



ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

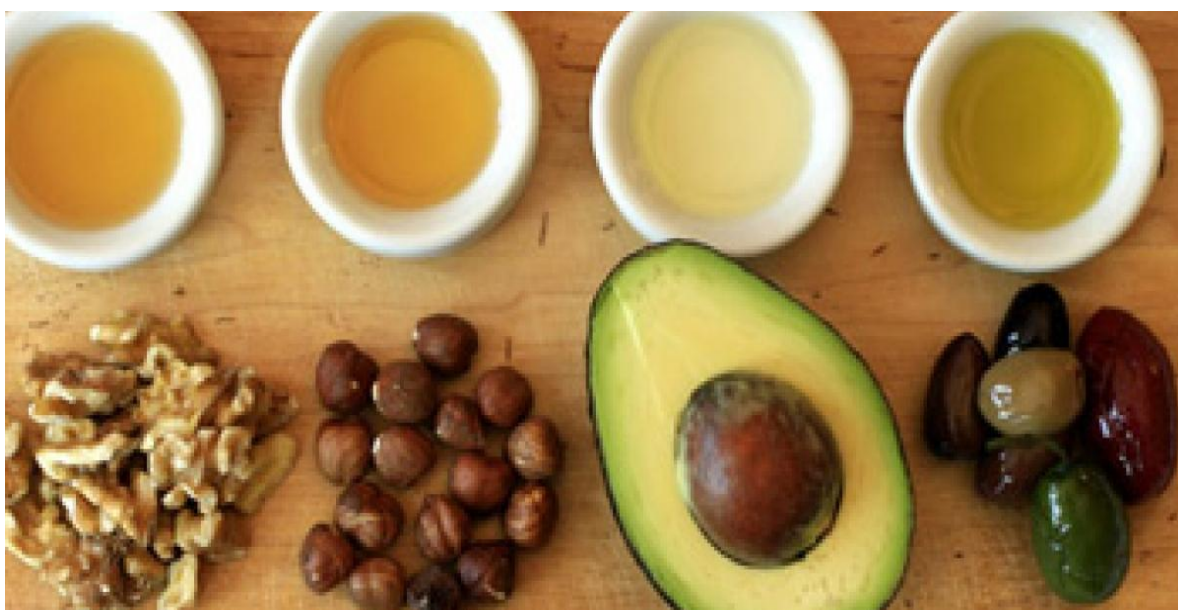
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

Διπλωματική Εργασία

«Η επίδραση του διατροφικού λίπους στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II»

Μαγδαλινή Τζούμα

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2019





**ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Καλιώρα Ανδριάνα, Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής του Ανθρώπου και Τρόφιμα, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Τεντολούρης Νικόλαος, Καθηγητής Παθολογίας, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου και του Ερευνητικού Διαβητολογικού Εργαστηρίου της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ. Ν. Α. «Λαϊκό»

Κόκκινος Αλέξανδρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Μεταβολικά Νοσήματα Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»

*Αφιερωμένο,
στην οικογένεια μου*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους καθηγητές κ. Καλιώρα Ανδριάνα για την θετική ανταπόκριση και πολύτιμη καθοδήγηση της ως επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας καθώς και τον κ. Τεντολούρη Νικόλαο για την άμεση αποδοχή της επιλογής του θέματος με το οποίο επιθυμούσα να ασχοληθώ.

Τίποτα δεν θα είχε ολοκληρωθεί αν δεν είχα δίπλα μου την στήριξη των δικών μου ανθρώπων τους οποίους ευχαριστώ θερμά! Εμφανώς και αφανώς συνετέλεσαν ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας!

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	9
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
1.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2	11
1.1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	11
1.1.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	13
1.1.3 ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ	17
1.1.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	19
1.1.5 ΕΠΠΛΟΚΕΣ	27
1.1.6 ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ	36
1.1.7 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	37
1.1.8 ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	48
1.2 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΛΙΠΟΣ	56
1.2.1 ΣΕ ΕΠΠΕΔΟ ΕΙΔΟΥΣ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ	56
1.2.2 ΣΕ ΕΠΠΕΔΟ ΠΟΣΟΣΤΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ	59
1.2.3 ΣΕ ΕΠΠΕΔΟ ΤΡΟΦΙΜΟΥ	61
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	65
2.1 ΣΚΟΠΟΣ	65
2.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	66
2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	67
2.3.1 1 ^ο ΜΕΡΟΣ: ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ & ΣΔ II	67
2.3.2 2 ^ο ΜΕΡΟΣ: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ & ΣΔ II	93
2.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	128
3 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	130

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της επίδρασης του διατροφικού λίπους στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Για την πληρέστερη προσέγγιση του, το διατροφικό λίπος διαχωρίστηκε **α)** με βάση το είδος των λιπαρών οξέων (μονοακόρεστα, πολυακόρεστα, κορεσμένα και trans) και την επίδραση καθενός από αυτά στον ΣΔ2 **β)** με βάση το ποσοστό της ενέργειας που καλύπτει το λίπος (τόσο το συνολικό όσο και τα επιμέρους λιπαρά οξέα) στο σύνολο της ενεργειακής πρόσληψης, διαμορφώνοντας τα επικρατέστερα διατροφικά πρότυπα (Μεσογειακό μοντέλο διατροφής, δίαιτες χαμηλού λίπους) και κατ' επέκταση την επίδραση αυτών στον ΣΔ2.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε εκτενής αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων **Medline** (μέσω PubMed), **Scopus**, **Embase** και **Cochrane Library** για δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές, ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις τόσο επιδημιολογικών μελετών όσο και κλινικών δοκιμών. Η χρονολογία δημοσίευσης των αναζητούμενων δημοσιεύσεων περιορίστηκε μεταξύ 2000 - 2018. Επιλέχθηκαν δημοσιεύσεις που ήταν γραμμένες στην αγγλική γλώσσα, ενώ αποκλείστηκαν δημοσιεύσεις που ήταν γραμμένες σε οποιαδήποτε άλλη γλώσσα.

Αποτελέσματα: Φαίνεται πως η επίδραση των λιπαρών οξέων στον ΣΔ2 ποικίλει ανάλογα με το είδος του. Όσον αφορά τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και κυρίως τα ω3, φαίνεται στο σύνολο τους να ασκούν ωφέλιμη επίδραση στον σακχαρώδη διαβήτη και τις επιπλοκές αυτού. Ωστόσο, υπάρχει βιβλιογραφία που δεν επιβεβαιώνει την ωφέλιμη δράση μέσω συμπληρωματικής πρόσληψης ιχθυελαίων όσον αφορά την βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και της έκκρισης ινσουλίνης, ενώ μετα-αναλύσεις αναδεικνύουν την ωφέλιμη επίδραση του λιπαρού ψαριού ως τρόφιμο. Μάλιστα, προσλήψεις >10g ιχθυελαίων/ημέρα ασκούν αρνητική επίδραση στην ανοχή γλυκόζης και ινσουλινοαντίσταση των διαβητικών ασθενών. Συμπληρωματική πρόσληψη εικοσαπενταενοϊκού οξέος (EPA) φαίνεται πως βελτιώνει την έκφραση και ενεργότητα του ενζύμου παραοξονάσης 1 (PON1), ενισχύοντας τις ήδη καλά τεκμηριωμένες αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές επιδράσεις του πολυακόρεστου λιπαρού αυτού οξέος στη μείωση του οξειδωτικού στρες και συνεπώς στην αναστροφή χρόνιων επιπλοκών των διαβητικών ασθενών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών μεγάλης κλίμακας, φαίνεται πως η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη ολικού λίπους, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, συσχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, καρδιαγγειακού θανάτου και θανάτου από κάθε αιτία, ενώ η πρόσληψη κορεσμένων συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο. Και ενώ για πολλά χρόνια το κορεσμένο λίπος ανήκε στα λεγόμενα “κακά λιπαρά”, με αρνητικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή υγεία, την

ινσουλινοαντίσταση και το σακχαρώδη διαβήτη, σήμερα η βιβλιογραφία πλέον φαίνεται να το διαχωρίζει και να εξετάζει τις διαφορετικές επιδράσεις μεμονωμένων κορεσμένων λιπαρών οξέων. Ανάλογα με τον αριθμό ατόμων άνθρακα φαίνεται να αλλάζει και η επίδραση του κορεσμένου λιπαρού οξέος στον οργανισμό. Κορεσμένα λιπαρά οξέα με άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα (το σύνολο των: 14:0 μυριστικό, 16:0 παλμιτικό, 18:0 στεατικό), συσχετίζονται θετικά με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ κορεσμένα λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό ατόμων (το σύνολο των 15:0 πενταδεκανοϊκό οξύ και 17:0 επταδεκανοϊκό οξύ ή μαργαρικό οξύ) συσχετίζονται αρνητικά με τον ΣΔ2. Τα μακράς και πολύ μακράς αλύσου (20:0 αραχιδικό οξύ, 22:0 βεγενικό οξύ, 23:0 και 24:0, λιγνοκηρικό οξύ) επίσης συσχετίζονται αρνητικά με τον ΣΔ2. Ωστόσο, οι μετρήσεις τους στο αίμα δεν πρέπει ευθύς να μεταφράζονται ως διατροφικά κορεσμένα λιπαρά οξέα, καθώς σε κάποια από αυτά υπάρχουν και ενδογενείς πηγές προέλευσης. Αντίστοιχα, διαφορετική επίδραση στον ΣΔ φαίνεται να ασκούν τα τρανς λιπαρά οξέα ανάλογα με την πηγή προέλευσης (βιομηχανικά επιβαρυντική, ενώ μηρυκαστικών προστατευτική) χωρίς τα ευρήματα αυτά να είναι καταληκτικά. Όσον αφορά την βιβλιογραφία που εξετάζει την αντικατάσταση θρεπτικών συστατικών μεταξύ τους φαίνεται πως η αντικατάσταση κορεσμένων με πολυακόρεστα, μονοακόρεστα ή υδατάνθρακες ολικής άλεσης συσχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, ολικής θνησιμότητας και άλλων καταληκτικών σημείων, καθώς και η αντικατάσταση επεξεργασμένων υδατανθράκων/σακχάρων με μονοακόρεστα, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ή υδατάνθρακες υψηλής ποιότητας συσχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο. Έντονη κριτική δέχθηκε πρόσφατα η πλήρης απενοχοποίηση του λίπους και ενοχοποίηση των υδατανθράκων στο σύνολο τους, εστιάζοντας σε μεθοδολογικούς περιορισμούς που ενέχουν τέτοιες τοποθετήσεις.

Όσον αφορά τη μελέτη των διατροφικών προτύπων, το σύνολο των προοπτικών μελετών υποστηρίζουν τον προστατικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής έναντι του ΣΔ2, με συνολική μείωση του κινδύνου να κυμαίνεται από 12-83% για τα άτομα υψηλής προσκόλλησης, λαμβάνοντας υπόψιν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Μάλιστα, η κλινική μελέτη PREDIMED έδειξε 52% μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 για την ομάδα της Μεσογειακής διατροφής έναντι της ομάδας μειωμένου λίπους. Η πλειοψηφία των κλινικών δοκιμών που εξετάζουν την επίδραση του Μεσογειακού μοντέλου διατροφής στους διαβητικούς ασθενείς, δείχνουν τον προστατευτικό ρόλο της στον γλυκαιμικό έλεγχο και την ινσουλινοευαισθησία, καθώς και την υπεροχή της έναντι της δίαιτας ελέγχου. Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων δείχνουν πως οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων, χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, υψηλής πρωτεΐνης, δίαιτα DASH και Μεσογειακού τύπου, όλες οδηγούν σε μεγαλύτερη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου συγκρινόμενες με αντίστοιχες δίαιτες ελέγχου. Το

μεγαλύτερο όφελος ωστόσο φαίνεται για τη Μεσογειακή διατροφή, όταν συγκρίνεται με την συνήθη φροντίδα ή με δίαιτα χαμηλού λίπους. Έχουν περιγραφεί αρκετοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η Μεσογειακή διατροφή ασκεί αυτές τις ωφέλιμες επιδράσεις στον ΣΔ2. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται τόσο οι έμμεσες, μέσω της απώλειας βάρους, όσο και οι άμεσες, μέσω της κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε θρεπτικά συστατικά, φυτικές ίνες, αντιοξειδωτικά και υψηλό λόγο μονοακόρεστων/κορεσμένα λιπαρά οξέα. Απόρροια αυτών, είναι η βελτίωση δεικτών φλεγμονής, η αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας καθώς και αύξηση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως επιπέδων αδιπονεκτίνης. Όλα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, έναν από τους δύο κύριους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου. Ο δεύτερος μηχανισμός είναι η δυσλειτουργία του β-κυττάρου, ωστόσο έως σήμερα δεν υπάρχουν επιστημονικά τεκμηριωμένες ενδείξεις που να οδηγούν σε κατευθυντήριες οδηγίες διατροφής για τη βελτίωση της λειτουργίας του.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

“διατροφικό λίπος”, “σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2”, “κορεσμένο λίπος”, “τρανς λιπαρά οξέα”, “πολυακόρεστα λιπαρά οξέα”, “μεσογειακή διατροφή”, “δίαιτα χαμηλού λίπους”

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to examine the effect of dietary fat on type 2 diabetes mellitus. For the fullest approach, dietary fat was divided a) based on the type of fatty acids (monounsaturated, polyunsaturated, saturated and trans) and the effect of each of them on type 2 diabetes mellitus b) based on the percentage of energy that covers fat (both total and partial fatty acids) in the total energy intake, shaping the most prevalent nutritional models (Mediterranean diet, low fat diets) and consequently the effect of these on type 2 diabetes mellitus.

