίας. Αντίστροφα, τροφές και φάρμακα (π.χ. αντιόξινα) που περιέχουν μεταλλικά ιόντα δε θα πρέπει να συγχωρηγούνται με το α-λιποϊκό οξύ, καθώς ενδέχεται να περιορίσουν τη βιοδιαθεσιμότητά του (Halat and Denneby, 2003). Ακόμα, επειδή υπάρχει πιθανότητα το συστατικό να βελτιώνει τη διαμεσολαβούμενη από την ινσουλίνη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τα κύτταρα, θα πρέπει οι ασθενείς να πραγματοποιούν σχολαστικό έλεγχο της γλυκόζης ορού κατά την έναρξη της θεραπείας, προς αποφυγή ανεπιθύμητης υπογλυκαιμίας. Τέλος, ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης B₁ (θειαμίνης) (π.χ. αλκοολικοί) θα πρέπει να λαμβάνουν κάποιο συμπλήρωμα βιταμίνης B (Halat and Denneby, 2003), καθώς το α-λιποϊκό οξύ ενδεχομένως να ανταγωνίζεται τη θειαμίνη για τη μεταφορά διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών (Singh and Jialal, 2008).

δράσεις της βενφοθειαμίνης φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενες (στο εύρος 150-320mg ημερησίως) και δε συνοδεύονται από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Με βάση τα παραπάνω, η χορήγηση βενφοθειαμίνης- μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες βιταμίνες του συμπλέγματος Β- προτείνεται ως σημείο εκκίνησης για την αντιμετώπιση της διαβητικής πολυνευροπάθειας (Stracke et al, 1996).

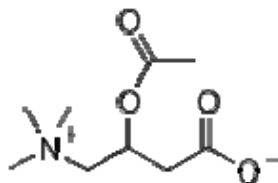


θειαμίνη



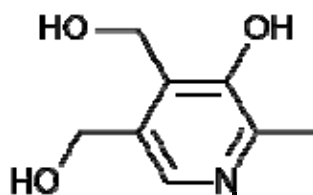
βενφοθειαμίνη

Ακετυλο-L-καρνιτίνη



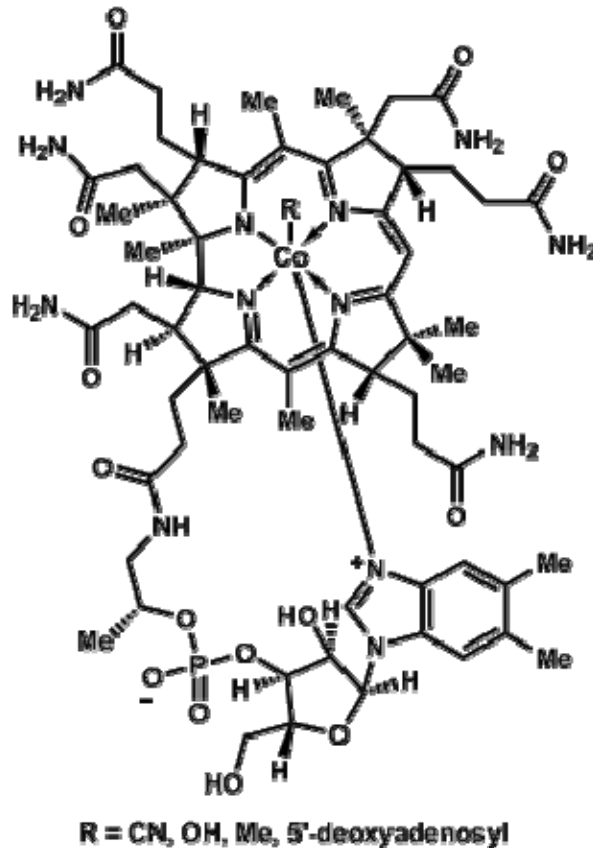
Η ακετυλο-L-καρνιτίνη είναι ένα ενδογενές συστατικό του ανθρώπινου οργανισμού, το οποίο συμμετέχει στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων μακρικής αλυσίδας, καθώς διευκολύνει τη μεταφορά τους από το κυτταρόπλασμα των κυττάρων προς το εσωτερικό των μιτοχονδρίων, προκειμένου να οξειδωθούν προς παραγωγή ενέργειας. Αν και υπάρχουν συγκεκριμένες πειραματικές και κλινικές ενδείξεις ότι η χορήγηση του ακετυλιωμένου αυτού αμινοξέος μπορεί να συμβάλλει στην αντιμετώπιση της διαβητικής νευροπάθειας (Lowitt et al, 1995; Merry et al, 1994; Quatraro et al, 1995; Stevens et al, 1994;), η ύπαρξη δεδομένων προς την αντίθετη κατεύθυνση (Abbott et al, 1997) καθιστούν αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση, πριν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (Halat and Denneby, 2003).

Βιταμίνη Β₆ (πυριδοξίνη)



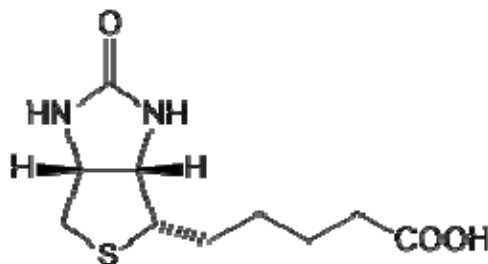
Η διαβητική νευροπάθεια έχει συνδεθεί επιδημιολογικά με χαμηλά επίπεδα ή ακόμα και ανεπάρκεια βιταμίνης Β₆ (Hollenbeck et al, 1983; Rao et al, 1980; McCann and Davis, 1978). Ωστόσο, η μέχρι σήμερα πειραματική χορήγηση πυριδοξίνης σε διαβητικούς ασθενείς έχει αποδώσει αντιφατικά και μάλλον αρνητικά αποτελέσματα ως προς τη χρησιμότητά της βιταμίνης στην ανάταξη των σχετικών νευρολογικών διαταραχών (Cohen et al, 1984; Jones and Gonzalez, 1978; Levin et al, 1981).

Βιταμίνη B₁₂



Αν και η απορρόφηση της βιταμίνης B₁₂ από το γαστρεντερικό σωλήνα διαβητικών ασθενών είναι φυσιολογική (Fossati et al, 1972), εντούτοις έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της βιταμίνης στο πλάσμα μπορεί να είναι χαμηλά (Bedi et al, 1973; Khan et al, 1969). Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμα και όταν οι συγκεντρώσεις των κοβαλαμινών στην κυκλοφορία εμφανίζονται φυσιολογικές ή ακόμα και αυξημένες, ο σακχαρώδης διαβήτης ελαττώνει στην ικανότητα των ιστών να τις προσλαμβάνουν και να τις χρησιμοποιούν. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε με τη σειρά του να συνδέεται με την αιτιοπαθογένεση των νευροπαθολογικών επιπλοκών της νόσου (Bhatt et al, 1983). Ως εκ τούτου, η παρεντερική χορήγηση βιταμίνης θα μπορούσε να είναι ωφέλιμη στην αντιμετώπιση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας (Davidson, 1954; Ide et al, 1987; Sancetta et al, 1951; Werbach, 1993; Yagihashi et al, 1982). Παρόλα αυτά, από τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα προκύπτει ότι η αποτελεσματικότητα της βιταμίνης B₁₂ συνδέεται περισσότερο με τη συμπτωματική ανακούφιση των σωματικών και αυτόνομων συμπτωμάτων-συμπεριλαμβανομένων του άλγους και της παραισθησίας- και λιγότερο με την αιτιολογική θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας (Sun et al, 2005; Yakub et al, 1992).

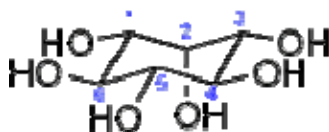
Βιοτίνη



Η παρεντερική χορήγηση υψηλών δόσεων της βιταμίνης αυτής του συμπλέγματος B συνδέεται με βελτίωση σε κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους διαβητικών ασθενών με περιφερική νευροπάθεια (Koutsikos et al, 1990). Όπως και στην περίπτωση της βιταμίνης

B₁₂, τα αποτελέσματα συσχετίζονται με ενδεχόμενη ανεπάρκεια ή μειωμένη ικανότητα χρήσης της βιοτίνης από τους υπό εξέταση ασθενείς. Σημειώνεται ότι η βιοτίνη μπορεί να συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, συνεργικά ή όχι με την ινσουλίνη (Coggeshall et al, 1985).

Ινοσιτόλη



Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η εκφύλιση των περιφερικών νεύρων, που λαμβάνει χώρα υπό συνθήκες παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας, συνδέεται σε κυτταρικό επίπεδο- μεταξύ των άλλων- και με την ελάττωση της περιεχόμενης στους περιφερικούς νεύρωνες μυοϊνοσιτόλης (επικρατές ισομερές της ινοσιτόλης στους ζωικούς ιστούς) (Finegold et al, 1983; Greene et al, 1988). Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητα της ινοσιτόλης στην αντιμετώπιση της διαβητικής νευροπάθειας είναι αμφιλεγόμενη, καθώς τόσο τα επιδημιολογικά δεδομένα αναφορικά με την εικαζόμενη ανεπάρκεια της στο νευρικό ιστό διαβητικών ασθενών (Dyck et al, 1988; Greene et al, 1987; Mayhew et al, 1983) όσο και τα κλινικά αποτελέσματα από την πειραματική χορήγησή της σε αυτούς (Arendrup, 1989; Clements et al, 1979; Gregersen et al, 1983; Salway, 1978) είναι αντικρουόμενα.

Βιταμίνη Ε¹

Η χορήγηση βιταμίνης Ε σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ και ήπιας έως μέτριας βαρύτητας νευροπάθεια, σε δόση 900IU ημερησίως για έξι μήνες, μέσα στο πλαίσιο τυχαίοποιημένης, διπλής- τυφλής, ελεγχόμενης έναντι εικονικού φαρμάκου κλινικής μελέτης, έδειξε βελτίωση στους καταγραφόμενους νευρολογικούς δείκτες, χωρίς επίδραση στη γλυκαιμία (Tutuncu et al, 1998).

Χρώμιο και χαλκός

Η ανεπάρκεια σε κάποιο από τα δύο στοιχεία έχει συνδεθεί άμεσα ή έμμεσα με την εμφάνιση ή επιδείνωση περιφερικής νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς, Μάλιστα η δράση αυτή φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τη θετική επίδραση των ίδιων αυτών στοιχείων στην ικανότητα του οργανισμού να χρησιμοποιεί την ινσουλίνη ή/ και τη γλυκόζη (Werbach, 1993).