Method: An extensive search was made in the databases **Medline** (via PubMed), **Scopus**, **Embase** and **Cochrane Library** for published clinical trials, reviews and meta-analyzes of both epidemiological studies and clinical trials. The publication date of the searched publications was limited between 2000 and 2018. Publications written in English were selected, while publications written in any other language were excluded.

Results: It seems that the effect of fatty acids on type 2 diabetes mellitus varies according to its type. Regarding, polyunsaturated fatty acids and especially $\omega 3$, they all seem to have beneficial effects on diabetes and its complications. However, there is literature that does not confirm the beneficial effect of supplemental fish oil intake in improving insulin sensitivity and insulin secretion, while meta-analyzes highlight the beneficial effect of fatty fish as a food. In fact, intakes of > 10g of fish oil/daily have a negative effect on glucose tolerance and insulin resistance of diabetic patients. Supplemental eicosapentaenoic acid uptake seems to improve the expression and activity of paroxonase 1 enzyme (PON1), confirming the already well-documented anti-inflammatory and antioxidant effects of this polyunsaturated fatty acid on reducing oxidative stress and thus reversing chronic complications of diabetic patients. According to the results of large-scale studies, the higher dietary intake of total fat, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids are associated with lower risk of cardiovascular disease, cardiovascular death and death from all causes, while the higher intake of saturated fat is associated with higher risk. And while for several years saturated fat was called "bad fat", with negative effects on cardiovascular health, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, nowadays, the literature seems to separate it and examine the different effects of individual saturated fatty acids. Depending on the number of carbon atoms, the effect of saturated fatty acid on the body appears to change. Saturated fatty acids with even number of carbon atoms (all of 14: 0 myristic , 16: 0 palmitic, 18: 0 stearic) are positively associated with type 2 diabetes, while saturated fatty acids with odd chain (all of 15:0 pentadecanoic acid and 17:0 heptadecanoic acid or margaric acid) are negatively correlated with

type 2 diabetes. Long and very long chain (20:0 arachidic acid, 22:0 behenic acid, 23:0 tricosanoic acid and 24:0 lignoceric acid) also negatively correlate with diabetes. However, their measurement in the blood should not be translated as nutritionally saturated fatty acids, as some of them derived from endogenous sources. Correspondingly, a different effect on the disease appears to exert trans fatty acids depending on the source of origin (industrially harmful, while ruminant protective), without these findings being conclusive. Regarding the literature reviewing nutrients replacements, it seems that replacing saturated fat with polyunsaturated, monounsaturated or high quality carbohydrate are associated with a lower risk of coronary heart disease, total mortality and other endpoints, while replacing refined carbohydrates/sugars with monounsaturated, polyunsaturated fatty acids or high-quality carbohydrates are associated with a lower risk. Strong criticism has recently been given to complete fat exculpation and incrimination of carbohydrates as a whole, focusing on methodological limitations involving such misleading conclusions.

Regarding the study of dietary models, all prospective studies support the protective role of Mediterranean diet in diabetes, with overall risk reduction ranging from 12-83% for highly adherent individuals, taking into account possible confounders. In fact, the PREDIMED clinical trial showed a 52% reduced risk of developing Type 2 diabetes mellitus for the Mediterranean diet group versus the reduced fat group. The majority of clinical trials examining the effect of the Mediterranean diet model on diabetic patients show its protective role in glycemic control and insulin sensitivity, as well as its superiority to control diet. Meta-analysis results show that low carbohydrate, low glycemic, high protein, DASH, and Mediterranean-type diets all lead to greater glycemic control improvement compared to corresponding control diets. The greatest benefit, however, is for the Mediterranean diet when compared to usual care or low fat diet. Several mechanisms have been proposed through which the Mediterranean diet has these beneficial effects on the disease. These include both indirect effect, via weight loss, and direct effects, via consumption of nutrients-rich foods, fiber, antioxidants, and a high ratio of monounsaturated / saturated fatty acids. These lead to improved inflammation markers, increased antioxidant capacity, and increased anti-inflammatory cytokines such as adiponectin levels, all of which improve insulin sensitivity, one of the two main mechanisms involved in the development and progression of the disease. The second mechanism is b-cell dysfunction, but to date there is no scientific evidence to guide nutrition guidelines to improve its function.

KEY WORDS

“dietary fat”, “type 2 diabetes mellitus”, “saturated-fatty acids”, “trans fatty acids”, “polyunsaturated fatty acids”, “mediterranean diet”, “low fat diet”

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

1.1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο ΣΔ είναι ένα ετερογενές σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών [1, 3]. Η κύρια έκφραση του είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Οι δύο παθοφυσιολογικές διαταραχές που δρουν ταυτόχρονα και ξεχωριστά τόσο σε επίπεδο περιφερικών ιστών όσο και στο πάγκρεας είναι αφενός η **αντίσταση στην ινσουλίνη, αφετέρου δε η ανεπαρκής έκκριση της ινσουλίνης από το β κύτταρο**. Η αντίσταση στην ινσουλίνη περιλαμβάνει την κατάσταση που η σχετική έλλειψη ινσουλίνης, παρά τα αυξημένα επίπεδα της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς. Και οι δυο αυτές παθοφυσιολογικές διαταραχές (ανεπαρκής έκκριση και αντίσταση στην περιφέρεια) θεωρείται πιθανό ότι είναι απαραίτητες για την εμφάνισή του στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

Ο ΣΔ ταξινομείται σε 4 μεγάλες κατηγορίες: τον τύπο 1 (10% περίπου των περιπτώσεων διαβήτη), τον τύπο 2 (90% περίπου των περιπτώσεων), άλλους ειδικούς τύπους διαβήτη (δευτεροπαθείς αιτίες διαβήτη) και το ΣΔ της κήσης [4, 5]. Η αναλυτική περιγραφή τους παρουσιάζεται στον **πίνακα 1**.

Πίνακας 1: Ταξινόμηση Σακχαρώδους Διαβήτη [5]

<p>1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (παλιότερες ονομασίες: ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός) α. Ιδιοπαθής β. Ανοσολογικός</p>	<p>ε. Φάρμακα ή χημικές επιδράσεις</p> <ul style="list-style-type: none">• Vacor• Πενταμίδη• Νικοτινικό οξύ• Γλυκοκορτικοειδή• Θυροειδικές ορμόνες• Θειαζιδικά διουρητικά• β-αδρενεργικοί αγωνιστές• Διαζοξίδη• Ντιλαντίνη• γ-ιντερφερόνη <p>ζ. Λοιμώξεις</p> <ul style="list-style-type: none">• Συγγενής ερυθρά• Κυτταρομεγαλοϊός <p>η. Ασυνήθεις μορφές ανοσολογικού διαβήτη</p> <ul style="list-style-type: none">• Σύνδρομο stiff man• Αντισώματα έναντι των υποδοχέων ινσουλίνης <p>θ. Λοιπά γενετικά σύνδρομα</p> <ul style="list-style-type: none">• Σύνδρομο Down• Σύνδρομο Klinefelter• Σύνδρομο Turner• Σύνδρομο Wolfram• Αταξία Fridreich• Χορεία Huntington• Σύνδρομο Laurence – Moon-Biedl• Σύνδρομο Brader –Willi• Μυοτονική δυστροφία
<p>2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (παλιότερες ονομασίες: μη ινσουλινοεξαρτώμενος ή των ενηλίκων)</p>	
<p>3. Σακχαρώδης διαβήτης κύησης</p>	
<p>4. Άλλοι ειδικοί τύποι :</p> <p>α. Γενετικές διαταραχές λειτουργίας των β-κυττάρων</p> <ul style="list-style-type: none">• MODY 1• MODY 2• MODY 3• MODY 4• MODY 5• MODY 6• Άλλες μορφές MODY <p>β. Γενετικές διαταραχές δράσης ινσουλίνης</p> <ul style="list-style-type: none">• Τύπου A αντίσταση στην ινσουλίνη• Λεπρεχωνισμός• Σύνδρομο Rabson – Mendenhall• Λιποατροφικός διαβήτης <p>γ. Νοσήματα παγκρέατος</p> <ul style="list-style-type: none">• Παγκρεατίτιδα• Παγκρεατεκτομή• Κυστική ίνωση του παγκρέατος• Αιμοχρωμάτωση• Καρκίνος του παγκρέατος <p>δ. Ενδοκρिनοπάθειες</p> <ul style="list-style-type: none">• Ακρομεγαλία• Σωματοστατίνωμα• Υπερθυρεοειδισμός• Σύνδρομο Cushing• Φαιοχρωμοκύττωμα• Γλουκαγόνομα• Αλδοστερονισμός	

1.1.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τίθεται από την μέτρηση της γλυκόζης νηστείας, τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C) [4, 5]. Τα κριτήρια για τη διάγνωση του διαβήτη παρουσιάζονται συνοπτικά στον **πίνακα 2**.

Πίνακας 2: Κριτήρια για τη διάγνωση του διαβήτη [4] [5]

ΓΛΥΚΟΖΗ ΝΗΣΤΕΙΑΣ > 126mg%. <i>Νηστεία θεωρείται η μη πρόσληψη τροφής για 8 ώρες</i> ή
2 ΩΡΩΝ ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΓΛΥΚΟΖΗ > 200mg% , <i>σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με 75g άνυδρης γλυκόζης</i> ή
HBA1c >6,5 % . <i>Η μέτρηση θα πρέπει να γίνει σε εργαστήριο πιστοποιημένο από NGSP σύμφωνα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε από τη μελέτη DCCT.</i> ή
ΤΥΧΑΙΟ ΔΕΙΓΜΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ >> 200 mg % <i>σε ασθενή με συμπτώματα υπεργλυκαιμίας(πολυουρία, πολυδιψία, ανεξήγητη απώλεια βάρους)</i>
Σε περίπτωση μη ύπαρξης εμφανούς υπεργλυκαιμίας η διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με επανάληψη της δοκιμασίας.

ΓΛΥΚΟΖΗ ΝΗΣΤΕΙΑΣ

Μετράται σε ορό φλεβικού αίματος και θεωρείται ως φυσιολογική, όταν είναι μικρότερη από 100mg% και παθολογική όταν είναι μεγαλύτερη από 126 mg%. Θεωρείται ότι το άτομο παρουσιάζει διαταραχή γλυκόζης νηστείας, όταν τα επίπεδα νηστείας κυμαίνονται μεταξύ 100 και 125mg%.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΦΟΡΤΙΣΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (ΚΑΜΠΥΛΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ - OGTT)

Γίνεται με την χορήγηση 75g άνυδρης γλυκόζης διαλυμένων σε 250ml νερού, που λαμβάνονται από το υπό εξέταση άτομο, μετά από 8 ώρες νηστεία και φυσιολογική διατροφή τις προηγούμενες 2 ημέρες. Λαμβάνεται φλεβικό αίμα, πριν και δύο ώρες μετά τη χορήγηση του διαλύματος της γλυκόζης από το στόμα και μετρώνται στον ορό τα επίπεδα της γλυκόζης. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον **πίνακα 3**.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης [5]

	Φυσιολογική	Σακχαρώδης Διαβήτης	IFG	IGT
Νηστείας	<100mg%	>126mg%	100-126mg%	
2 ώρες μετά από 75g γλυκόζης	<140mg%	> 200mg%		140-200mg%
IFG (Impaired Fasting Glucose): Διαταραχή γλυκόζη νηστείας IGT (Impaired Glucose Tolerance): Διαταραχή ανοχή γλυκόζης				

ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

Μέχρι πρόσφατα ο προσδιορισμός των επιπέδων της HbA1c δεν είχε χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη, διότι δεν θεωρείτο καλά τυποποιημένη σε παγκόσμιο επίπεδο, ώστε να συστήνεται η χρήση της. Από το 2010 η ADA υιοθέτησε την HbA1c ως αξιόπιστη μέθοδο, με την προϋπόθεση ότι διενεργείται με DCCT μέθοδο αναφοράς, πιστοποιημένη από το εθνικό πρόγραμμα τυποποίησης της HbA1c (NGSP). Η πιστοποίηση ισχύει για ένα χρόνο, και η διαδικασία πιστοποίησης ακολουθεί συγκεκριμένο πρωτόκολλο.

Ως διαγνωστική τιμή για το σακχαρώδη διαβήτη καθορίζεται HbA1c >6,5%. Τιμές HbA1c μεταξύ 5,7 – 6,4 % θεωρούνται, ως προδιαβήτη με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε διαβήτη.

Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι εκτός της ανάγκης πιστοποίησης του εργαστηρίου όπου γίνεται η μέτρηση (στην Ελλάδα δεν υπάρχει διαδικασία πιστοποίησης όλων των εργαστηρίων, ώστε τα αποτελέσματα της να είναι συγκρίσιμα με την θεσπισμένη μέθοδο αναφοράς), η μέτρηση της επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες: ηλικία και φυλή, χρόνος επιβίωσης ερυθρών, ύπαρξη αιμοσφαιρινοπαθειών, χημική τροποποίηση της αιμοσφαιρίνης, χρόνια νεφρική νόσο. Πιο συγκεκριμένα:

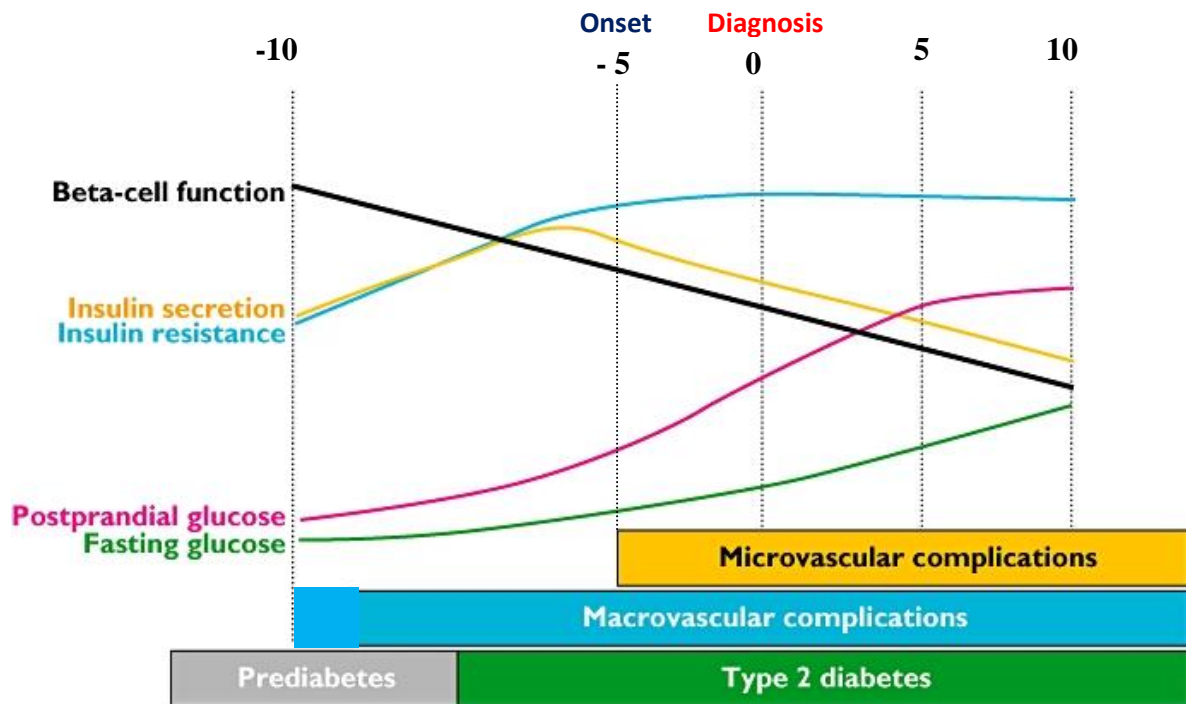
- με την πάροδο της ηλικίας παρατηρούνται αυξήσεις στις τιμές της HbA1c της τάξης 0,1% για κάθε δεκαετία μετά την ηλικία των 30 ετών.
- οι Αφροαμερικάνοι έχουν τιμή HbA1c κατά 0,4% υψηλότερη παρά τις ίδιες προ και μεταγενεματικές τιμές σακχάρου
- κάθε κατάσταση που τροποποιεί το χρόνο επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων επηρεάζει το αποτέλεσμα της HbA1c ανεξάρτητα από τη μέθοδο που χρησιμοποιείται. Σε αυξημένη ερυθροποίηση και μειωμένη επιβίωση ερυθρών (αιμορραγία, αιμολυτική αναιμία, χορήγηση ερυθροποιητίνης, μεταγγίσεις ερυθρών, διόρθωση σιδηροπενικής αναιμίας, υπερσπληνισμός έχουμε ψευδώς μειωμένες τιμές HbA1c.
- Αντίθετα σε μειωμένη ερυθροποίηση (σιδηροπενία, έλλειψη B12) και αυξημένη επιβίωση ερυθρών (σπληνεκτομή) έχουμε ψευδώς αυξημένες τιμές HbA1c.
- Η λήψη φαρμάκων (σαλκυλικά, βιταμίνη B, C, E) συνδυάζεται με ψευδώς υψηλότερα ή ψευδώς χαμηλότερα επίπεδα της HbA1c.

Σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται να χρησιμοποιούνται ως κριτήρια διάγνωσης μόνο αυτά που αφορούν τη **γλυκόζη πλάσματος** [4].

ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG), διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT) ή/και HbA1c μεταξύ 5,7 – 6,4 % θεωρείται ότι παρουσιάζουν προδιαβήτη. Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης διαβήτη τα επόμενα χρόνια. Συγκεκριμένα, στην επόμενη δεκαετία το 1/3 θα παρουσιάσει διαβήτη, το 1/3 μπορεί να έχει φυσιολογικές τιμές και το 1/3 να παραμείνει στην ίδια κατάσταση [5]. Ήδη από τη φάση του προδιαβήτη οι μακρο- αλλά και μικρο- αγγειακές επιπλοκές του διαβήτη φαίνεται να έχουν ξεκινήσει (**διάγραμμα 1**)[6].

Διάγραμμα 1: Φυσική ιστορία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [6].



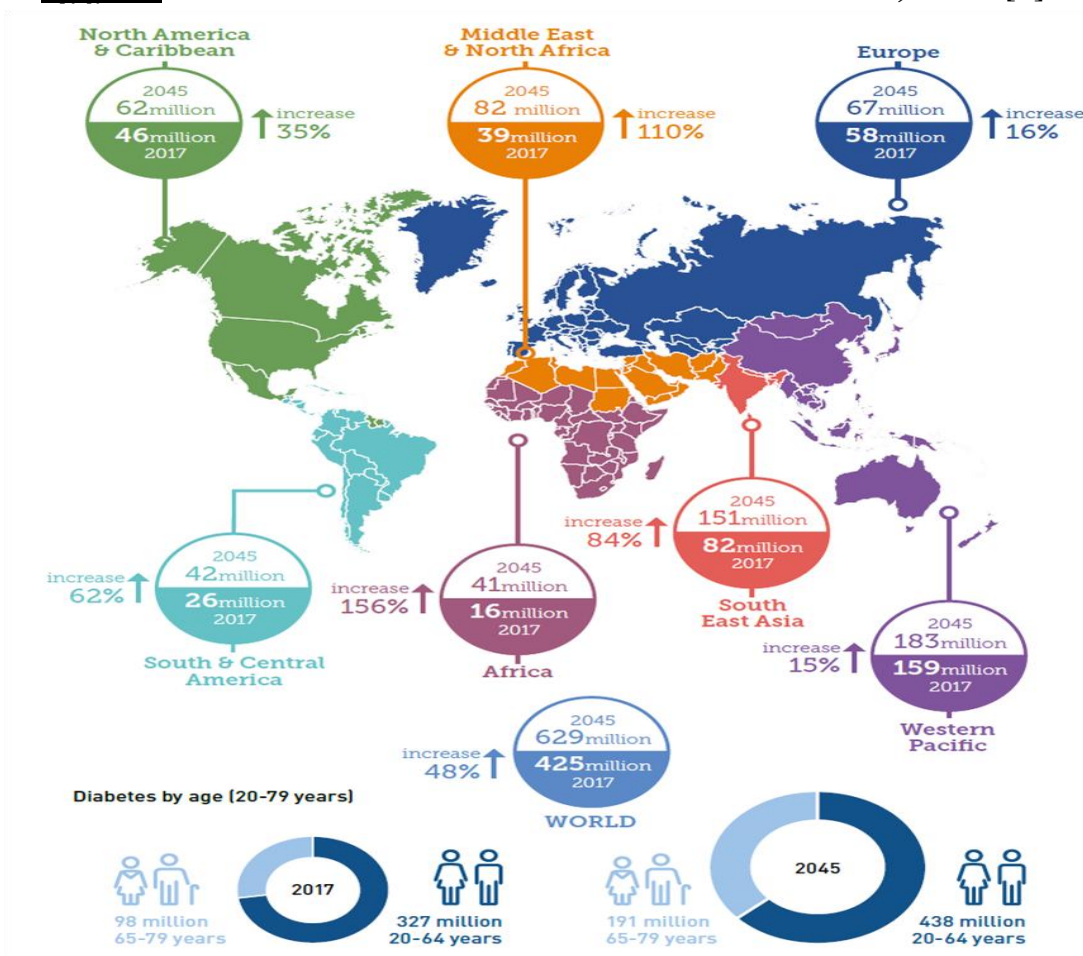
ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Πρόσφατα από την μελέτη HAPO, έχουν αλλάξει τα κριτήρια διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη της κύησης [7]. Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης γίνεται 24^η – 28^η εβδομάδα της κύησης, με 75g άνδρης γλυκόζης και λήψη αίματος πριν και την πρώτη και δεύτερη ώρα μετά από τη λήψη της γλυκόζης. Έστω και εάν μία μόνο τιμή υπερβαίνει τα 92mg % στην έναρξη, τα 180mg % την πρώτη ώρα και τα 153mg% τη δεύτερη ώρα, τότε η ασθενής θεωρείται, ότι παρουσιάζει σακχαρώδη διαβήτη κύησης [4, 5].

1.1.3 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία του IDF, 2017 [8] υπολογίζεται ότι σήμερα, περίπου 425 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη παγκοσμίως, ενώ προβλέπεται το 2045 ο αριθμός αυτός να προσεγγίσει τα 629 εκατομμύρια (Σχήμα 1). Σύμφωνα με τα στοιχεία του 2015 [9], το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών αφορά ηλικίες 40-59 χρονών, ενώ 3 στους 4 είναι κάτοικοι χωρών με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. Τα πιο πρόσφατα στοιχεία του 2017 δείχνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης ευθύνεται για 4 εκατομμύρια θανάτους ηλικίας 20-79 χρονών ή διαφορετικά σύμφωνα με τον IDF, κάθε 8 δευτερόλεπτα, ένα άτομο πεθαίνει από σακχαρώδη διαβήτη [8].

Σχήμα 1: *International Diabetes Federation- Diabetes atlas, 2017* [8]



Η συχνότητα του ΣΔ στην Ελλάδα (διαγνωσμένου και αδιάγνωστου) σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες υπερβαίνει το 7-8% [5]. Από το σύνολο των ατόμων με διαβήτη, το περίπου 95% έχει ΣΔ2 και το υπόλοιπο 5% έχει ΣΔ1. Διαχρονικά, όπως παρατηρείται στον **πίνακα 4**, φαίνεται μία συνεχής αύξηση της συχνότητας του ΣΔ στην Ελλάδα (2,4% το 1974, 3,1% το 1990 και τουλάχιστον 7-8% σήμερα). Σύμφωνα με τα στοιχεία του IDF, **2011 [10]** η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη για τη χώρα μας αγγίζει ποσοστό 7% (συμπεριλαμβάνοντας και τους μη θεραπευόμενους και τους αδιάγνωστους), ενώ αυτό εκτιμάται να ανέλθει στο 8,3% μέχρι το 2030. Αξίζει να αναφερθεί μία πρόσφατη δημοσίευση το **2016** στο Diabetes Research and Clinical Practice [11] όπου με αξιοποίηση των στοιχείων εθνικής συνταγογράφησης αντιδιαβητικής αγωγής, συνεπώς συμπεριλαμβάνοντας μόνο τους διαγνωσμένους ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, οι ερευνητές Liatis S. et al, κατέληξαν για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε επιπολασμό **7%** (8,2% για ηλικία >15 χρονών και 30,3% για ηλικία > 75 χρονών) με το 96,3 % των περιπτώσεων να αφορά ΣΔ2.