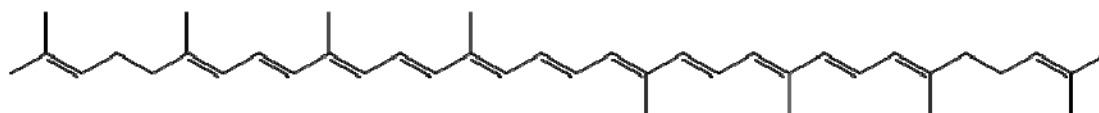
Herba hyperici

Πρόκειται για το αποξηραμένο υπέργειο τμήμα του φυτού *Hypericum perforatum* (οικ. Hypericaceae) (κοιν. ονομασία: βαλσαμόχορτο, κοιν. ξενική ονομασία: St. John's wart). Με αφητηρία τις αντικαταθλιπτικές ιδιότητες της δρόγης και κατά αντιστοιχία προς την χρήση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών στην κλινική αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, δοκιμάστηκε η χορήγηση του βαλσαμόχορτου σε διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια. Τα αποτελέσματα ήταν μερικώς θετικά, καθώς το φυτό φάνηκε να ελαττώνει στατιστικά σημαντικά μόνο μία από τις πέντε μετρούμενες παραμέτρους του πόνου (Riad et al, 2008).



¹ για αναλυτική συζήτηση αναφορικά με το μηχανισμό δράσης της βιταμίνης Ε στις επιπλοκές του διαβήτη, βλ. μικροαγγειοπάθειες

ΛΥΚΟΠΕΝΙΟ



Η από του στόματος χορήγηση λυκοπενίου σε διαβητικά πειραματόζωα συνοδεύθηκε από τη μείωση της ευαισθησίας σε αλγογόνα ερεθίσματα, πιθανώς μέσω της αναστολής απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου (NO) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α) (Kuhad et al, 2007). Ως εκ τούτου, η χρησιμότητα του μορίου στη διαχείριση της διαβητικής νευροπάθειας αρμόζει περαιτέρω διερεύνησης.

Momordica charantia και Syzygium cumini

Η ημερήσια από του στόματος χορήγηση καθεμίας από τις παραπάνω δρόγες σε διαβητικά πειραματόζωα, συνοδεύτηκε από βελτίωση των μετρούμενων παραμέτρων νευρολογικής εκφύλισης παράλληλα με τη σημαντική ελάττωση στη συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος (Grover et al, 2002).

Cannabis sativa (eCBD)

Κατά τη χορήγηση ενός ελεγχόμενου τιτλοδοτημένου εκχυλίσματος κάνναβης (eCBD) σε διαβητικά πειραματόζωα διαπιστώθηκε βελτίωση στους μετρούμενους δείκτες άλγους, ταυτόχρονα με την αύξηση των ηπατικών αποθεμάτων σε γλουταθειόνη και την αποκατάσταση του περιεχόμενου στο νευρικό ιστό παράγοντα αύξησης των νεύρων (nerve growth factor) (Comelli et al, 2009). Με βάση τα παραπάνω, εικάζεται ότι η θετική επίδραση του εκχυλίσματος επί του διαβητικού νευροπαθητικού πόνου σχετίζεται πιθανώς με μία ισχυρή έμμεση αντιοξειδωτική δράση σε συνδυασμό με μία εξειδικευμένη νευροπροστατευτική (μέσω νευροτροφίνης) δράση.



6. στυτική δυσλειτουργία

Η διαβητική στυτική δυσλειτουργία αποτελεί συγκεκριμένη επιμέρους νοσολογική οντότητα, η οποία επιβαρύνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. Σύμφωνα μάλιστα με πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς (Kampeon et al, 2007), δύο μικροαγγειακές εκφυλιστικές επιπλοκές, η νευροπάθεια και δευτερευόντως η αμφιβληστροειδοπάθεια, αναδεικνύονται ως σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου (ή πρόγνωσης) για την εμφάνιση διαταραχών στη στυτική λειτουργία, σε σύγκριση με τη διαβητική μακροαγγειοπάθεια. Ως εκ τούτου συνάγεται ότι όσα φυσικά μέσα έχουν μέχρι στιγμής συζητηθεί για την ωφέλιμη δράση τους επί των μικροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη, μπορούν πιθανώς να χρησιμοποιηθούν και για την πρόληψη της διαβητικής στυτικής δυσλειτουργίας.

Από την άλλη πλευρά, για την αντιμετώπιση της εγκατεστημένης διαταραχής χρήσιμο αποδεικνύεται (Adimoelja and Adaikan, 1997) το τυποποιημένο εκχύλισμα του φυτού Tribulus terrestris (οικ. Zygophyllaceae) (Lobilov). Ειδικότερα, η από του στόματος χορήγηση του εκχυλίσματος σε ημερήσια δόση 750mg (3x250mg) και για διάστημα 3 εβδομάδων συνοδεύτηκε από αύξηση της συχνότητας των επιτυχημένων σεξουαλικών επαφών στο 60% των διαβητικών ασθενών. Η δράση της δρόγης αποδίδεται στην περιεχόμενη σε αυτή πρωτοδιοσκίνη, η οποία φαίνεται να αυξάνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης- ορμόνης, η οποία εμφανίζεται ελαττωμένη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και της οποίας η ανεπάρκεια έχει συσχετισθεί με μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας ή και ανικανότητα. Ταυτόχρονα, το εκχύλισμα φαίνεται να μην επηρεάζει τα επίπεδα των υπόλοιπων γοναδοτροπινών, της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της αιμοσφαιρίνης αλλά ούτε και την ηπατική και νεφρική λειτουργία.

Τέλος, όσοι ασθενείς το επιθυμούν μπορούν να καταφύγουν- σε συνεννόηση πάντα με το θεράποντα ιατρό τους- και στη συμβατική φαρμακοθεραπεία (αναστολείς της 5-φωσφοδιεστεράσης), η οποία έχει αποδειχθεί πλέον ασφαλής και αποτελεσματική για τη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών (Rendell et al, 1999; Goldstein et al, 2003; Saenz de Tejada et al, 2003).



Tribulus terrestris

7. διαβητικό πόδι

Το «διαβητικό πόδι» είναι μία επιπλοκή, που εκδηλώνεται ως αθροιστική συνέπεια μίας σειράς νοσηρών παραγόντων, οι οποίοι συνυπάρχουν στον ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη και οποίοι αλληλοσυντηρούνται και αλληλοτροφοδοτούνται, όπως η περιφερική αγγειοπάθεια, η περιφερική νευροπάθεια, η μειωμένη ανοσολογική ανταπόκριση και η βραδεία επούλωση των πληγών (CDC, 1998).

Δεδομένης λοιπόν της προδιάθεσης των διαβητικών ατόμων για την εμφάνιση βλαβών και αλλοιώσεων στους άκρους πόδες και μέσα στο πλαίσιο της πρόληψης και της αυτοδιάγνωσης- πέρα από την τακτική παρακολούθηση από τους ειδικούς επιστήμονες- οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει (CDC, 1998):

- α. να πλένουν και να σκουπίζουν καλά τα πόδια τους- με προσοχή και ανάμεσα στα δάκτυλα- σε καθημερινή βάση
- β. να εξετάζουν- αν χρειάζεται και με τη βοήθεια καθρέφτη- τα πόδια τους καθημερινά
- γ. να διατηρούν επαρκώς ενυδατωμένα τα πόδια τους με τη χρήση κατάλληλων ενυδατικών προϊόντων. Τέτοια προϊόντα είναι συνήθως κρέμες ή γαλακτώματα λάδι σε νερό (O/W), που περιέχουν ενυδατικούς παράγοντες, όπως ουρία (συνιστώμενο ποσοστό για διαβητικό πόδι: 10%) και φυτικά έλαια, πλούσια σε ακόρεστα λιπαρά οξέα (π.χ. έλαιο αβοκάντο).
- δ. να κόβουν τακτικά και σωστά τα νύχια των ποδιών τους (το ελεύθερο άκρο των νυχιών πρέπει να είναι πάντα επίπεδο)
- ε. να μην κόβουν ποτέ τους κάλους ή τις σκληρύνσεις τους αλλά ούτε και να χρησιμοποιούν διαβρωτικά διαλύματα
- στ. να αποφεύγουν τις ακραίες θερμοκρασίες (π.χ. να μη βάζουν τα πόδια τους σε θερμοφόρες ή κοντά σε θερμαντικά σώματα και να δοκιμάζουν πάντα το νερό στο οποίο πρόκειται να πλύνουν τα πόδια τους με τον αγκώνα ή το χέρι τους)
- ζ. να μην περπατούν ποτέ ξυπόλητοι
- η. να φορούν μόνο κατάλληλα- σε ανάγκη ειδικής κατασκευής- παπούτσια
- θ. να ελέγχουν καθημερινά το εσωτερικό των παπουτσιών τους, πριν τα φορέσουν
- ι. να αναζητούν άμεσα ιατρική συνδρομή για κάθε δερματική αλλοίωση, που τυχόν παρατηρήσουν

Ειδικά για την αυτοπαρακολούθηση του επιπέδου ενυδάτωσης των ποδιών τους, ως ένδειξη για το επίπεδο λειτουργίας των αυτόνομων περιφερικών νεύρων, οι διαβητικοί ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιούν σχετικό κιτ αυτοδιάγνωσης, που διατίθεται στο εμπόριο (Neuropad® test) υπό μορφή αυτοκόλλητων επιθεμάτων. Η χρήση του συστήματος είναι απλούστατη και συνιστάται να γίνεται δύο φορές το χρόνο για την έγκαιρη ανίχνευση πρόδρομων σημείων νευροπάθειας.

Επίσης, τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη θα ήταν ωφέλιμο να προμηθευτούν και να χρησιμοποιούν ειδικές για την πάθηση τους κάλτσες (διαβητικές κάλτσες), οι οποίες συμβάλλουν στην πρόληψη εμφάνισης «διαβητικού ποδιού». Πιο συγκεκριμένα, οι διαβητικές κάλτσες είναι ειδικά σχεδιασμένες, ώστε να ρυθμίζουν την υγρασία του ποδιού σε επιθυμητά επίπεδα (αποφυγή υπερβολικής ξηρότητας, που προδιαθέτει σε λύση της συνέχειας του δέρματος, αλλά και υπερβολικής υγρασίας, η οποία ευνοεί την ανάπτυξη μυκήτων), είναι κατασκευασμένες από αντιμικροβιακά υλικά και στερούνται ραφών, ώστε να ελαχιστοποιείται η πίεση και ο κίνδυνος δημιουργίας φουσκάλων ή σκληρύνσεων. Τέλος, το άνω άκρο τους είναι ελεύθερο, δηλαδή χωρίς λάστιχο, ώστε να μην παρεμποδίζεται η αιματική ροή από και προς τους άκρους πόδες.

Αν παρόλα αυτά εμφανιστεί στα πόδια κάποιου ασθενή λύση της συνέχειας του δέρματος (έλκος), τότε για την αντιμετώπιση της εγκατεστημένης πλέον βλάβης και την επιτάχυνση της αποκατάστασής της, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μία σειρά φυσικών παραγόντων, οι οποίοι και θα εξεταστούν εν συντομία στη συνέχεια.

Πρόπολη

Η παραδοσιακή χρήση της πρόπολης (συστατικού συλλεγόμενου από της κυψέλες των μελισσών) ως εξωτερικού επουλωτικού παράγοντα είναι σχεδόν καθολικά γνωστή. Πρόσφατα η δράση αυτή της δρόγης επιβεβαιώθηκε πειραματικά και μάλιστα σε ένα *in vivo* μοντέλο διαβητικής ελκοπάθειας (McLennan et al, 2008). Πράγματι μία μόνο εξωτερική εφαρμογή της πρόπολης στις πληγές διαβητικών πειραματοζώων αποκατέστησε σε φυσιολογικές τιμές το σύνολο των μετρούμενων ανοσολογικών (κυτταρολογικών και μεταβολικών) παραμέτρων, που ανιχνεύθηκαν ως παθολογικές στην ομάδα ελέγχου (διαβητικά πειραματόζωα στα οποία δε χορηγήθηκε πρόπολη). Το τελικό αποτέλεσμα ήταν η επιτάχυνση της διαδικασίας επούλωσης του διαβητικού έλκους.



Αλόη

Η επουλωτική ικανότητα της γέλης της *Aloe vera*, η οποία αποδίδεται στην αντιφλεγμονώδη, ενυδατική, λιπαντική και αντιμικροβιακή της δράση, έχει τεκμηριωθεί από αρκετές πειραματικές μελέτες (Grindlay and Reynolds, 1986; Heggors et al, 1993; Klein and Penneys, 1988; Shelton, 1991; el Zawahry et al, 1973; Yeh et al, 2003). Ως εκ τούτου η δρόγη μπορεί να είναι χρήσιμη και στην περιποίηση των διαβητικών ελκών (Werbach and Murray, 1994).



Centella asiatica

Η δρόγη αποτελείται από ολόκληρο το φυτό *Centella asiatica* (οικ. *Ariaceae*) και έχει χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά από την κινεζική και ινδική θεραπευτική. Στις πλειοψηφία των πειραματικών μελετών αντί της ακατέργαστης δρόγης έχει προτιμηθεί η χρήση του ολικού τριτερπενικού κλάσματός της, το οποίο αποτελείται από 3 επιμέρους φαρμακομόρια: το ασιατικό οξύ (30%), το μαντεκασικό οξύ (30%) και τον ασιατικοσίδη (40%) (Werbach and Murray, 1994).



Τόσο οι *in vitro* όσο και οι *in vivo* από του στόματος και τοπικής εφαρμογής μελέτες (σε πειραματόζωα αλλά και σε ασθενείς) έχουν επιβεβαιώσει στη συντριπτική τους πλειοψηφία την παραδοσιακή χρήση του φυτού ως επουλωτικού παράγοντα, και δη σε δερματικά έλκη και έλκη των κάτω άκρων (Bosse et al, 1979; Delaunay, 1977; Hadida et al, 1970; Huriez, 1972; Kartnig, 1988; Kiesswetter, 1964; Maquart et al, 1990; Mayall, 1963; Mayall et al, 1975; Tenni et al, 1988). Από την άλλη πλευρά, όμως, η συστηματική (από του στόματος) χορήγηση της δρόγης έχει συνδεθεί με αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα φυσιολογικών ατόμων,

ιδιότητα που θα μπορούσε να προκαλέσει απορύθμιση στο γλυκαιμικό έλεγχο διαβητικών ασθενών (Φέσκου, 2007). Ωστόσο, πρόσφατη ανασκόπηση (Incandela et al, 2001) επί των μελετών, που εξετάζουν την επίδραση του ολικού τριτερπενικού κλάσματος του φυτού σε μικροαγγειοπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής, χαρακτηρίζει το εκχύλισμα “ασφαλές και καλά ανεκτό”, ενώ ούτε η αντίστοιχη μονογραφία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Chakrabarty and Deshmukh, 1999) αναφέρεται σε σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια της δρόγης. Σε κάθε περίπτωση πάντως η εξωτερική, τοπική εφαρμογή της δρόγης μπορεί να συσταθεί με ασφάλεια στην περίπτωση βλαβών του διαβητικού ποδιού. Προσοχή χρειάζεται για το ενδεχόμενο πρόκλησης φωτοαευσθησίας (Duke, 2000). Τέλος, η χρήση της δρόγης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω εκτριτικής δράσης, ενώ θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη διάρκεια του θηλασμού, λόγω ανεπάρκειας δεδομένων, που να υποστηρίζουν την ασφάλειά της (Φέσκου, 2007).

Cortex Querci (QRB7)

Ένα εξωτερικής χρήσης (κρέμα) ιδιοσκεύασμα (Bensal HP[®]), που περιέχει τιτλοποιημένο εκχύλισμα (QRB7) του φλοιού της δρυός (*Quercus* spp.) πλούσιο σε κερκετίνη, προτάθηκε ως συμπληρωματική τοπική θεραπεία σε διαβητικούς ασθενείς με έλκη άκρου πόδα (Jacobs and Tomczak, 2008). Στο τέλος της μελέτης, η επουλωτική αποτελεσματικότητα του ιδιοσκεύασματος αποδείχθηκε ανώτερη της συμπληρωματικής τοπικής θεραπείας με αργυρική σουλφαδιαζίνη.

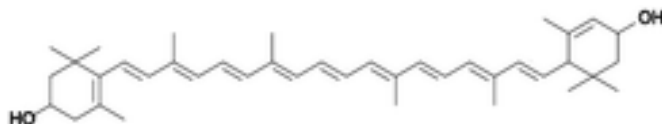


Quercus spp.

Βιταμίνη Ε

Υπάρχουν ενδείξεις από κλινική παρατήρηση ότι η χορήγηση βιταμίνης Ε σε ελάχιστη ημερήσια δόση 400IU μπορεί να συμβάλει- παράλληλα με αντιβιοτική θεραπεία, στις περιπτώσεις που αυτό κρίνεται απαραίτητο- στην επούλωση των διαβητικών ελκών (Ayres and Mihan, 1975; Block, 1953; Werbach, 1993) και στην θεραπεία της γάγγραινας (Block, 1953).

Λουτεΐνη



Σύμφωνα με *in vitro* και *in vivo* πειραματικά δεδομένα, η λουτεΐνη δύναται να αποκαταστήσει τη λειτουργικότητα των λεμφοκυττάρων διαβητικών πειραματόζων, μέσα από τη μείωση του υφιστάμενου από αυτά οξειδωτικού στρες. Με τον τρόπο αυτό, ενδέχεται να μπορεί να μειώνει την ευπάθεια των ασθενών με διαβήτη στις λοιμώξεις (Muriach et al, 2008) και- κατά επέκταση- να συνεπικουρεί στην πρόληψη και επούλωση των διαβητικών ελκών.

Radix Rehmaniae

Η δρόγη συνίσταται στη ρίζα του φυτού *Rehmania glutinosa* (οικ. Scrophulariaceae) και αποτελεί συχνά απαντώμενο συστατικό σε συνταγές που χρησιμοποιούνται από την παραδοσιακή κινεζική ιατρική για τη θεραπεία ελκών του διαβητικού ποδιού. Η δράση αυτή της δρόγης επιβεβαιώθηκε *in vivo* σε ένα πειραματικό μοντέλο διαβητικού έλκους ποδιού, όπου η από του στόματος χορήγηση της δρόγης συσχετίστηκε με ωφέλιμη επίδραση στις διαδικασίες αναγέννησης των ιστών, νεοαγγειογένεσης και περιορισμού της φλεγμονής αλλά όχι με επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο (Lau et al, 2009b). Η αποτελεσματικότητα της δρόγης επιβεβαιώνεται και από άλλες *in vitro* (Lau et al, 2009a) και *in vivo* (Lau et al, 2008) μελέτες.



B. Μακροαγγειοπάθεια

Οι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί προσβολής των μεγαλύτερων αγγείων- αρτηριών και φλεβών, συμπεριλαμβανομένων των στεφανιαίων- στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι ανάλογοι με εκείνους που αναφέρθηκαν κατά την εξέταση των διαφόρων τύπων μικροαγγειοπάθειας (αυξημένο οξειδωτικό στρες, μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και άλλων βιομορίων, ενεργοποίηση της μεταβολικής οδού των πολυολών και ενδοκυττάρια συσσώρευση σορβιτόλης, λειτουργικές βλάβες του αγγειακού ενδοθηλίου, ελάττωση της μέγιστης αγγειοδιασταλτικής ικανότητας, αύξηση της συσσωρευσιμότητας των αιμοπεταλίων). Το γεγονός αυτό καθιστά πολλά από τα θεραπευτικά μέσα που συζητήθηκαν σε προηγούμενες ενότητες του παρόντος κεφαλαίου καταρχήν υποψήφια για χρήση στο πλαίσιο διαχείρισης και των μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη.

Επιπλέον, όπως είναι γνωστό, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν εκτός από υπεργλυκαιμία και άλλες συνοδές μεταβολικές διαταραχές (παχυσαρκία, υπερχοληστεριναιμία, υπεργλυκεριδαιμία) αλλά και πρόσθετους παράγοντες κινδύνου, όπως υπέρταση, κάπνισμα και μειωμένη δραστηριότητα. Καθénas από τους παράγοντες αυτούς επιβαρύνει επιπλέον τη συνολική καρδιαγγειακή υγεία των διαβητικών ατόμων και τα προδιαθέτει στην εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης και στην εκδήλωση αγγειακού επεισοδίου (CDC, 1998). Επομένως, φυσικά θεραπευτικά μέσα, τα οποία κατορθώνουν να επηρεάσουν ευμενώς περισσότερους του ενός από τους παραπάνω μηχανισμούς ή/ και παράγοντες ή αποδεικνύονται αποκτούν προτεραιότητα κατά την αναζήτηση συμπληρωματικών μέσων αντιμετώπισης της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας.