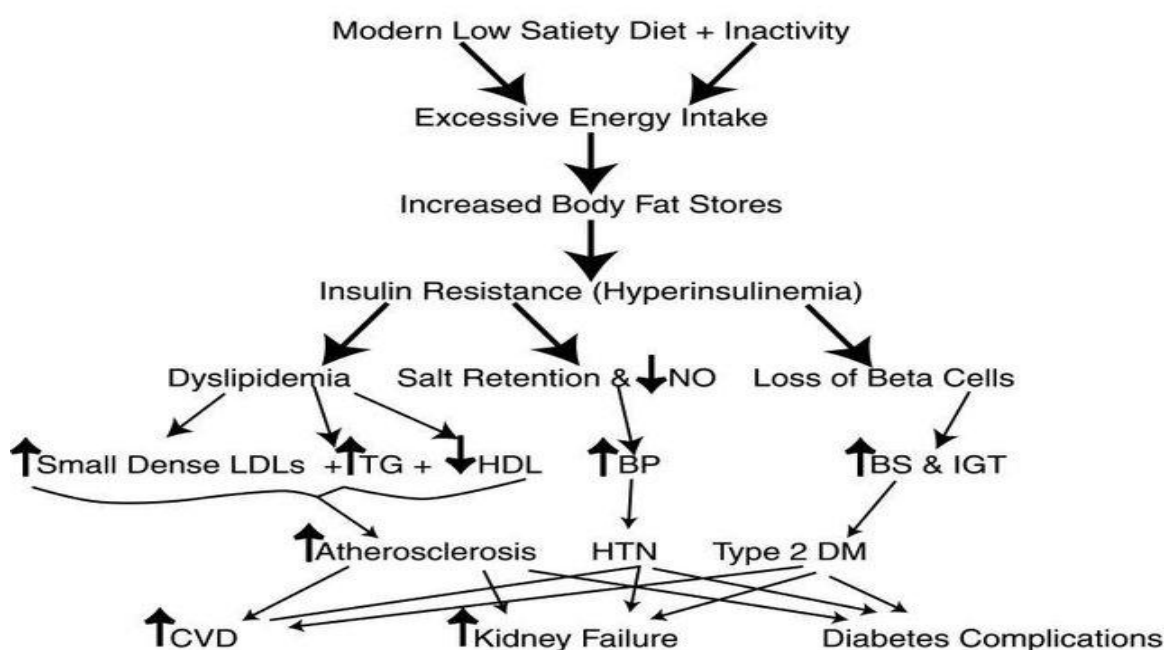
Πίνακας 4: Διαχρονική μεταβολή της συχνότητας του ΣΔ στην Ελλάδα από το 1973 έως το 2002

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΘΕΣΗ	ΈΤΟΣ	ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ
Χριστακόπουλος-Καραμάνος	Αγροτικός	-	1973	1,27%
Κατσιλάμπρος	Αστικός	Αιγάλεω	1975	2,4%
Κατσιλάμπρος	Αστικός	Αιγάλεω	1993	3,1%
Παπάζογλου	Ημιαστικός Ηλικιωμένοι	Β. Ελλάδα	1995	29,1%
Λιονής	Αγροτικός	Κρήτη	1999	6,9%
Τριχόπουλος (EPIC)	Αστικός	Αθήνα	2000	7%
Πίτσαβος (ΑΤΤΙΣΑ)	Αστικός	Αθήνα	2000	7%
Διαμαντόπουλος-Ράπτης	Αστικός	Αθήνα	2000	4,1%
Μελιδώνης	Αγροτικός	Αργολίδα	2000	7,8%
Παπάς	Ημιαστικός	Σαλαμίνα	2002	8,2%

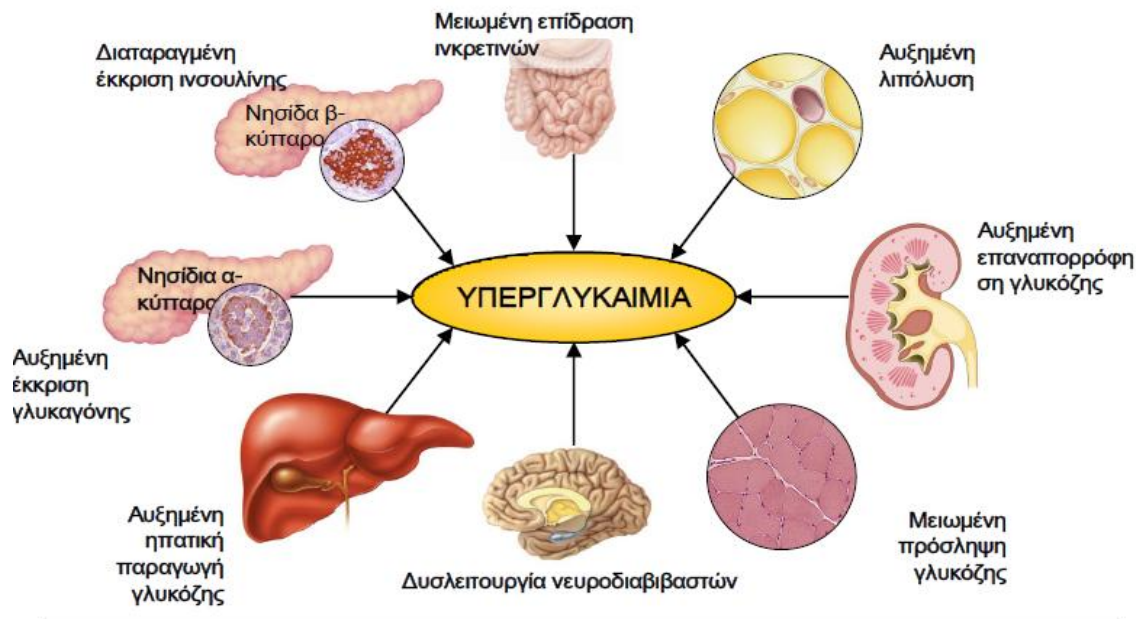
1.1.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια των δύο κύριων τύπων (ΣΔ 1 και 2) είναι τελείως διαφορετική, με αποτέλεσμα στην ουσία να πρόκειται για δυο διαφορετικές ασθένειες, με ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά (υπεργλυκαιμία) [4]. Ο **τύπος 1** (παρουσιάζεται συνήθως αλλά όχι πάντα, στην παιδική και εφηβική ηλικία) οφείλεται κυρίως σε αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος που εκκρίνουν ινσουλίνη, ενώ ο **τύπος 2** (παρουσιάζεται συνήθως στην ενήλικη ζωή και συνοδεύεται συχνότατα από παχυσαρκία) χαρακτηρίζεται από μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και από αντίσταση στη δράση της στην περιφέρεια. Οι παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση του ΣΔ1 δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί (έχουν ενοχοποιηθεί ιογενείς λοιμώξεις, η έλλειψη μητρικού θηλασμού και η πρόωμη εισαγωγή του αγελαδινού γάλακτος, οι πρωτείνες με έμφαση στη γλουτένη των σιτηρών, η έλλειψη βιταμίνης D κ. α) χωρίς όμως σίγουρη απόδειξη [5, 12-14]. Στον ΣΔ 2 η ύπαρξη παχυσαρκίας και καθιστικής ζωής, σε συνδυασμό με αυξημένη γενετική καταβολή φαίνεται ότι ευνοούν την εμφάνισή του (Σχήμα 2 α)[12]. Στο σχήμα 2β που ακολουθεί απεικονίζεται η οχτάδα των παθοφυσιολογικών διαταραχών που συντελούν στην υπεργλυκαιμία στο ΣΔ [15].

Σχήμα 2α: Η επίδραση της παχυσαρκίας και της καθιστικής ζωής στην εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [2]



Σχήμα 2β: Απεικόνιση της οχτάδας των παθοφυσιολογικών διαταραχών που συντελούν στην υπεργλυκαιμία στον ΣΔ2 [15]



1) Διαταραχή της λειτουργίας των β- κυττάρων και α- κυττάρων

Φυσιολογικά η ινσουλίνη μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης (με την συμβολή της καταστολής έκκρισης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα), αυξάνει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης στο μυϊκό-λιπώδη ιστό και μειώνει την ενδογενή λιπόλυση στο λιπώδη ιστό [16]. Η ποσότητα της ινσουλίνης που εκκρίνεται από τα β κύτταρα ώστε να εξασφαλιστεί η φυσιολογική ομοιοστασία της γλυκόζης, καθορίζεται από την ευαισθησία ήπατος-μυϊκού-λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη. Σε αυτό συμβάλλει και το ΚΝΣ, το οποίο συνδέει τους περιφερικούς ιστούς με το πάγκρεας και το πληροφορεί για τις ανάγκες τους σε ινσουλίνη. Όταν αναπτύσσεται αντίσταση στην ινσουλίνη, στα αρχικά στάδια στέλνονται μηνύματα από τους ιστούς στα β κύτταρα (μέσω του ΚΝΣ), ώστε να αυξηθεί η έκκριση της ινσουλίνης και να διατηρηθεί η ευγλυκαιμία. Καθοριστικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία παίζει η καταστολή της γλυκαγόνης. Κατά την εξέλιξη όμως της νόσου η λειτουργική μάζα των β- κυττάρων μειώνεται σταδιακά, με αποτέλεσμα όταν μειωθούν κάτω του 50%, να μην μπορούν πλέον να ανταποκριθούν και να αυξήσουν ανάλογα την έκκριση της ινσουλίνης, οπότε να ακολουθεί αρχικά μεταγευματική υπεργλυκαιμία με φυσιολογική γλυκόζη νηστείας (προ-διαβήτης). Όταν η ανεπάρκεια των β-κυττάρων επιδεινωθεί περισσότερο, τότε εκδηλώνεται και υπεργλυκαιμία νηστείας (κλινικά έκδηλος ΣΔ2).

Η μείωση της λειτουργικής μάζας των β κυττάρων έχει αποδοθεί κυρίως στην συσσώρευση αμυλοειδούς στα νησίδια και στην τοξική επίδραση της υπεργλυκαιμίας και υπερλιπιδαιμίας (γλυκοτοξικότητα και λιποτοξικότητα), που προκαλούν απόπτωση των β-κυττάρων κυρίως μέσω οξειδωτικού στρες[1].

Αυτοί οι μηχανισμοί προκαλούν επίσης διαταραχές στη λειτουργία των α-κυττάρων, με αποτέλεσμα την αδυναμία σωστής αναγνώρισης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα[16]. Καθοριστικός παράγοντας για την καταστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης είναι αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης (τοπική παρακρινική δράση). Στον ΣΔ2 η ανεπαρκής εκκριτική δραστηριότητα των β-κυττάρων δημιουργεί συνθήκες μειωμένης καταστολής και επομένως αυξημένης έκκρισης γλυκαγόνης ακόμη και σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας όπως μετά το γεύμα. Η υπεργλυκαγοναιμία είναι σημαντικός παράγοντας για τη δημιουργία μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στο ΣΔ2, κυρίως μέσω αύξησης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (νεογλυκογένεση).

2) Διαταραχή της δράσης της ινσουλίνης στο ήπαρ και τους περιφερικούς ιστούς

Στο ΣΔ2 αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται στο ήπαρ και τους περιφερικούς ιστούς (μυϊκό και λιπώδη), με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και τη μειωμένη κατανάλωση γλυκόζης κυρίως από το μυϊκό ιστό[16]. Η αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης οφείλεται κυρίως στην αύξηση της γλυκονεογένεσης και λιγότερο της γλυκογονόλυσης. Τα αίτια είναι: α) αδυναμία καταστολής από την ινσουλίνη λόγω ανεπάρκειας στην εκκριτική δραστηριότητα των β – κυττάρων β) αύξηση της έκκρισης γλυκαγόνης γ) μείωση της έκκρισης και δράσης των ινκρετινών δ) αύξηση της λιπόλυσης και των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία ε) αύξηση της παραγωγής των υποστρωμάτων της γλυκονεογένεσης (γαλακτικό οξύ, αμινοξέα, γλυκερόλη) από άλλους ιστούς και στ) διαταραχές στη σηματοδότηση της ινσουλίνης στον υποθάλαμο.

Κατά τη μεταγευματική περίοδο, εκτός από την αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης, πολύ σημαντικό ρόλο έχει και η μείωση της πρόσληψης και του μεταβολισμού της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς (κυρίως του μυϊκού) λόγω διαταραχής των ενδοκυττάρων διαβιβαστών της δράσης της ινσουλίνης [17]. Λιποκύτταρα από άτομα με ΣΔ2 παρουσιάζουν έως και 80% μείωση στην έκφραση των GLUT4 μεταφορέων. Αντίθετα στο μυϊκό ιστό δεν έχει βρεθεί σημαντική μείωση του συνολικού αριθμού των GLUT4 μεταφορέων αλλά ανεπαρκής μετακίνησή τους από τις εσωτερικές αποθήκες στην εξωτερική κυτταρική

μεμβράνη. Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι ο μυϊκός ιστός αλλά και ο λιπώδης ιστός αδυνατούν να μεταβολίσουν τα αυξημένα ποσά της γλυκόζης παρουσίας ινσουλίνης. Αν όμως συνυπάρχει παχυσαρκία, ο λιπώδης ιστός παρά την αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να αυξήσει κατά πολύ το συνολικό προσλαμβανόμενο ποσό γλυκόζης λόγω της αυξημένης μάζας του, με αποτέλεσμα να διατηρηθεί φυσιολογική η μεταγευματική ανοχή στη γλυκόζη [16].

Στον ΣΔ2 η αδυναμία της ινσουλίνης να διεγείρει τη σύνθεσή του γλυκογόνου στο μυϊκό ιστό και να αυξήσει τη σύνθεση του γλυκογόνου μετά το γεύμα εκτρέπει το μεταβολισμό της γλυκόζης (σε συνδυασμό με τη μειωμένη ικανότητα των κυττάρων για οξείδωση στα μιτοχόνδρια) προς αναερόβια γλυκόλυση. Αποτέλεσμα είναι η αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος και η σημαντική συνεισφορά του στη διατήρηση του αυξημένου ρυθμού γλυκονεογένεσης [16].

Η αντίσταση του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη οφείλεται κατά μεγάλο μέρος στο λιπώδη ιστό [18]. Τα υπερτροφικά λιποκύτταρα παράγουν διαβιβαστές μεταβολικών μηνυμάτων, όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και οι κυτταροκίνες, οι οποίοι ανοίγουν διαύλους επικοινωνίας με το μυϊκό ιστό, προκαλώντας αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντιπνεκτίνη είναι η μόνη από τις κυτταροκίνες που αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και η παραγωγή της από τα λιποκύτταρα μειώνεται στην παχυσαρκία [16]. Δύο από τις νεότερες κυτταροκίνες είναι η Retinol Binding Protein 4 (RBP4). Η RBP4 συνεισφέρει στην αντίσταση στην ινσουλίνη με δύο τρόπους. Πρώτον, στο μυϊκό ιστό, μειώνει την μετακίνηση των GLUT4 μεταφορέων γλυκόζης από τις εσωτερικές αποθήκες στην επιφάνεια των κυττάρων με αποτέλεσμα τη μείωση της μεταφοράς γλυκόζης και δεύτερον, στο ήπαρ αυξάνει την παραγωγή γλυκόζης. Η DPP4 είναι γνωστή για το ρόλο της στην απενεργοποίηση του GLP-1 στην κυκλοφορία. Η DPP4 εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα του σπλαχνικού και του υποδόριου λιπώδους ιστού και μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη με αυτοκρινικούς και παρακρινικούς μηχανισμούς. Στα μυϊκά κύτταρα είναι ισχυρός αναστολέας της μοριακής σηματοδότησης της ινσουλινικής δράσης, ενώ στα λιποκύτταρα είναι διεγέρτης της λιπόλυσης.

Η οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ΣΔ2 είναι αυξημένη τόσο στην κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά [16]. Ο αυξημένος ρυθμός οξείδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο μυϊκό ιστό οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης, φωσφορυλίωσης και οξείδωσης της γλυκόζης (μέσω αναστολής της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης και του κύκλου του κιτρικού οξέος), ενώ παράλληλα αναστέλλει τη σύνθεσή του γλυκογόνου και τη γλυκογονοσύνθεση. Στο ήπαρ τα ελεύθερα λιπαρά οξέα ισχυροί διεγέρτες και η γλυκερόλη σημαντικό υπόστρωμα για την αύξηση της γλυκονεογένεσης. Η αύξηση της λιπόλυσης

θεωρείται σήμερα στο ΣΔ2 ένας από τους σημαντικούς παράγοντες πρόκλησης αντίστασης στην ινσουλίνη στο μυϊκό και ηπατικό ιστό, αλλά και των διαταραχών στην έκκριση της ινσουλίνης.

Η μεταγευματική αύξηση της ινσουλίνης (και ιδιαίτερα η πρώτη φάση έκκρισης) είναι απαραίτητη για τη διέγερση της LPL[19]. Στο ΣΔ2 η κατάργηση της πρώτης φάσης έκκρισης αλλά και η αντίσταση του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη οδηγούν σε αδυναμία διέγερσης του ενζύμου στα λιποκύτταρα, με αποτέλεσμα τη μειωμένη κάθαρση των τριγλυκεριδίων του γεύματος από το λιπώδη ιστό και την αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα.

Η αναβολική δράση της ινσουλίνης στην πρωτεϊνοσύνθεση είναι διαταραγμένη στα άτομα με ΣΔ2, με αποτέλεσμα αυξημένο καταβολισμό των πρωτεϊνών και αυξημένα επίπεδα των κυκλοφορούντων αμινοξέων [16]. Τα αμινοξέα (ιδιαίτερα η γλουταμίνη και αλανίνη) αποτελούν υποστρώματα της γλυκονεογένεσης με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ.

3) *Αύξηση της παραγωγής κυτταροκινών και φλεγμονωδών παραγόντων*

Η συστηματική φλεγμονή έχει συνδεθεί στενά με τη δυσλειτουργία των β κυττάρων και την αντίσταση στην ινσουλίνη, χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας και του ΣΔ2[1]. Σε αυτή τη διαδικασία ο λιπώδης ιστός παίζει σημαντικό ρόλο. Ο λιπώδης ιστός είναι ένα ενδοκρινές όργανο και αισθητήρας θρεπτικών ουσιών, ο οποίος διαχειρίζεται άμεσα και με επάρκεια τις ενεργειακές ανάγκες [20]. Όταν η τροφοδότηση με θρεπτικές ουσίες ξεπεράσει τα όρια προσαρμογής του λιπώδους ιστού, προκαλείται υπερτροφία των λιποκυττάρων και τοπικές συνθήκες ισχαιμίας. Αποτέλεσμα αυτού είναι το μεταβολικό στρες στα λιποκύτταρα και η τοπική διήθηση του λιπώδους ιστού με ενεργοποιημένα μακροφάγα τα οποία εκφράζουν προφλεγμονώδη γονίδια. Στο πλαίσιο της φλεγμονώδους αντίδρασης, λιποκύτταρα και μακροφάγα εκκρίνουν κυτταροκίνες (πχ TNF – α, IL6, RBP4, DPP4) που προκαλούν τοπικά στα λιποκύτταρα διαταραχές στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση της ινσουλίνης και αύξηση της λιπόλυσης με δύο συνέπειες: α) όταν η παραγωγή των κυτταροκινών αυξηθεί σημαντικά, απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και δρουν σε απομακρυσμένες περιοχές (πχ ήπαρ, σκελετικούς μύς), όπου επιδεινώνουν την ήδη υπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη παρεμποδίζοντας τη μοριακή σηματοδότηση της ινσουλίνης στα κύτταρα και β) η αύξηση της λιπόλυσης αυξάνει την παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα την λιποτοξικότητα σε ήπαρ, σκελετικούς μύες και β-κύτταρα.

Στα νησιδία, η λιποτοξικότητα αλλά και η γλυκοτοξικότητα (με τη γλυκοζυλίωση κυτταρικών πρωτεϊνών, η οποία οδηγεί σε αλλαγή στη δομή τους και χημική μετατροπή με

αποτέλεσμα τη διαταραχή στη λειτουργία τους) οδηγούν τα β – κύτταρα σε οξειδωτικό στρες, φλεγμονώδη αντίδραση και διήθηση των νησιδίων από μακροφάγα η οποία έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή κυτταροκινών. Από αυτές η ιντερλευκίνη 1- β παίζει κυρίαρχο ρόλο στην αποδιοργάνωση του μηχανισμού έκκρισης της ινσουλίνης και οδηγεί τελικά τα β – κύτταρα σε αύξηση του ρυθμού απόπτωσης και καταστροφή [18, 20].

4) Διαταραχές στη ροή του αίματος

Στο ΣΔ2, όπως και στην παχυσαρκία, υπάρχει αντίσταση του μυϊκού και του λιπώδους ιστού στην αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του αίματος και την επιδείνωση του μεταβολισμού της γλυκόζης [21, 22]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η μείωση της ροής του αίματος στο λιπώδη και στο μυϊκό ιστό, αποτελεί πολύ πρόωμη διαταραχή στο ΣΔ2, αφού παρατηρείται ακόμη και σε άτομα με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, καθώς και σε άτομα μόνο με οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2. Στη μεταγευματική περίοδο, η μείωση της ροής του αίματος ιδιαίτερα στο λιπώδη ιστό παίζει σημαντικό ρόλο για τη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ και στο μυϊκό ιστό. Η συσχέτιση της μείωσης της ροής του αίματος στο λιπώδη ιστό με την ευαισθησία του ήπατος και του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη μετά το γεύμα είναι ανάλογη: όσο μειώνεται η ροή, τόσο χαμηλότερη είναι η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επίσης η συσχέτιση της μείωσης της ροής αίματος στο λιπώδη ιστό με τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα μετά το γεύμα είναι αντιστρόφως ανάλογη: όσο μειώνεται η ροή στο λιπώδη ιστό, τόσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα. Η τοξική επίδραση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα ενδοθηλιακά κύτταρα (λιποτοξικότητα) είναι σημαντικός παράγοντας απορύθμισης του μηχανισμού αγγειοδιαστολής και της μείωσης της ροής αίματος στους ιστούς.

5) Διαταραχές στο γαστρεντερικό σωλήνα

Ο γαστρεντερικός σωλήνας εκκρίνει πεπτίδια, τα οποία ρυθμίζουν τη μεταβολική διαχείριση των συστατικών της τροφής. Το Glucagon-like peptide 1 (GLP1) και το Glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), γνωστά και ως ινγκρετίνες, δρουν στα παγκρεατικά νησίδια [1, 23]. Το GLP είναι το πιο σημαντικό: α) διεγείρει τη βιοσύνθεση και την έκκριση της ινσουλίνης από τα β κύτταρα β) προάγει τον πολλαπλασιασμό και ελαττώνει την απόπτωση των β κυττάρων γ) καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α -κύτταρα δ) αυξάνει την ευαισθησία του ήπατος στην ινσουλίνη ε) επιβραδύνει τη γαστρική κένωση και στ) ασκεί νευροπροστατευτική και ανορεξιογόνο δράση στο ΚΝΣ. Οι δράσεις αυτές του GLP1 είναι

καθοριστικές για το σωστό μεταβολισμό της γλυκόζης από την ινσουλίνη μετά το γεύμα. Στο ΣΔ2 η έκκριση του GLP-1 μετά το γεύμα. Στο ΣΔ2 η έκκριση του GLP1 μετά το γεύμα είναι μειωμένη με αποτέλεσμα τη δημιουργία υπό – ινσουλιναϊμίας, υπερ- γλυκαγοναιμίας, επιδείνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμίας. Σε αυτό στηρίχτηκε η ανάπτυξη μιας καινούργιας κατηγορίας φαρμάκων στη θεραπεία του ΣΔ2 (ανάλογα του GLP1 και αναστολείς DPP4), που ισχυροποιούν τη δράση του GLP1 στα β- και α- κύτταρα με άριστα θεραπευτικά αποτελέσματα.

6) Διαταραχές στους νεφρούς

Οι νεφροί παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης [24]. Στα υγιή άτομα το 99% της γλυκόζης που διηθείται καθημερινά μέσω του σπειράματος επαναρροφάται και επιστρέφει στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτό γίνεται κυρίως στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια με τη διαμεσολάβηση ειδικών πρωτεϊνών – μεταφορέων, των συμμεταφορέων νατρίου – γλυκόζης (sodium – glucose co-transporters, SGLTs) που είναι υπεύθυνοι για το 90% της επαναρρόφησης της γλυκόζης.

Η μέγιστη ικανότητα επαναρρόφησης της γλυκόζης από το νεφρό (T_m) υπολογίζεται στα 260-375 mg/min. Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης του πλάσματος πλησιάσει τα 180 – 200 mg/dl, η T_m της γλυκόζης ξεπερνάει τη δυνατότητα των μεταφορέων και εμφανίζεται γλυκοζουρία. Πειραματικά δεδομένα σε ζώα αλλά και σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων έχουν δείξει ότι η T_m για τη γλυκόζη αυξάνεται πάνω από 20% στο ΣΔ2 λόγω αύξησης της δραστηριότητας των SGLT2. Έτσι στα άτομα με ΣΔ2 αυτός ο μηχανισμός της αυξημένης επαναρρόφησης γλυκόζης αντί να επιτρέψει στο νεφρό να αποβάλει την περίσσεια γλυκόζης στα ούρα, «κρατάει» γλυκόζη και επιδεινώνει την υπεργλυκαιμία. Αυτό οφείλεται σε «λάθος λογική» στο ΣΔ2, δηλαδή η έλλειψη ενέργειας σε κυτταρικό επίπεδο (λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη και μειωμένου μεταβολισμού γλυκόζης στους ιστούς) οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα των SGLT2 μεταφορέων και αυξημένη επαναφορά της γλυκόζης στην κυκλοφορία παρά την υπεργλυκαιμία. Η «λάθος λογική» διορθώνεται μόνο με τη φαρμακευτική αναστολή των SGLT2 μεταφορέων και την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της γλυκόζης στα ούρα (γλυκοζουρία).