Allium sativum

Πρόσφατες in vitro μελέτες κατέδειξαν ότι το σκόρδο (*Allium sativum*, οικ. Liliaceae) έχει την ικανότητα να αδρανοποιεί τα τελικά προϊόντα της προχωρημένης (όψιμης) γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products, AGEs), διακόπτοντας έτσι μία από τις κύριες βιοχημικές οδούς, που ευθύνονται για την εμφάνιση των χρόνιων επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη (Ahmad and Ahmed, 2006). Επιπλέον, επιμέρους θειούχα οργανικά συστατικά της δρόγης (διαλλυλοσουλφιδίο, S-αιθυλοκουστεΐνη, S-αλλυλοκουστεΐνη και N-ακετυλοκουστεΐνη) ασκούν προστατευτική δράση επί της LDL χοληστερίνης, προλαμβάνοντας την οξείδωση και τη γλυκοζυλίωσή της (Ou et al, 2003). Τέλος, ο ευεργετικός ρόλος του σκόρδου στην πρόληψη της διαβητικής αθηροσκλήρυνσης (ESCOP, 2003) συμπληρώνεται από την πιθανή ικανότητά του να συμβάλλει στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και των κυκλοφορούντων επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων αλλά και να δρα κατασταλτικά επί της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (Ashraf et al, 2005; Banerjee and Maulik, 2002; ESCOP, 2003; Werbach and Murray, 1994; Yeh et al, 2003).



Σημειώνεται ότι κατά τη χορήγηση της δρόγης σε διαβητικούς ασθενείς, θα πρέπει να συνυπολογίζεται η πιθανότητα πρόκλησης υπογλυκαιμίας, καθώς υπάρχουν μη οριστικά δεδομένα, που υποστηρίζουν την ικανότητα του σκόρδου να ελαττώνει τη γλυκόζη ορού (Werbach and Murray, 1994).

Gingko biloba

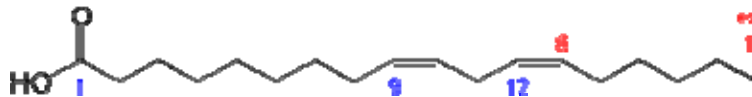
Πέρα από τη χρησιμότητά τους στην αντιμετώπιση της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας, που συζητήθηκε προηγουμένως, τα φύλλα του *Gingko* ενδείκνυνται σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Επιστημονικό Συνεταιρισμό για τη Φυτοθεραπεία (European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP)- για τη συμπτωματική θεραπεία της διαλείπουσας χωλότητας (ESCOP, 2003), μίας μορφής μακροαγγειοπάθειας, η οποία προσβάλλει συχνά και τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (wikipedia.org (a)). Ειδικότερα και σύμφωνα με τις σχετικές κλινικές μελέτες (Bauer, 1984; Blume et al, 1996; Blume et al, 1998; Peters et al, 1998; Saudreau et al, 1989), η ημερήσια από του στόματος λήψη 120-

160mg τυποποιημένου εκχυλίσματος συμβάλλει στη αύξηση της μέγιστης πεζή διανυόμενης διαδρομής καθώς και της μέγιστης ανώδυνης πεζή διανυόμενης διαδρομής.

Λυκοπένιο

Πρόσφατες κλινικές μελέτες (Neyestani et al, 2007a; Neyestani et al, 2007b), που εξέτασαν την επίδραση της από του στόματος χορήγησης λυκοπενίου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, κατέδειξαν ότι το συστατικό μπορεί να επιφέρει σημαντική αύξηση στη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού, να προλαμβάνει την οξειδωση των λιπιδίων, να καταστέλλει την πρόσληψη της οξειδωμένης LDL από τα μακροφάγα και να εμποδίζει τη μετέπειτα μετάπτωση τους σε αφρώδη κύτταρα, καθώς και να αποκλείει προ- αθηρωματικές διεργασίες, που σχετίζονται με τη χυμική ανοσολογική αναταπόκριση.

Λινολεϊκό οξύ



Όπως προκύπτει από την πειραματική χορήγηση λινολεϊκού οξέος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, το ω-6 αυτό λιπαρό οξύ συνδέεται με βελτίωση του λιποπρωτεϊνικού προφίλ των ασθενών (μείωση της LDL χοληστερόλης, Heine et al, 1989) καθώς και με μειωμένη πιθανότητα να εμφανίσουν μακροπρόθεσμα (βάθος 5ετίας) καρδιακή ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου (Cameron et al, 1991).

ω-3 λιπαρά οξέα

Η κατανάλωση από διαβητικούς ασθενείς, σε καθημερινή βάση, ιχθυελαίου (γάδου ή σαρδέλας) ή κεκαθαρμένων ω-3 λιπαρών οξέων (σε δόση 2-3g ημερησίως) έχει συνδεθεί με βελτίωση διαφόρων αθηρωματικών παραγόντων (Friday et al, 1987; Jensen et al, 1989) και κυρίως με τη μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων και ομοκυστεΐνης (Pooya et al, 2009; Sirtori et al, 1997), παρότι η επίδρασή τους στο συνολικό λιποπρωτεϊνικό προφίλ των ασθενών παραμένει αμφιλεγόμενη (Friday et al, 1987; Hartweg et al, 2009; Jensen et al, 1989; Shidfar et al, 2008; Sirtori et al, 1998). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση της παραμορφωτικής ικανότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Kamada et al, 1986), λόγω αύξησης της ρευστότητας της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, γεγονός που θα μπορούσε να βελτιώσει συμπτώματα μακροαγγειοπάθειας, όπως η διαλείπουσα χωλότητα (Werbach, 1993).

Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων έχει κατηγορηθεί για τη διαταραχή της γλυκαιμικής ρύθμισης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II (Friday et al, 1987; Glauber et al, 1988; Hendra et al, 1990), ενώ υπάρχει η άποψη ότι η αυξημένη πρόσληψη των υπό συζήτηση συστατικών θα πρέπει να συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης βιταμίνης E προς αποφυγή της επιτάχυνσης της υπεροξειδωσης των μεμβρανικών λιπαρών οξέων και της συνακόλουθης κυτταρικής βλάβης (Laganier and Fernandes, 1987). Ωστόσο, αμφότεροι οι παραπάνω ισχυρισμοί δεν επιβεβαιώνονται από πρόσφατες κλινικές μελέτες (Hartweg et al, 2009; Pooya et al, 2009; Shidfar et al, 2008; Sirtori et al, 1997; Sirtori et al, 1998).

Βιταμίνη E

Οι ευεργετικές επιδράσεις της βιταμίνης E αλλά στο αγγειακό ενδοθήλιο και κατά επέκταση στην αιματική κυκλοφορία, όπως αυτές έχουν ήδη περιγραφεί σε προηγούμενες ενότητες, συνεπάγονται οφέλη από τη λήψη της βιταμίνης και σε μακροαγγειακό επίπεδο, με τελικό αποτέλεσμα τη συμβολή στην πρόληψη της πρόωρης αθηροσκλήρυνσης (Werbach, 1993).

Μαγνήσιο

Εφόσον διαπιστωθεί ανεπάρκεια του μετάλλου στον οργανισμό των διαβητικών ασθενών, η αναπλήρωσή του στο πλάσμα και στους ιστούς ασκεί προστατευτική δράση και έναντι της καρδιαγγειακής νόσου (Werbach, 1993).

Αντί επιλόγου

Με την ολοκλήρωση της σύντομης αυτής παρουσίασης των φυσικών μέσων, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη διαχείριση των χρόνιων επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη, είναι σκόπιμο να σημειωθεί καταρχήν ότι η παραπάνω ανασκόπηση δεν είναι σε καμία περίπτωση εξαντλητική ή οριστική και ως εκ τούτου οποιαδήποτε πρόταση για το μελλοντικό εμπλουτισμό της είναι περισσότερο από ευπρόσδεκτη. Επιπλέον, ο αναγνώστης παρακαλείται να ανατρέξει στις αναφερόμενες βιβλιογραφικές και αρθρογραφικές πηγές αλλά και σε δικά του μέσα, προκειμένου να αποκτήσει μία πληρέστερη εικόνα για τις πιθανές αντενδείξεις, αλληλεπιδράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες των επιμέρους δρογών ή φυτικών συστατικών, καθώς η αναλυτική ανάπτυξή τους θα απόκλινε από τους σκοπούς του παρόντος πονήματος.

ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJM, ALCAR Foot Ulcer Study Group (1997) "Effect of treatment with acetyl-L-carnitine on diabetic foot ulceration in patients with peripheral neuropathy: a 1 year prospective multi-centre study." *Diabetologia* 40(Suppl. 1):A556
- Adiomoelja A, Adaikan PG (1997) "Protodioscin from herbal plant Tribulus terrestris L improves male sexual functions, probably via DHEA" *International Journal of Impotence Research* 9(suppl 1):?
- Ahmad MS, Ahmed N (2006) "Antiglycation properties of aged garlic extract: Possible role in prevention of diabetes complications" *Journal of Nutrition* 136:7965-7995
- Amal E et al (2009) "Lutein prevents cataract development and progression in diabetic rats" *Graefes Archives of Clinical and Experimental Ophthalmology* 247(1):115-120
- Ametov A, Barinov A, O' Brian P, Dyck PJ, Herman B, Litchy MA, Low PA, Kozlova N, Nehrdich D, Novosadova M, Belianovir M, Samigullin R, Schuette K, Stokrov I, Tritschler HI, Wessel K, Yakhno N, Ziegler D (2003) "The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial" *Diabetes care* 26:770-776
- Amridonneau I, Braquet P, Garay RP (1981) "Bioflavonoids protect human erythrocytes against the K⁺-loss induced free radicals" In: Farkas L, Gabor M, Kallay F, Wagner H, editors. "Flavonoids and bioflavonoids" (1982) Elsevier, Amsterdam
- Archimowicz-Cyrylowska B, Adamek B, Drozdik M, Samochowiec L, Wojcicki J (1996) "Clinical effect of buckwheat herb, Ruscus extract and troxerutin on retinopathy and lipids in diabetic patients" *Phytotherapy Research* 10(8):659-662
- Arendrup K et al (1989) "High-dose dietary myo-inositol supplementation does not alter the ischaemia phenomenon in human diabetics" *Acta Neurol Scand* 80(2):99-102
- Ashraf R, Aamir K, Shaikh AR, Ahmed T (2005) "Effects of garlic on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus." *J Ayub Med Coll Abbottabad* 17(3):60-64
- Ayres S Jr, Mihan R (1975) "Vitamin E and dermatology" *Cutis* 16:1017-1021
- Banerjee SK, Maulik SK (2002) "Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review" *Nutrition Journal* 1:4-17
- Bauer U (1984) "6-month double-blind randomized clinical trial of Ginkgo biloba extract versus placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency" *Arzneimittelforschung* 34:716-720
- Bauroth K, Charles CH, Mankodi SM, Simmons BS, Zhao Q, Kumar LD (2003) "The efficacy of an essential oil antiseptic mouthrinse vs. dental floss in controlling interproximal gingivitis A comparative study" *Journal of the American Dental Association* 134(3):359-365
- Bedi T et al (1973) "A study of serum vitamin B₁₂ in various peripheral neuropathies." *Journal of Association of Physicians of India* 21(6):473-479
- Betini V, Mayellaro F, Patron E, Ton P, Terribile Wiel Marin V (1984) "Inhibition by Vaccinium myrtillus anthocyanosides of barium-induced contractions in segments of internal thoracic vein" *Fitoterapia* 55:323-327
- Betini V, Mayellaro F, Pilla I, Ton P, Terribile Wiel Marin V (1985) "Mechanical responses of isolated coronary arteries to barium in the presence of Vaccinium myrtillus anthocyanosides" *Fitoterapia* 56:3-10
- Betini V, Mayellaro F, Ton P, Zanella P (1984) "Effects of Vaccinium myrtillus anthocyanosides on vascular smooth muscle" *Fitoterapia* 55:265-272
- Betini V, Mayellaro F, Ton P, Zogno M (1984) "Interactions between Vaccinium myrtillus anthocyanosides and serotonin on splenic artery smooth muscle" *Fitoterapia* 55:201-208
- Bhatt HR et al (1983) "Can faulty vitamin B₁₂ (cobalamin) metabolism produce diabetic neuropathy?" *Lancet* 2:572
- Block MT (1953) "Vitamin E in the treatment of diseases of the skin" *Clinical Medicine* 60:31
- Blume J, Kieser M, Holscher U (1996) "Placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Spezialextrakt Egb 761 bei austrainierten Patienten mit Claudicatio intermittens" *VASA* 25:265-274
- Blume J, Kieser M, Holscher U (1998) "Ginkgo-Spezialextrakt Egb 761 bei pAVK. Placebokontrollierte Doppelblindstudie bei Patienten mit pAVK im Stadium IIB nach Fontaine" *Fortschr Med* 116:36-37
- Boniface R, Miskulin M, Robert L, Robert AM (1981) "Pharmacological properties of Myrtillus anthocyanosides: correlation with results of treatment of diabetic microangiopathy" In: Farkas L, Gabor M, Kallay F, Wagner H, editors. "Flavonoids and bioflavonoids" (1982) Elsevier, Amsterdam
- Bossé JP et al (1979) "Clinical study of a new antikeloid agent" *Annals of Plastic Surgery* 3(1):13-21
- Braun L, Cohen Marc (2007) "Herbs and Natural supplements An Evidence Based Guide" 2nd edition, Churchill Livingstone (Elsevier), London
- Brenner RR (1982) "Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids" *Progress in Lipid Research* 20:41- 8
- Cameron NE, Cotter MA, Robertson S (1991) "Essential fatty acid diet supplementation. Effects on peripheral nerve and skeletal muscle function and capillarization in streptozocin-induced diabetic rats." *Diabetes* 40:532-9.
- Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S (2001) "Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy" *Diabetologia* 44(11):1973-1988
- Chad DA, Aronin N, Lundstrom R, et al (1990) "Does capsaicin relieve the pain of diabetic neuropathy?" *Pain* 42:387- 8
- Chakrabarty T and Deshmukh S (1999) "WHO monographs on selected medicinal plants" World Health Organisation, Geneva
- Chung HK, Choi SM, Ahn BO, Kwak HH, Kim JH, Kim WB (2005) "Efficacy of troxerutin on streptozotocin-induced rat model in the early stage of diabetic retinopathy." *Arzneimittelforschung* 55(10):573-580.
- Chung HS, Harris A, Kristinsson JK, Ciulla TA, Kageman C, Ritch R (1999) "Ginkgo biloba extract increases ocular blood flow velocity" *J Ocul Pharmacol Ther* 15:233-240
- Cleary JP (1990) "Vitamin B₃ in the treatment of diabetes mellitus: Case reports and review of the literature." *Journal of Nutrition Medicine* 1:217-225
- Clements RS Jr et al (1979) "Dietary myo-inositol intake and peripheral nerve function in diabetic neuropathy" *Metabolism* 28:477

- Clemetson AB (1976) "Ascorbic acid and diabetes mellitus" *Medical Hypotheses* 2:193-194
- Clemetson AB, Anderson L (1966) "Plant polyphenols as antioxidants for ascorbic acid" *Annals of New York Academy of Science* 136:339
- Cogan DG et al (1983) "Aldose reductase and complications of diabetes" *Ann Intern Med* 101:82-91
- Coggeshall JC et al (1985) "Biotin status and plasma glucose in diabetics" *Annals of New York Academy of Science* 447:389-392
- Cohen KL, Gorecki GA, Silverstein SB, Ebersole JS, Solomon LR (1984) "Effect of pyridoxine (vitamin B6) on diabetic patients with peripheral neuropathy." *Journal of the American Podiatry Association* 74:394-7
- Collete C et al (1988) "Platelet function in type I diabetes: effects of supplementation with large doses of vitamin E" *American Journal of Clinical Nutrition* 47:256-261
- Comeli F, Bettoni I, Colleoni M, Giagnoni G, Costa B (2009) "Beneficial effects of Cannabis sativa extract treatment on diabetes-induced neuropathy and oxidative stress" *Phytotherapy Research* (published on-line ahead of print)
- Cox BD, Butterfield WJ (1975) "Vitamin C supplements and diabetic cutaneous capillary fragility" *British Medical Journal* 3:205
- Davidson S (1954) "The use of vitamin B₁₂ in the treatment of diabetic neuropathy" *J Fla Med Assoc* 15:717-720
- DCCT Research group (1993) "The effect of intensive diabetes treatment in the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus; the diabetes control and complications trial" *New England Journal of Medicine* 329:977-986
- Delaunay MM (1977) [Management of perforating ulcer of the sole of the foot.] *Bordeaux Medicine* 10(21):1453-1454
- Detre Z, Jellinek H, Miskulin M, Robert AM (1986) "Studies on vascular permeability in hypertension: action of anthocyanosides" *Clinical Physiology and Biochemistry* 4:143-149
- Ditzel J (1976) "Oxygen transport impairment in diabetes" *Diabetes* 25:832-838
- Ditzel J (1979) "Changes in red cell oxygen release capacity in diabetes mellitus" *Fed Proc* 38(11):2484-2488
- Doly M et al (1986) [Effect of Ginkgo biloba extract on the electrophysiology of the isolated retina from a diabetic rat] *Presse Medicale* 15(31):1480-1483
- Duke JA (2000) "The green pharmacy herbal handbook" Rodale/Research, USA
- Durlach J, Collery P (1984) "Magnesium and potassium in diabetes and carbohydrate metabolism. Review of the present status and recent results." *Magnesium* 3(4-6):315-323
- Dyck PJ et al (1988) "Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy" *New England Journal of Medicine* 319(9):542-548
- el Zawahry M, Hegazy MR, Helal M (1973) "Use of aloe in treating leg ulcers and dermatoses" *International Journal of Dermatology* 12:68-73
- Elamin A, Tuvevo T (1990) "Magnesium and insulin-dependent diabetes mellitus" *Diabetes Research in Clinical Practice* 10 :203-209
- Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ (1991) "Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus." *Journal of Periodontology* 62(2):161-163
- ESCOP (2003) "ESCOP Monographs The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products" 2nd edition Thieme, New York
- Finegold D, Latitimer SA, Nolle S, Bernstein M, Greene DA (1983) "Polyol pathway activity and myo-inositol metabolism. A suggested relationship in the pathogenesis of diabetic neuropathy" *Diabetes* 32(11):988-992
- Forst T, Pohlmann T, Kunt T, Goitom K, Schulz G, Löbig M, Engelbach M, Beyer J, Pfützner A (2002) "The influence of local capsaicin treatment on small nerve fibre function and neurovascular control in symptomatic diabetic neuropathy." *Acta Diabetologica* 39(1):1-6
- Fossati P et al (1972) "Etude de l'absorption de la vitamine B₁₂ marquée isolée et associée au facteur intrinsèque chez le diabétique" *Diabete* 20(1) :23-31
- Freyler H (1977) [Modern trends in the treatment of diabetic retinopathy.] *Wien Klin Wochenschr* 89(4):101-106
- Friday KE et al (1987) "Omega-3 fatty acid supplementation has discordant effects on plasma glucose and lipoproteins in type II diabetes." *Diabetes* 36(suppl 1):12A
- Galli C, Socin A (1984) "Biological actions and possible uses of vitamin E." *Acta Vitaminol Enzymol* 4:245-252
- Garg A, Grundy SM (1990) "Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus" *Journal of the American Medical Association* 264(6):723-726
- Ginter EM, Chorvathona V (1983) "Vitamin C and diabetes mellitus" *Nutr Health* 2:3-11
- Gisinger C et al (1990) "Vitamin E and platelet eicosanoids in diabetes mellitus" *Prostaglandins Leukotriens and Essential Fatty Acids* 40:169-176
- Gisinger et al (1988) "Effect of vitamin E supplementation on platelet thromboxane A₂ production in type I diabetic patients." *Diabetes* 37:1260-1264
- Glauber H et al (1988) "Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus" *Annals of Internal Medicine* 108(5):663-668
- Goldstein II, Young JM, Fischer J, Bangarter K, Segerson T, Taylor T (2003) "Vardenafil, a New Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor, in the Treatment of Erectile Dysfunction in Men With Diabetes ." *Diabetes Care* 26(3):777-783
- Greene DA et al (1987) "Correction of myo-inositol depletion in diabetic human sural nerve by treatment with an aldose reductase inhibitor" *Diabetes* 36(suppl 1):86A
- Greene DA et al (1988) "Are disturbances of sorbitol, phosphoinositide, and Na⁺-K⁺-ATPase regulation involved in pathogenesis of diabetic neuropathy?" *Diabetes* 37(6):688-693
- Gregersen G et al (1983) "Oral supplementation of myo-inositol: effects on peripheral nerve function in human diabetics and on the concentration in plasma, erythrocytes, urine and peripheral tissue in human diabetics and normals" *Acta Neurol Scand* 67:164-172
- Grindlay D, Reynolds T (1986) "The aloe vera leaf phenomena: A review of the properties and modern use of the leaf parenchyma gel." *Journal of Ethnopharmacology* 16:117-151
- Grover JK, Rathi SS, Vats V (2002) "Amelioration of experimental diabetic neuropathy and gastropathy in rats