7) Διαταραχές στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) συντονίζει τους μηχανισμούς που εξασφαλίζουν την ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ : α) των ιστών που αποθηκεύουν ή μεταβολίζουν τα συστατικά της τροφής και β) της εκκριντικής δραστηριότητας των β- κυττάρων, ώστε να υπάρχει μεταβολική και ενεργειακή επάρκεια κάτω από οποιοσδήποτε συνθήκες [16]. Το ΚΝΣ για παράδειγμα, είναι βασικός ρυθμιστής της σημαντικής δράσης της ινσουλίνης στην καταστολή της λιπόλυσης και στη διαχείριση των λιπιδίων του γέυματος στο λιπώδη ιστό[1]. Οι δράσεις αυτές του ΚΝΣ ασκούνται κυρίως μέσω του συμπαθητικού αλλά και του παρασυμπαθητικού (άμεσα μέσω νευρικών οδών και έμμεσα μέσω της κυκλοφορίας).

Στο ΣΔ2 ο ρυθμιστικός ρόλος του ΚΝΣ διαταράσσεται [16]. Η μειωμένη δραστηριότητα του συμπαθητικού μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θερμογένεση, θετικό ισοζύγιο ενέργειας και αύξηση του σωματικού βάρους. Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού και τα αυξημένα επίπεδα νοραδρεναλίνης, όπως σε έντονο χρόνιο ψυχικό στρες, οδηγούν σε ενεργοποίηση του άξονα « υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια», αύξηση των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών στο αίμα, αντίσταση στην ινσουλίνη (με μείωση της κατανάλωσης γλυκόζης στους μυς, αύξηση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό και αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης) υπερινσουλιναιμία, διαταραχή ανοχή στη γλυκόζη, υπερλιπιδαιμία και υπέρταση [25].

Στο ΣΔ2 υπάρχει αντίσταση στην ανορεκτική δράση της ινσουλίνης στον υποθάλαμο[16]. Σε ποντίκια η εκλεκτική μείωση των υποδοχέων της ινσουλίνης στον τοξοειδή πυρήνα προκαλεί υπερφαγία, αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού και παχυσαρκία και ανάπτυξη αντίστασης του ήπατος στην ινσουλίνη [16]. Η κεντρική δράση της ινσουλίνης στον υποθάλαμο ασκείται πιθανόν μέσω αναστολής των νευρώνων του νευροπεπτιδίου - Υ.

1.1.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η μελέτη DCCT και η μελέτη UKPDS έδειξαν ότι η χρόνια υπεργλυκαιμική έκθεση αποτελεί την αρχική αιτία που τελικά θα οδηγήσει σε βλάβες ιστών και οργάνων και στην τελική εκδήλωση των σοβαρών μακροχρόνιων επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη[5]. Η επίδραση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας επηρεάζεται βέβαια και από γενετικούς παράγοντες καθώς επίσης και από συνοδές καταστάσεις, όπως είναι η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία με αποτέλεσμα παρόμοιες χρόνιες υπεργλυκαιμικές εκθέσεις να προκαλούν διαφορετικού βαθμού και σοβαρότητας επιπλοκές στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.

Οι επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες: τις μικροαγγειακές και τις μακροαγγειακές επιπλοκές [26, 27]. Οι πρώτες θεωρούνται ειδικές για το σακχαρώδη διαβήτη, ενώ οι μακροαγγειακές μπορεί να συμβούν και σε άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, αλλά εμφανίζονται συχνότερα στα άτομα με διαβήτη.

Οι **μικροαγγειακές** επιπλοκές περιλαμβάνουν:

- τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
- τη διαβητική νεφροπάθεια
- τη διαβητική νευροπάθεια

Οι **μακροαγγειακές** επιπλοκές περιλαμβάνουν:

- την ισχαιμική καρδιοπάθεια
- το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- την περιφερική αγγειακή νόσο

Η προτίμηση της υπεργλυκαιμίας να προκαλεί βλάβες σε συγκεκριμένους τύπους κυττάρων, όπως είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς και του νεφρικού σπειράματος, τα κύτταρα του μεσαγγείου και τα περιφερικά νευρικά κύτταρα αποδίδεται στο ότι οι συγκεκριμένοι τύποι κυττάρων, όταν εκτεθούν σε υπεργλυκαιμία δεν είναι σε θέση να ελέγξουν και να περιορίσουν την ενδοκυτταρική μεταφορά γλυκόζης όπως κάνουν άλλοι τύποι κυττάρων [5].

Έτσι το υπεργλυκαιμικό περιβάλλον μεταφέρεται και ενδοκυττάρια. Η ενδοκυττάρια υπεργλυκαιμία στη συνέχεια ενεργοποιεί βιοχημικούς και μοριακούς μηχανισμούς, οι οποίοι οδηγούν στην ιστική βλάβη και στην εμφάνιση των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη.

Οι παθογενετικοί αυτοί μηχανισμοί είναι [5, 27]

- α) η οδός της πολυόλης
- β) τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης
- γ) πρωτεϊνική κινάση C
- δ) η οδός της εξοζαμίνης
- ε) το οξειδωτικό στρες

Η υπεργλυκαιμία μέσω αυτών των μηχανισμών προκαλεί βλάβες στο αγγειακό τοίχωμα και σε συνδυασμό με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την υπερπηκτικότητα και την αυξημένη φλεγμονώδη διάθεση, που χαρακτηρίζουν το σακχαρώδη διαβήτη, οδηγεί στις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη.

A) Η ΟΔΟΣ ΤΩΝ ΠΟΛΥΟΛΩΝ

Ρόλο κλειδί κατέχει το ένζυμο αναγωγή της αλδόζης [28]. Ο φυσιολογικός ρόλος του ενζύμου αυτού είναι η αναγωγή ενδοκυττάρια των τοξικών αλδευδών και η μετατροπή τους σε αδρανείς αλκοόλες.

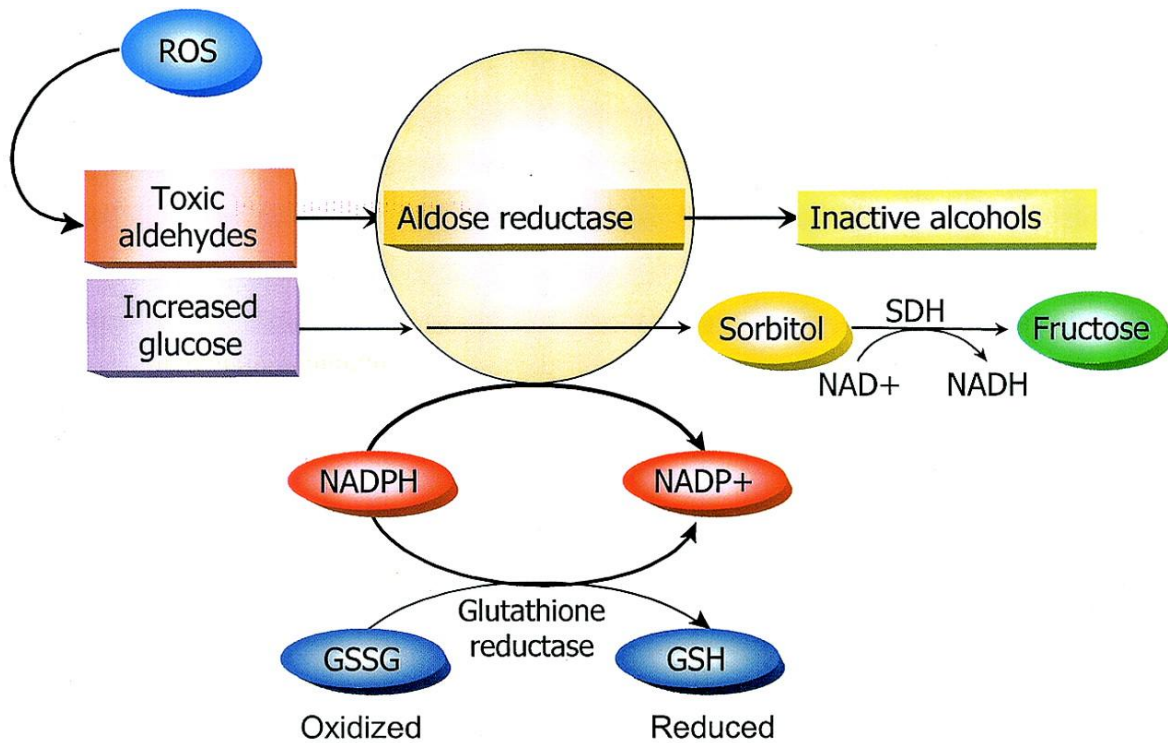
Σε φυσιολογικές συνθήκες, το μεγαλύτερο ποσοστό της γλυκόζης περίπου 97% με τη δράση του ενζύμου εξοκινάση, αρχικά φωσφορυλιώνεται σε 6- φωσφορική γλυκόζη και στη συνέχεια ακολουθεί την οδό της γλυκόλυσης. Φυσιολογικά ένα ελάχιστο φορτίο γλυκόζης, μέχρι 3% εκτρέπεται από τη γλυκόλυση και μεταβολίζεται μέσα από την οδό της πολυόλης. Αντίθετα, σε συνθήκες ενδοκυττάριας υπεργλυκαιμίας ένα μεγαλύτερο ποσοστό, μέχρι 30%, ακολουθώντας το μονοπάτι της οδού της πολυόλης μεταβολίζεται με το ένζυμο αναγωγή της αλδόζης σε σορβιτόλη, η οποία οξειδώνεται στη συνέχεια μέσω του ενζύμου δεϋδρογενάση της σορβιτόλης ή δεϋδρογενάση της πολυόλης σε φρουκτόζη. Κατά την αναγωγή της γλυκόζης σε σορβιτόλη δαπανάται NADPH, το οποίο δρα ως συμπάρογος προκειμένου να ολοκληρωθεί η αντίδραση. Αλλά το NADPH δρα παράλληλα ως συμπάρογος για τη σύνθεση της αναχθείσας γλουταθειόνης, η οποία αποτελεί ισχυρό ενδοκυττάρια αντιοξειδωτικό παράγοντα.

Επί

πλέον, το NADPH είναι απαραίτητο και για τη σύνθεση του NO από την αργινίνη. Η κατανάλωση του NADPH και η μείωση της παραγωγής της αναχθείσας γλουταθειόνης, καθιστά τα κύτταρα ευπαθή στο ενδοκυττάριο οξειδωτικό στρες. Συνοπτικά, το μονοπάτι της οδού της πολυόλης απεικονίζεται στο **σχήμα 3**.

Η ενδοκυττάρια αύξηση της σορβιτόλης, που προκύπτει από την ενεργοποίηση της οδού της πολυόλης, κατά την υπεργλυκαιμία, οδηγεί σε ενδοκυττάρια μετακίνηση ύδατος και αύξηση της ωσμωτικής πίεσης του κυτταροπλάσματος και τελικά κυτταρικό θάνατο. Μια άλλη παράπλευρη αλλά σημαντική επίπτωση της ενεργοποίησης της οδού της πολυόλης, αποτελεί η μείωση της ταυρίνης και μυοϊνσοιτόλης των νευρικών ινών, της οποίας ο ρόλος φαίνεται σημαντικός στη δραστηριότητα της Na^+K^+ - ΑΤΡάσης και της ταχύτητας μετάδοσης της νευρικής ώσης στα περιφερικά νεύρα.