- following oral administration of plant (*Eugenia jambolana*, *Mucuna pruriens* and *Tinospora cordifolia*) extracts." *Indian Journal of Experimental Biology* 40(3):273-276
- Grover JK, Vats V, Rathii SS, Dawar R (2001) "Traditional Indian anti-diabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozocin induced diabetic mice." *Journal of Ethnopharmacology* 76(3):233-238
 - Hadida et al (1970) [Association of Madecassol (asiaticoside), neomycin and hydrocortisone in the treatment of leg ulcers] *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 77(4):522-525
 - Hahm JR, Kim B, Kim K (2009) "Clinical experience with thioctic acid (thioctic acid) in the treatment of distal symmetric polyneuropathy in Korean diabetic patients." *Journal of Diabetes and its Complications* 18(2):79-85
 - Halat KM, Denneby CE (2003) "Botanicals and dietary supplements in diabetic peripheral neuropathy" **JABFP** 16(1):4757
 - Hartweg J, Farmer AJ, Holman RR, Neil A (2009) "Potential impact of omega-3 treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes." *Current Opinions on Lipidology* 20(1):30-38
 - Haupt E, Ledermann H, Köpcke W (2005) "Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy--a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study)." *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapy* 43(2):71-77
 - Heggors JP, Pelley RP, Robson MC (1993) "Beneficial effects of Aloe in wound healing." *Phytotherapy Research* 7:S48-52
 - Heine RJ et al (1989) "Linoleic-acid-enriched diet: long-term effects on serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetic patients." *American Journal of Clinical Nutrition* 49:448-456
 - Hendra T et al (1990) "Effects of fish oil supplements in NIDDM subjects" *Diabetes Care* 13:821-829
 - Hentiksen JE, Andersen CB, Hother-Nielsen O, Vaag A, Mortensen SA, Beck-Nielsen H (1999) "Impact of ubiquinone (coenzyme Q10) treatment on glycaemic control, insulin requirement and well-being in patients with type 1 diabetes mellitus." *Diabetes Medicine* 16(4):312-318
 - Hollenbeck CB et al (1983) "The composition and nutritional adequacy of subject-selected high carbohydrate, low fat diets in insulin-dependent diabetes mellitus." *American Journal of Clinical Nutrition* 38(1):41-51
 - Horrobin DF (1980) "A new concept of lifestyle-related cardiovascular disease: the importance of interactions between cholesterol, essential fatty acids, prostaglandin E1 and thromboxane A2." *Medical Hypotheses* 6:785-800
 - Horrobin DF (1988) "The roles of essential fatty acids in the development of diabetic neuropathy and other complications of diabetes mellitus." *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 31:181-97.
 - Houtsmuller AJ et al (1980) "Favourable influences of linoleic acid on the progression of diabetic micro and macroangiopathy" *Nutr Metab* 24(suppl1):105-118
 - Huang SY (2004) "Improved haemorrhological properties by Ginkgo biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy" *Clinical nutrition* 23(4):615-621
 - Humber LG (1987) "The medicinal chemistry of aldose reductase inhibitors." *Progress in Medical Chemistry* 24:299-343
 - Huriez CL (1972) [Action of the titrated extract of *Centella asiatica* upon cicatrization of leg ulcers] *Lille Medicine* 17(suppl 3):574-579
 - Ide et al (1987) "Clinical usefulness of intrathecal injection of methylcobalamin in patients with diabetic neuropathy" *Clinical Therapy* 9(2):183-192
 - Incandela L, Cesarone MR, Cacchio M, De Sanctis MT, Santavenere C, D' Auro MG, Bucci M, Belcaro G (2001) "Total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in chronic venous insufficiency and in high-perfusion microangiopathy." *Angiology* 52(suppl 2):S9-13
 - Jacobs AM, Tomczak R (2008) "Evaluation of Bensal HP for the treatment of diabetic foot ulcers." *Advances in Skin and Wound Care* 21(10):461-465
 - Jamal GA et al (1986) "Gamma-linolenic acid in diabetic neuropathy" *Lancet* 1:1098
 - Jamal GA et al (1987) "Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid (GLA) as evening primrose oil (Efamol)" *J Am Coll Nutr* 6:86
 - Jamal GA, Carmichael H (1990) "The effect of gamma-linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial." *Diabetes Medicine* 7:319-23
 - Jaspan J et al (1983) "Treatment of severely painful diabetic neuropathy with an aldose reductase inhibitor: Relief of pain and improved somatic and autonomic nerve function" *Lancet* 2:758-762
 - Jennings PE et al (1987) "Vitamin C metabolites and microangiopathy in diabetes mellitus" *Diabetes Research* 6(3):151-154
 - Jensen T et al (1989) "Partial normalization by dietary cod-liver oil of increased microvascular albumin leakage in patients with insulin-dependent diabetes and albuminuria" *New England Journal of Medicine* 321:1572-1577
 - Jonadet M, Meunier MT, Bastide P (1983) "Anthocyanosides extraits de *Vitis vinifera*, de *Vaccinium myrtillus* et de *Pinus maritimus*. I. Activités inhibitrices vis-à-vis de l'elastase in vitro. II. Activités angioprotectrices comparees in vivo" *Journal Pharm Belg* 38:41-46
 - Jones CL, Gonzalez V (1978) "Pyridoxine deficiency: a new factor in diabetic neuropathy." *Journal of the American Podiatry Association* 68:646-53.
 - Kahkohen MP, Hopia AI, Heinonen M (2001) "Berry phenolics and their antioxidant activity" *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 49(8):4076-4082
 - Kamada T et al (1986) "Dietary sardine oil increases erythrocyte membrane fluidity in diabetic patients" *Diabetes* 35:604-611
 - Kamenov ZA, Christov VG, Yankova TM (2007) "Erectile dysfunction in diabetic men is linked more to microangiopathic complications and neuropathy than to macroangiopathic disturbances" *Journal of men's health* 4(1):64-73
 - Kartnig T (1988) "Clinical applications of *Centella asiatica* (L.) Urb." *Herbs Spices and Medicinal Plants* 3:146-173
 - Keegan A, Walbank H, Cotter MA, Cameron NE (1995) "Chronic vitamin E treatment prevents defective endothelium-dependent relaxation in diabetic rats aorta" *Diabetologia* 38(12):1475-1478
 - Keen H, Payan J, Allawi J, et al (1993) "Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid." *Diabetes*

Care 16:8 –15

- Khan MA et al (1969) "Vitamin B₁₂ deficiency and diabetic neuropathy" *Lancet* 2:768
- Kiesswetter H. (1964) "Erfahrungsbericht über behandlung von wunden mit asiaticosids (Madecassol)" *Wien Med Wschr* 114:124-126
- Kishi T et al (1976) "Bioenergetics in clinical medicine. XI. Studies on coenzyme Q and diabetes mellitus" *Journal of Medicine* 7:307
- Klein AD, Penneys NS (1988) "Aloe vera" *Journal of American Academy of Dermatology* 18:714-719
- Koutsikos D, Agroyannis B, Tzanatos-Exarchou H (1990) "Biotin for diabetic peripheral neuropathy" *Biomedicine and Pharmacotherapy* 44(10):511-514
- Kuhad A, Sharma S, Chopra K (2007) "Lycopene attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain" *European Journal of Pain* 3(Dec)
- Lacombe c et al (1988) "Hemorheological improvement after Daflon 500 mg treatment in diabetes" *Int Angiol* 7(suppl 2):21-24
- Laganiere S, Fernandes G (1987) "High peroxidizability of subcellular membrane induced by high fish oil diet is reversed by vitamin E" *Clinical Research* 35:A565
- Lagrue G et al (1979) "Pathology of the microcirculation in diabetes and alterations of the biosynthesis of intracellular matrix molecules." *Front Matrix Biol S Karger* 7:324-335
- Lagrue G, Olivier-Martin F, Grillot A (1981) [A study of the effects of procyanidol oligomers on capillary resistance in hypertension and in certain nephropathies" *Sem Hop Paris* 57(33-36):1399-1401
- Lanthony P, Cosson JP (1988) "Evolution de la vision des couleurs dans le retinopathie diabetique debutante traitee per extrait de Ginkgo biloba. Etude preliminaire a double insu contre placebo" *J Fr Ophthalmol* 11:671-674
- Lau TW, Chan YW, Lau CP, Lau KM, Lau CB, Fung KP, Leung PC, Ho YY (2009) "Radix Astragali and Radix Rehmanniae, the principal components of two antidiabetic foot ulcer herbal formulae, elicit viability-promoting effects on primary fibroblasts cultured from diabetic foot ulcer tissues." *Phytotherapy Research* 23(6):809-815
- Lau TW, Lam FFY, Lau KM, Chan YW, Lee KM, Sahota DS, Ho YY, Fung KP, Leung PC, Lau CBS (2009) "Pharmacological investigation on the wound healing effects of Radix Rehmanniae in an animal model of diabetic foot ulcer" *Journal of Ethnopharmacology* 123(1):155-162
- Lau TW, Sahota DS, Lau CH, Chan CM, Lam FC, Ho YY, Fung KP, Lau CB, Leung PC (2008) "An in vivo investigation on the wound-healing effect of two medicinal herbs using an animal model with foot ulcer." *European Surgical Research* 41(1):15-23
- Levin ER et al (1981) "The influence of pyridoxine in diabetic peripheral neuropathy" *Diabetes Care* 4:606
- Levin ER, Hanscom TA, Fisher M, et al (1981) "The influence of pyridoxine in diabetic peripheral neuropathy." *Diabetes Care* 4:606 –9
- Li XS, Fu XJ, Lang XJ (2007) [Effect of extract of Ginkgo biloba on soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in patients with early diabetic nephropathy] *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 27(5):412-414
- Liang XC, Hagino N, Guo SS, Tsutsumi T, Kobayashi S (2002) "Therapeutic efficacy of Stephania tetrandra S. Moore for treatment of neovascularization of retinal capillary (retinopathy) in diabetes- in vitro study" *Phytomedicine* 9(5):377-384
- Lietti A, Cristoni A, Picci M (1976) "Studies of Vaccinium myrtillus anthocyanosides. I. Vasoprotective and anti-inflammatory activity" *Arzneimittelforschung* 26(5):B29-32
- Litteru GP, Nakamura R, Ho L, Folkers K, Kuzell W (1971) "Deficiency of coenzyme Q10 in gingival tissue from patients with periodontal disease." *Proceedings of the National Academy of Science of U.S.A.* 68(10):2332-2335
- Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, Litchy WJ, O'Brien PC (1995) "Double-blind, placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy." *Pain* 62:163– 8
- Lowitt S, Malone J, Salem AF, Korhals J, Benford S (1995) "Acetyl-L-carnitine corrects the altered peripheral nerve function of experimental diabetes." *Metabolism* 44:677– 80
- Maquart FX et al (1990) "Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by a triterpene extracted from Centella asiatica" *Connective Tissue Research* 24(2):107-120
- Mariee AD, Abd-Allah GM, El-Yamany MF (2009) "Renal oxidative stress and nitric oxide production in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats: the possible modulatory effects of garlic (Allium sativum L.)." *Biotechnological Applications in Biochemistry* 52(Pt 3):227-232
- Markovits E, Gilhar A (1997) "Capsaicin—an effective topical treatment in pain." *International Journal of Dermatology* 36:401–4.
- Martin-Aragon S, Basabe B, Benedi JM, Villar AM (1998) "Antioxidant action of Vaccinium myrtillus" *Phytotherapy Research* 12:S104-106
- Martin-Aragon S, Basabe B, Benedi JM, Villar AM (1999) "In vitro and in vivo antioxidant properties of Vaccinium myrtillus" *Pharmaceutical Biology* 37:109-113
- Mavelli I, Rossi L, Autuori F, Braquet P, Rotilio G (1984) "Anthocyanosides inhibit cellular reactions of drugs producing oxy radicals." In: Cohen G, Greenwald RA, editors (1982) "Oxy Radical: their scavenger syst., Proc. int. conf. Superoxide- superoxide dismutase" 3rd edition, Elsevier, New York
- Mayall RC (1963) "Oasiaticoside comom cicaytrizante de ulceracoes" *Hospital (Rio)* 64:1065-1074
- Mayall RC et al (1975) "Ulceras tróficas- Arbo cicatricial do extrato titulado da Centella asiatica" *Rev Bras Med* 32:26-29
- Mayhew JA et al (1983) "Free and lipid inositol, sorbitol and sugars in sciatic nerve obtained post-mortum from diabetic and control subjects" *Diabetologia* 24:13-15
- McCann VJ, Davis RE (1978) "Serum pyridoxal concentrations in patients with diabetic neuropathy" *Australia-New Zealand Journal of Medicine* 8:259-261
- McCann VJ, Davis RE (1983) "Pyridoxine and diabetic neuropathy: a double-blind controlled study." *Diabetes Care* 6:102–3.
- McLennan SV, Bonner J, Milne S, Lo L, Charlfon A, Kurup S, Jia J, Yue DK, Twigg SM (2008) "The anti-inflammatory agent Propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes" *Wound Repair and Regeneration* 16(5):706-713

- Mealey BL, Ocampo GL (2007) "Diabetes mellitus and periodontal disease" *Periodontology* 2000 44:127-153
- Merry AC, Kamijo M, Lattimer SA, Ristic H, Sima AA(1994) "Long-term prevention and intervention effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy." *Diabetes* 43(Suppl. 1):108A
- Mertz W (1975) "Effects and metabolism of glucose tolerance factor" *Nutritional Review* 33(5):129-135
- Meunier MT, Duroux E, Bastide P (1989) "Activité anti-radicalaire d'oligomères procyanidoliques et d'anthocyanosides vis-à-vis de l'anion superoxyde et vis-à-vis de la lipoperoxidation" *Plantés Médicinales et Phytoterapie* 23(267-274)
- Mian E, Curri SB, Lietti A, Bombardelli E (1977) "Anthocyanosides and the walls of the microvessels: further aspects of the mechanism of action of their protective effect in syndromes due to abnormal capillary fragility" *Minerva Medicine* 68(52):3565-3581
- Mirsky S (1981) "Diabetes: Controlling It the Easy Way" Random House, New York
- Moghaddam MS, Kumar PA, Reddy GB, Ghole VS (2005) "Effect of Diabecon on sugar-induced lens opacity in organ culture: mechanism of action" *Journal of Ethnopharmacology* 97(2):397-403
- Morazzoni P, Magistretti MJ (1990) "Activity of Myrtocyanine, an anthocyanoside complex from *Vaccinium myrtillus* (VMA) on platelet aggregation and adhesiveness" *Fitoterapia* 61:13-21
- Morazzoni P, Maladrino S (1988) "Anthocyanins and their aglycons as scavengers of free radicals and anti-lipoperoxidant agents." *Pharmacological Research Community* 20(suppl 2):254
- Muriach M et al (2008) "Lutein prevents the effect of high glucose levels on immune system cells in vivo and in vitro" *Journal of Physiology and Biochemistry* 64(2):149-157
- Nathan DM (1993) "Long term complications of diabetes mellitus" *New England Journal of Medicine* 328:1676-1685
- Neyestani TR, Shanat-Zadeh N, Gharavi A, Kalayi A, Khataji N (2007) "The opposite associations of lycopene and body fat mass with humoral immunity in type 2 diabetes mellitus: a possible role in atherogenesis" *Iranian Journal of Allergy Asthma and Immunology* 6(2):79-87
- Neyestani TR, Shariatzadeh N, Gharavi A, Kalayi A, Khalaji N (2007) "Physiological dose of lycopene suppressed oxidative stress and enhanced serum levels of immunoglobulin M in patients with Type 2 diabetes mellitus: a possible role in the prevention of long-term complications." *Journal of Endocrinology Investigation* 30(10):833-838
- Orsucci PL, Rossi M, Sabbatini G, Menci S, Berni M (1983) "Trattamento della retinopatia diabetica con antocianosidi. Indagine preliminare" *Clin Ocul* 4 :377-381
- Ou CC, Tsao SM, Lin MC, Yin MC (2003) "Protective action on human LDL against oxidation and glycation by four organosulfur compounds derived from garlic" *Lipids* 38:219-224
- Packer L, Witt EH, Tritschler HJ (1995) "Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant." *Free Radicals Biology and Medicine* 19:227-50
- Paolisso G et al (1989) "Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects" *Diabetes Care* 12:265-269
- Perossini M, Guidi S, Chiellini S, Siravo D (1987) "Studio clinico sull'impiego degli antocianosidi del mirtillo (Tegens) nel trattamento delle microangiopatie retiniche di tipo diabetico ed ipertensivo" *Ann Ottal Clin Ocul* 113 :1173-1190
- Peters H, Kieser M, Hölscher U (1998) "Demonstration of the efficacy of Ginkgo biloba special extract Egb 761 on intermittent claudication- A placebo- controlled double-blind multicenter trial" *VASA* 27:106-110
- Pooya S, Jalali MD, Jazayeri AD, Saedisomeolia A, Eshraghian MR, Toorang F (2009) "The efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on plasma homocysteine and malondialdehyde levels of type 2 diabetic patients." *Nutritional Metabolic and Cardiovascular Disease* (εκτύπωση αναμένεται)
- Pop-Busui R, Sima A, Stevens M (2006) "Diabetic neuropathy and oxidative stress" *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews* 22(4):257-273
- Pourrat H, bastide P, Dorier P, Pourrat A, Tronche P (1967) "Preparation et activite therapeutique de quelques glycosides d'anthocyanes" *Chimie Therapeutique* 2:33-38
- Purewal TS, Evans PMS, Havard F, O'Hare JP (1997) "Lack of effect of evening primrose oil on autonomic function tests after 12 months of treatment." *Diabetologia* 40(Suppl 1):A556
- Quatraro A, Roca P, Donzella C, Acampora R, Marfella R, Giugliano D (1995) "Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy." *Diabetologia* 38:123
- Rao RH et al (1980) "Failure of pyridoxine to improve glucose tolerance in diabetics" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 50(1):198-200
- Rathi SS, Grover JK, Vikrant V, Biswas NR (2002) "Prevention of experimental diabetic cataract by Indian Ayurvedic plant extracts" *Phytotherapy Research* 16(8):774-777
- Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al (1999) "Treatment of diabetic polyneuropathy with antioxidant thioctic acid (α-lipoic acid): a two-year multi-center randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy." *Free Radicals Research* 31:171-9.
- Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD (1999) "Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes A Randomized controlled trial" *Journal of the American Medical Association* 281:421-426
- Repossi P, Malagola R, De Cadilhac C (1987) "Influenza degli antocianosidi sulle malattie vasali da alterata permeabilità" *Ann Ottal Clin Ocul* 113 :357-361
- Riad A, Westermann D, Van Linthout S, Mohr Z, Uyulamaz S, Becher PM, Rütten H, Wohlfart P, Peters H, Schultheiss HP, Tshöpe C (2008) "Enhancement of endothelial nitric oxide synthase production reverses vascular dysfunction and inflammation in the hindlimbs of a rat model of diabetes" *Diabetologia* 51(12):2325-2332
- Robbins WR (2000) "Clinical applications of capsaicinoids." *Clinical Journal of Pain* 16(2 Suppl):S86 -9
- Robert AM, Godeau G, Moati F, Miskulin M (1977) "Action of anthocyanosides of *Vaccinium myrtillus* on the permeability of the blood brain barrier." *Journal of Medicine* 8:321-332
- Robert AM, Miskulin M, Godeau G, Tixier JM (1979) "Action of anthocyanosides on the permeability of the blood-brain barrier" In: Robert L (editor) (1979) "Frontiers of Matrix Biology" Volume 7, Karger, Basel
- Roy S et al (2002) "Anti-angiogenic property of edible berries" *Free Radicals Research* 36(9):1023-1031
- Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT (2003) "Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes." *Journal of Urology* 170(2 Pt 1):679-680