Σχήμα 3: Μεταβολική οδός της πολυόλης [28]



B) ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ

Η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση αποτελεί έναν από τους πλέον ενδιαφέροντες παθογενετικούς μηχανισμούς, που είναι υπεύθυνοι για την επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση και τις επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη [28]. Τα AGEs αποτελούν μια ετερογενή ομάδα που προκύπτουν από τη μη ενζυμική αντίδραση των αναγωγικών σακχάρων, όπως είναι η γλυκόζη με τα αμινοπεπτίδια, τα λιπίδια και τα νουκλεϊκά οξέα[5]. Η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση, γνωστή και ως αντίδραση Maillard, είναι μια αλληλουχία από αντιδράσεις ανάμεσα στους υδατάνθρακες και στις ελεύθερες πρωτεϊνικές αμινοομάδες. Αρχικά, η γλυκόζη αντιδρά με τις αμινοομάδες πρωτεϊνών του πλάσματος ή του αγγειακού τοιχώματος και παράγονται οι βάσεις Schiff, που είναι ασταθή και αναστρέψιμα γλυκοζυλιωμένα παράγωγα. Στη συνέχεια και μετά από λίγες εβδομάδες προκύπτουν τα προϊόντα Amadori που είναι σταθερά προϊόντα. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c, είναι ένα τέτοιο προϊόν και η μέτρηση των επιπέδων της χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση και τον έλεγχο της γλυκαιμίας στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

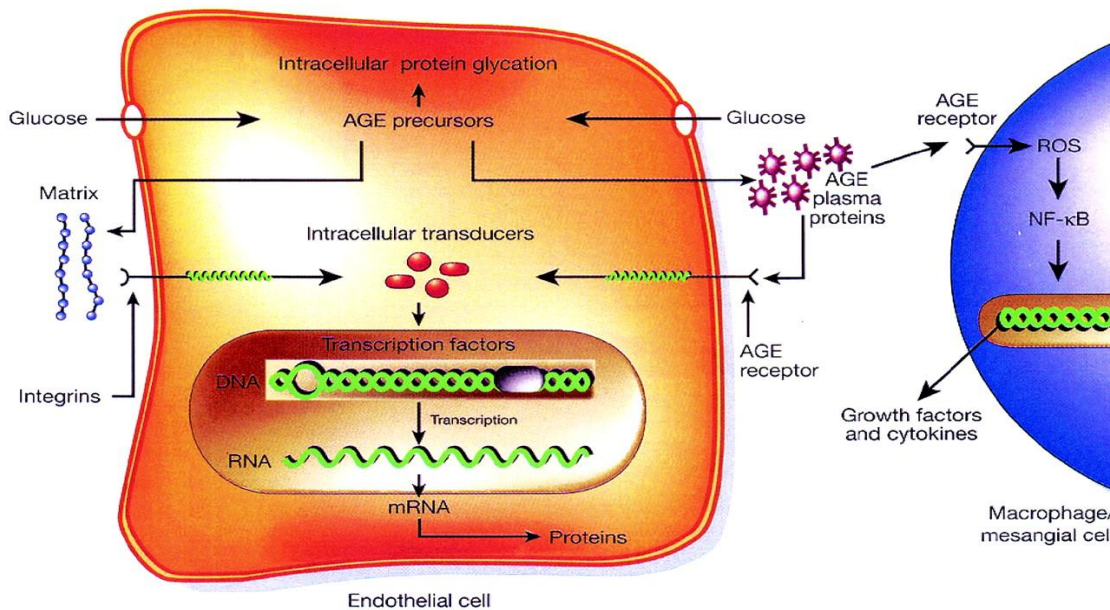
Η παραγωγή AGEs συμβαίνει στον οργανισμό αναπόφευκτα, γιατί ακόμη και σε φυσιολογικές συνθήκες υπάρχουν διαθέσιμα μόρια γλυκόζης που συνδέονται και σχηματίζουν AGEs. Εκτός από τη συγκέντρωση της γλυκόζης, ο ρυθμός παραγωγής των AGEs εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως είναι η συγκέντρωση των πρωτεϊνών, το pH και η θερμοκρασία. Ο ρυθμός σχηματισμού είναι ταχύτερος κατά τη γήρανση, σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας όπως συμβαίνει σε άτομα με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη και σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Τα παραγόμενα AGEs μπορούν να επιταχύνουν την αγγειακή βλάβη με μηχανισμούς που είτε έχουν σχέση με τους ειδικούς υποδοχείς, με τους [27]οποίους μπορούν να συνδεθούν (RAGEs), είτε ανεξάρτητα από αυτούς. Τα AGEs μπορεί να οδηγήσουν σε κυτταρική καταστροφή μέσω **3 μηχανισμών** [27]:

1) Αρχικά, η γλυκοζυλίωση σημαντικών ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, που οδηγεί σε μετουσίωση τους, τις καθιστά ουσιαστικά λειτουργικά αδρανείς. Μερικές από αυτές τις πρωτεΐνες ρυθμίζουν τη μεταγραφή σημαντικών γονιδίων (**σχήμα 4**).

2) Ένας άλλος μηχανισμός είναι η εξωκυττάρια μετακίνηση των AGEs, και η δράση τους στον εξωκυττάριο συνδετικό ιστό. Εκεί επηρεάζονται δομικά και λειτουργικά μόρια όπως είναι το κολλαγόνο τύπου IV, η λαμινίνη και η φμπρονεκτίνη, με τελικό αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (**σχήμα 4**). Επίσης η γλυκοζυλίωση της LDL χοληστερόλης, την καθιστά ευπαθή για οξείδωση, διαδικασία που ευνοεί την αθηρωμάτωση.

3) Τα AGEs μπορούν ακόμη να συνδεθούν και να δράσουν μέσω των ειδικών υποδοχέων - RAGEs (σχήμα 4). Οι υποδοχείς αυτοί εντοπίζονται στην κυτταρική επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μακροφάγων, των λείων μυϊκών ινών και άλλων κυττάρων. Η σύνδεση των AGEs με τους RAGEs των ενδοθηλιακών κυττάρων ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα NF - KB και επάγει την παραγωγή οξειδωτικών ριζών στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η σύνδεση των AGEs με τους RAGEs των λείων μυϊκών ινών οδηγεί με τη μεσολάβηση αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών σε αυξημένο πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών. Τα AGEs συνδέονται επίσης με τους RAGEs, που βρίσκονται στην επιφάνεια των μακροφάγων, οδηγούν σε αύξηση της σύνθεσης IL-1, του TNF-α, του IGF-1 και άλλων διαμεσολαβητών, με σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης.

Σχήμα 4: Σύνθεση και δράσεις τελικών προϊόντων γλυκοζύλιωσης (AGEs)[27]



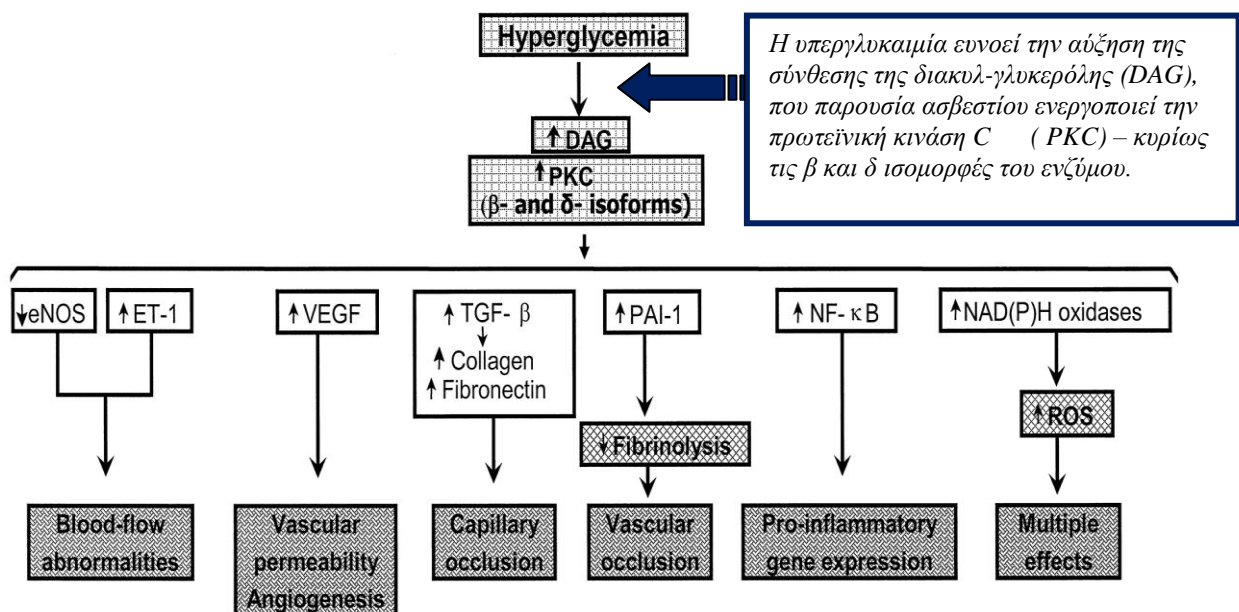
Γ) ΠΡΩΤΕΙΝΙΚΗ ΚΙΝΑΣΗ C

Η PKC αποτελεί μια ομάδα ενζύμων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενδοκυττάρια μεταφορά του σήματος φωσφορυλιώνοντας μια πρωτεΐνη στόχο και προκαλώντας έναν καταρράκτη παθοφυσιολογικών απαντήσεων [27]. Η ενεργοποίηση της προκαλείται από α) διακυλογλυκερόλη (η υπεργλυκαιμία προκαλεί de novo σύνθεση διακυλογλυκερόλης) β) AGEs

Οι συνέπειες της αυξημένης δραστηριότητας της **PKC**, προκαλεί:

- μείωση της ροής του αίματος στον αμφιβληστροειδή και στο νεφρό, πιθανόν μέσω μειωμένης παραγωγής NO (μειωμένη έκφραση της συνθετάσης του NO)
- αυξημένη έκφραση του VEGF παράγοντα, που οδηγεί σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα
- αύξηση της έκφρασης του αυξητικού παράγοντα TGF – β, που ευνοεί τη σύνθεση πρωτεογλυκανών και κολλαγόνου και πάχυνση της βασικής τριχοειδικής μεμβράνης
- αύξηση δραστηριότητας της ενδοκυττάριας MAP – κινάσης, που οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης της ενδοθηλίνης -1, που είναι ισχυρότατη αγγειοσυσπαστική ουσία
- Αύξηση της έκφρασης του PAI -1 και του NF-κβ

Σχήμα 5: Η ενεργοποίηση και οι δράσεις της PKC [27]

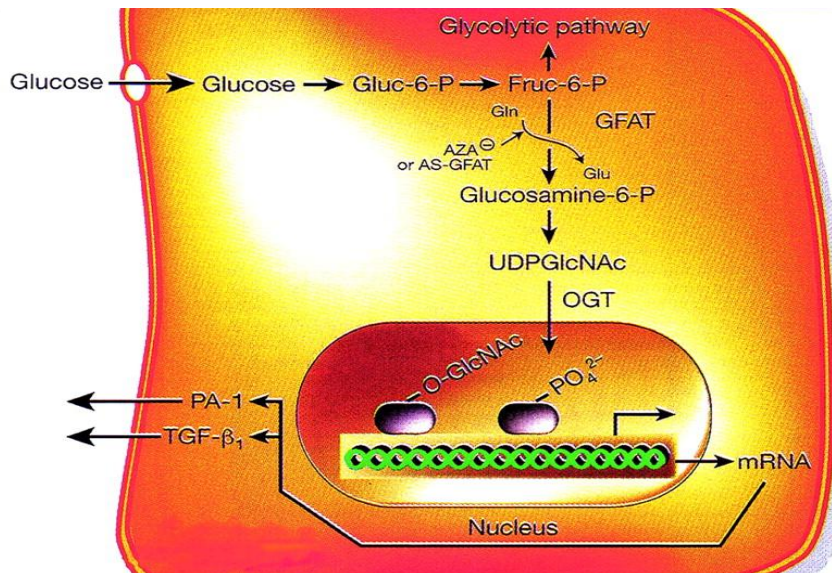


Δ) Η ΟΔΟΣ ΤΗΣ ΕΞΟΖΑΜΙΝΗΣ

Η ενδοκυττάρια υπεργλυκαιμία μπορεί να ενεργοποιήσει και την μεταβολική οδό της εξοζαμίνης [27]. Τα πρώτα μεταβολικά βήματα της γλυκόλυσης, είναι η παραγωγή της 6-φωσφορικής γλυκόζης και στη συνέχεια της 6-φωσφορικής φρουκτόζης. Στόχος τελικός είναι η παραγωγή ATP ενέργειας, κυρίως με τον σχηματισμό πυροσταφυλικού οξέος και την είσοδο του στον κύκλο του Krebs. Η 6-φωσφορική φρουκτόζη μπορεί εναλλακτικά με τη βοήθεια του ενζύμου αμιδο-τρανσφεράση της γλουταμίνης 6-φωσφορική γλυκόζης (Glutamine Fructose -6 phosphate aminotransferase - GFAT) να αντιδράσει με γλουταμίνη και να μετατραπεί σε γλουταμινικό οξύ και 6-φωσφορική γλυκοζαμίνη (glucosamine -6 phosphate) και τελικά σε ουριδυλ-διφωσφορική-N-ακέτυλο-γλυκοζαμίνη (UDP-GluNac, Urine disphosphate glucosamine).

Η glucosamine (εξοζαμίνη) όπως φαίνεται και στο **σχήμα 6**, φωσφορυλιώνει σημαντικούς μεταγραφικούς παράγοντες, επηρεάζοντας έτσι την έκφραση σημαντικών γονιδίων που δρουν δυσμενώς στο αγγειακό τοίχωμα (όπως PAI-1 και TGF-1)

Σχήμα 6: Η μεταβολική οδός της εξοζαμίνης [28]



E) ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Ο όρος οξειδωτικό στρες αναφέρεται είτε σε υπερπαραγωγή οξειδωτικών ριζών οξυγόνου είτε σε μείωση της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού [5]. Η υπεργλυκαιμία μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό στρες διαμέσου συγκεκριμένων μηχανισμών:

- Αυτό-οξείδωση της ελεύθερης γλυκόζης και παραγωγή υπεροξειδικού ανιόντος και υπεροξειδίου του υδρογόνου
- Γλυκο-οξείδωση και παραγωγή υπεροξειδικού ανιόντος, κατά την αυτό-οξείδωση
- Μείωση της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού λόγω χαμηλότερων επιπέδων αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως είναι η γλουταθειόνη και η βιταμίνη E.