- Salway JG et al (1978) "Effect of myo-inositol on peripheral-nerve function in diabetes" *Lancet* 2:1282-1284
- Sancetta SM et al (1951) "The use of vitamin B₁₂ in the management of the neurological manifestations of diabetes mellitus, with notes on the administration of massive doses" *Ann Intern Med* 35:1028-1048
- Saudreau F, Serise JM, Pillet J, Maiza D, Mercier V, Kretz JG, Thibert A (1989) "Efficacitede l' extrait de Ginkgo biloba dans le traitement des arteriopathies obliterantes chronique des membres inferieurs au stade III de la classification de Fontaine" *J Malad Vasc* 14:177-82
- Scharrer A, Ober M (1981) [Anthocyanosides in the treatment of retinopathies] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 178:386-389
- Scharrer A, Ober M (1981) "Anthocyanosides in the treatment of retinopathies" (author's transl.) *Klin Monatsbl Angenlheim kd* 178(5):386-389
- Scheffler NM, Sheitel PL, Lipton MN (1991) "Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%." *Journal of the American Podiatric Medical Association* 81(6):288-93
- Seddon et al (1994) "Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group" *Journal of the American Medical Association* 272(18):1413-1420
- Seranillos Edez MG, Zaragora F, Alvarez P (1983) "Efectos sobre la agregacion plaquetaria "in vitro" de los antocianosidos del Vaccinium myrtillus L" *An Real Acad Farm* 49:79-90
- Shelton RW (1991) "Aloe vera, its chemical and therapeutic properties" *International Journal of Dermatology* 30:679-683
- Shidfar F, Keshavarz A, Hosseyni S, Ameri A, Yarahmadi S (2008) "Effects of omega-3 fatty acid supplements on serum lipids, apolipoproteins and malondialdehyde in type 2 diabetes patients." *East Mediterranean Health Journal* 14(2):305-313
- Sindrup SH, Madsen C, Bach FW, Gram LF, Jensen TS (2001) "St. John's wort has no effect on pain in polyneuropathy." *Pain* 91:361-5
- Singh U, Jialal I. (2008) "Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes" *Nutritional Review* 66(11):646-657
- Sirtori CR, Crepaldi G, Manzato E, Mancini M, Rivellesse A, Paoletti R, Pazzucconi F, Pamparana F, Stragliotto E (1998) "One-year treatment with ethyl esters of n-3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance: reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDL-C without glycemic alterations." *Atherosclerosis* 137(2):419-427
- Sirtori CR, Paoletti R, Mancini M, Crepaldi G, Manzato E, Rivellesse A, Pamparana F, Stragliotto E (1997) "N-3 fatty acids do not lead to an increased diabetic risk in patients with hyperlipidemia and abnormal glucose tolerance. Italian Fish Oil Multicenter Study." *American Journal of Clinical Nutrition* 65(6):1874-1881
- Soyeux A et al (1987) [Endotelon. Diabetic retinopathy and hemorheology (preliminary study)] *Bull Soc Ophthalmol Fr* 87(12):1441-1444
- Spadea L, Balestrazzi E (2001) "Treatment of vascular retinopathies with Pycnogenol[®]" *Phytotherapy Research* 15(3):219-223
- Stevens M, Lattimer SA, Feldman E (1994) "Protective effects of acetyl-L-carnitine on ketogenesis and sciatic nerve function in the streptozotocin diabetic rat." *Diabetes* 43(Suppl 1):17A
- Stracke H, Lindemann A, Federlin K (1996) "A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy." *Experimental and Clinical Endocrinology of Diabetes* 104(4):311-316
- Sun Y, Lai MS, Lu CJ (2005) "Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials." *Acta Neurologica Taiwanica* 14(2):48-54
- Tandan R, Lewis GA, Badger GB, Fries TJ (1992) "Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Effect on sensory function." *Diabetes Care* 15:15- 8
- Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB, Badger GB, Fries TJ (1992) "Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up." *Diabetes Care* 15:8 -14
- Tenni et al (1988) "Effect of a triterpenoid fraction of Centella asiatica on macromolecules of the connective matrix in human skin fibroblast cultures" *Italian Journal of Biochemistry* 37(2):69-77
- Terrase J, Moinade S (1964) "Premiers resultants obtenus avec un nouveau facteur vitaminique P- "les anthocyanosides" extraits du Vaccinium myrtillus" *La Presse Medicale* 72 :397-400
- The Capsaicin Study Group (1991) "Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin—a multicentre, double-blind, vehicle controlled study." *Archives of International Medicine* 151:2225-9
- Tutuncu NB, Bayraktar M, Varli K. (1998) "Reversal of defective nerve conduction with vitamin E supplementation in type 2 diabetes: a preliminary study." *Diabetes Care* 11:1915- 8
- UKPDS (1998) "Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with correctional risk of complications in patients with Type II diabetes (UKPDS 33)" *Lancet* 352:837-853
- Ulbricht CR, Basch EM (2005) "Natural Standard Herb and Supplements Reference" Mosby INC, St. Louis
- Vague PH et al (1987) "Nicotinamide may extend remission phase in insulin-dependent diabetes." *Lancet* 1:619-620
- Vannini L, Samuelli R, Coffano M, Tibaldi L (1986) "Studio del comporiamiento pupillare in seguito a somministrazione di antocianosidi" *Boll Ocul* 65:569-577
- Varma SD (1986) "Inhibition of aldose reductase by flavonoids: Possible attenuation of diabetic complications" *Progress in Clinical Biology Research* 213:343-358
- Vinson JA et al (1984) "In vitro and in vivo reduction of erythrocyte sorbitol by ascorbic acid" *Diabetes* 38:1036-1041
- Vogelsang A (1949) "Vitamin E in the treatment of diabetes mellitus" *Annals of New York Academy of Science* 52:406
- Wahlberg G et al (1985) "Protective effect of nicotinamide against nephropathy in diabetic rats" *Diabetes Research* 2:307
- Watts GF, Playford DA, Croft KD, Ward NC, Mori TA, Burke V (2002) "Coenzyme Q10 improves endothelial dysfunction of the brachial artery in type II diabetes mellitus." *Diabetologia* 45(3):420-426
- Welt K, Weiss J, Martin R, Hermsdorf T, Drews S, Fitzl G (2007) "Ginkgo biloba extract protects rat kidney from diabetic and hypoxic damage." *Phytomedicine* 14(2-3):196-203
- Werbach MR (1993) "Nutritional influences on Illness" 2nd edition Third Line Press, Tarzana, California

- Werbach MR, Murray MT (1994) "Botanical Influences on Illness" Third Line Press, Tarzana, California
- Wigg SJ, Tare M, Forbes J, Cooper ME, Thomas MC, Coleman HA, Parkington HC, O' Brien RC (2004) "Early vitamin E supplementation attenuates diabetes-associated vascular dysfunction and the rise in protein-kinase C-β in mesenteric artery and ameliorates wall stiffness in femoral artery of Wistar rats" *Diabetologia* 47(6):1038-1046
- Wilkinson EG et al (1975) "Bioenergetics in clinical medicine: II. Adjunctive treatment with coenzyme Q10 in periodontal therapy" *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 11:273-288
- Winkler G, Pál B, Nagybéganyi E, Ory I, Porochnavec M, Kempler P (1999) "Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy." *Arzneimittelforschung* 49(3):220-224.
- Yagihashi S et al (1982) "In vivo effect of methylcobalamin on the peripheral nerve structure in streptozocin diabetic rats" *Horm Metab Res* 14(1):10-13
- Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R (1992) "Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 94(2):105-111
- Yeh GY, Kaptchuk TJ, Eisenberg DM, Phillips RS (2003) "Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes" *Diabetes Care* 26(4):1277-1294
- Yokozawa T, Kim HY, Yamabe N (2004) "Amelioration of diabetic nephropathy by dried Rehmanniae Radix (Di Huang) extract." *American Journal of Chinese Medicine* 32(6):829-839
- Zhu HW, Shi ZF, Chen YY (2005) [Effect of extract of ginkgo biloba leaf on early diabetic nephropathy] *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 25(10):889-891
- Ziegler D (2004) "Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a clinical review" *Treat Endocrinology* 3(3):173-189
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R (2006) "Oral treatment with α-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy The SYDNEY 2 trial" *Diabetes Care* 29(11):2365-2370
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al (1995) "Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α-lipoic acid. A three-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN study)." *Diabetologia* 38:1425-33.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al (1999) "Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy." *Diabetes Care* 22:1296-1301.
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA (2004) "Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant [alpha]-lipoic acid: a meta-analysis." *Diabetic Medicine* 21(2):114-121
- Βερυκοκίδου- Βισσαροπούλου Ε. (1997) "Σημειώσεις Φαρμακογνωσίας Ι" Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
- Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (2009) "Τιμοκατάλογος Φαρμάκων" EUROTC AE, Υμητός

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΠΗΓΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

- Abrams TR, Barrette EP, Basch E, Basch S, Conquer J, Costa D, Hammerness P, Hollenstein J, Kroll D, Papaliadis G, Smith M, Szapary P, Tanguay-Colucci S, Ulbricht C, Vora M, Weissner W (2008) "Ginkgo (Ginkgo biloba L.)" Medline plus (U.S. National Library of Medicine and National Institutes of Health) όπως δημοσιεύτηκε στον ιστότοπο <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-ginkgo.html>
- Barrette EP, Basch E, Basch S, Bent S, Boon H, Chao W, Costa D, Dacey C, Ernst E, Hammerness P, Tanguay-Colucci S, Ulbricht C, Vora M, Weissner W, Wolsko P (2008) "Evening primrose oil (Oenothera biennis L.)" Medline plus (U.S. National Library of Medicine and National Institutes of Health) όπως δημοσιεύτηκε στον ιστότοπο <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-primrose.html>
- Basch E, Basch S, Bent S, Boon H, Costa D, Burke D, Falkson C, Giese N, Goble M, Hashmi S, Mukarjee S, Papaliadis G, Seamon E, Tanguay-Colucci S, Ulbricht C, Weissner W, Woods J (2008) "Bilberry (Vaccinium myrtillus)" Medline plus (U.S. National Library of Medicine and National Institutes of Health) όπως δημοσιεύτηκε στον ιστότοπο <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-bilberry.html>
- C.D.C. (Centers for Disease Control) (1998) "The Prevention and Treatment of Complications of Diabetes Mellitus A Guide for Primary Care Practitioners" <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/p0000063/p0000063.asp>
- wikipedia.org (a) http://en.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus
- Φέσκου Κική (2007) "Centella asiatica herba" όπως δημοσιεύεται στον ιστότοπο του Φαρμακευτικού Κόσμου <http://www.farmakeutikoskosmos.gr/html/page.asp?Lang=1&PageID=15&recID=8>