Η γλυκόλυση στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων καταλήγει στο σχηματισμό πυροσταφυλικού οξέος και NADH. Το πυροσταφυλικό οξύ και το NADH εισέρχονται στο μιτοχόνδριο. Το πυροσταφυλικό οξύ μεταβολίζεται μέσω του κύκλου του Krebs σε CO₂ και H₂O (για κάθε μόριο πυροσταφυλικό οξύ παράγονται 3 μόρια NADH και 1 μόριο FADH₂). Το NADH που παράγεται στο κυτταρόπλασμα μαζί με τα NADH και τα FADH₂ που παράγονται στο μιτοχόνδριο είναι δότες ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα που βρίσκεται στην εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου. Στην εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου βρίσκονται μεταφορείς ηλεκτρονίων που μεταβιβάζουν ηλεκτρόνια από το NADH και το FADH₂ στον τελικό αποδέκτη τους, το οξυγόνο. Οι μεταφορείς αποτελούνται από 4 βασικά ενζυμικά συμπλέγματα (I, II, III, IV)

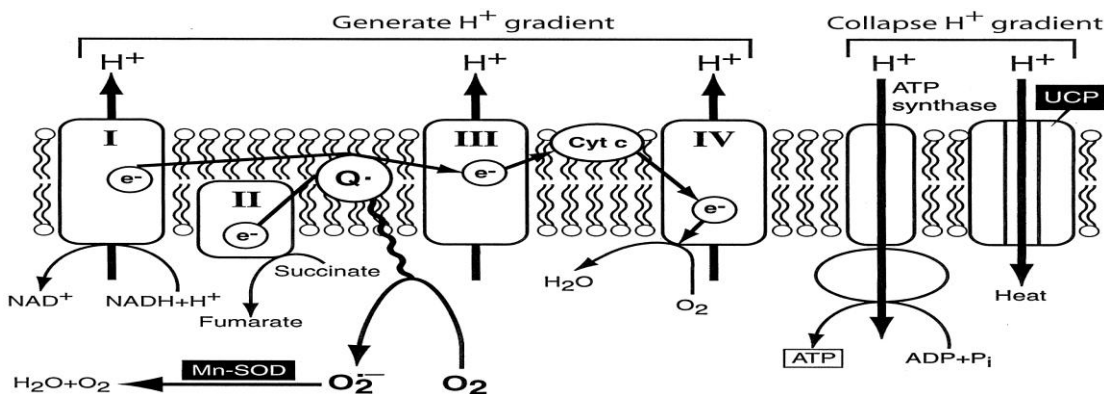
Ο κύριος δότης ηλεκτρονίων είναι το NADH που μεταβιβάζει τα ηλεκτρόνια του στο σύμπλεγμα I. Το FADH₂ μεταβιβάζει τα ηλεκτρόνια του στο σύμπλεγμα II. Τα ηλεκτρόνια από τα δύο αυτά συμπλέγματα μεταφέρονται στο συνένζυμο Q, στη συνέχεια στο σύμπλεγμα III, στο κυτόχρωμα C και τελικά στο σύμπλεγμα IV, με τελικό αποδέκτη το οξυγόνο και σχηματισμό H₂O. Η ενέργεια που παράγεται από τη μεταφορά ηλεκτρονίων χρησιμοποιείται για τη σύνθεση ATP (οξειδωτική φωσφορυλίωση). Με τη συμμετοχή οξυγόνου το NADH θα απαλλαγεί από τα ηλεκτρόνια του και θα αναγεννηθεί το NAD⁺. Τα πρωτόνια που παράγονται κατά τη μεταφορά των ηλεκτρονίων ωθούνται έξω από την εσωτερική επιφάνεια του μιτοχονδρίου μέσω των συμπλεγμάτων I, III και IV.

Δημιουργείται έτσι μια διαφορά δυναμικού μεταξύ των δύο επιφανειών της εσωτερικής μεμβράνης του μιτοχονδρίου που είναι απαραίτητη για τη μεταφορά των ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα και τη σύνθεση του ATP. Όταν η διαφορά δυναμικού είναι μεγάλη παράγεται υπεροξείδιο του υδρογόνου. Συγκεκριμένα, όταν η διαφορά δυναμικού υπερβεί ένα

συγκεκριμένο όριο, η μεταφορά ηλεκτρονίων στο σύμπλεγμα III σταματά και τα ηλεκτρόνια συσσωρεύονται στο συνένζυμο Q, από όπου μεταφέρονται στο οξυγόνο και παράγεται υπεροξείδιο του υδρογόνου. Η υπερτροφοδοσία του κύκλου του Krebs λόγω της υπεργλυκαιμίας οδηγεί στην υπερπαραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου.

Οι πρωτεΐνες αποσύζευξης (uncoupling proteins, UCP) της εσωτερικής μεμβράνης του μιτοχονδρίου λειτουργούν ως διάλυοι πρωτονίων. Η είσοδος πρωτονίων στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου μειώνει τη διαφορά δυναμικού μεταξύ των επιφανειών της εσωτερικής μεμβράνης. Η ενέργεια που παράγεται δεν χρησιμοποιείται για τη σύνθεση ATP αλλά διαχέεται στο περιβάλλον σαν θερμότητα. Η υπερβολική έκφραση της αποσυζευκτικής πρωτεΐνης-1 (UCP-1) που εμποδίζει την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου και η ενεργοποίηση του ενζύμου δισμουτάση του υπεροξειδίου του μαγγανίου (manganese superoxide dismutase, Mn-SOD) που αδρανοποιεί το υπεροξείδιο του υδρογόνου, προστατεύουν το κύτταρο από τη βλαπτική δράση της υπεργλυκαιμίας.

Σχήμα 7: Η υπερπαραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου στην αναπνευστική αλυσίδα λόγω υπεργλυκαιμίας [27]



Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν βλάβη στους ιστούς μέσω της ενεργοποίησης της οδού των πολυολών, σχηματισμού των AGEs, ενεργοποίηση της PKC και της αυξημένης δραστηριότητας της οδού της εξοζαμίνης [27].

1.1.6 ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ

ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ [29]

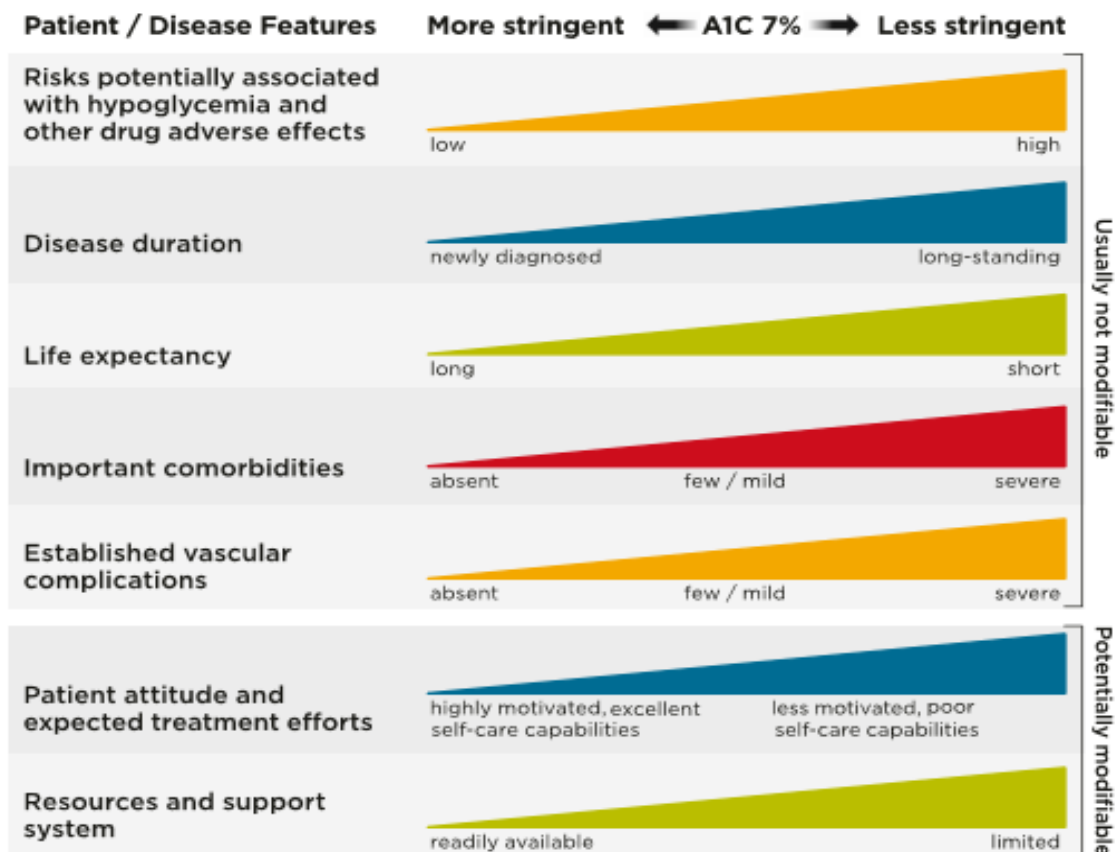
- HbA1C $\leq 7\%$
- Προγευματικές τιμές γλυκόζης (τριχοειδικό αίμα) 80-130mg/dl
- Μέγιστες μεταγευματικές τιμές γλυκόζης (τριχοειδικό αίμα) <180mg

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ

Οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης πρέπει πάντα να εξατομικεύονται σε σχέση με την ηλικία των ασθενών, το προσδόκιμο επιβίωσης, τη διάρκεια του διαβήτη, των συνθηκών διαβίωσης (ηλικιωμένα άτομα ή άτομα που ζουν μόνα), της ικανότητας αντίληψης των υπογλυκαιμιών και της ύπαρξης καρδιοαγγειακής νόσου (σχήμα 8).

Σχήμα 8: Εξατομίκευση της υπεργλυκαιμικής ρύθμισης [29]

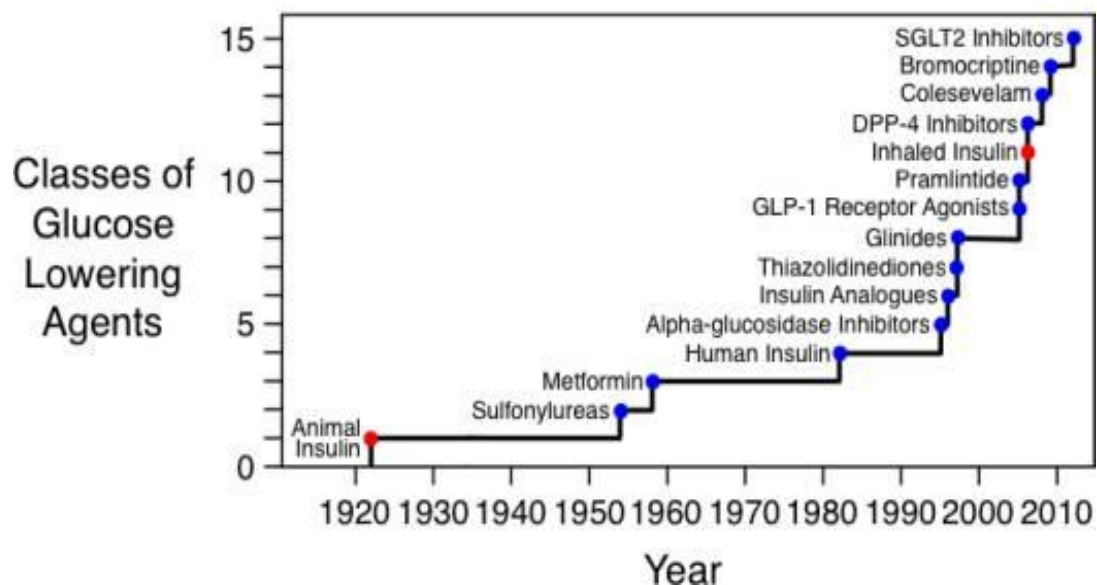
Approach to the Management of Hyperglycemia



1.1.7 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Στο **σχήμα 9** που ακολουθεί παρατηρείται ότι η φαρέτρα των υπογλυκαιμικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στον ΣΔ2 έχει εμπλουτιστεί ιδιαίτερος τα τελευταία είκοσι χρόνια με την εισαγωγή νέων κατηγοριών φαρμάκων [1].

Σχήμα 9: Διαχρονική εισαγωγή υπογλυκαιμικών φαρμάκων για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [1]



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ

Τα υπογλυκαιμικά φάρμακα μπορούν να διαιρεθούν σε αυτά που[5]:

- αυξάνουν την έκκριση της ινσουλίνης (εκκριταγωγά)
- ελαττώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (ευαισθητοποιητές ινσουλίνης)
- ελαττώνουν το ρυθμό εισόδου της γλυκόζης από τον γαστρεντερικό σωλήνα (αναστολείς α- γλυκοσιδασών)
- αυξάνουν την αποβολή γλυκόζης από τους νεφρούς (γλιφλοζίνες – αναστολείς του συμμεταφορέα - 2 νατρίου – γλυκόζης)

1) Εκκριταγωγή της ινσουλίνης

Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι **σουλφονουλορίες**, οι **γλινίδες**, οι γλιπτίνες (ή αναστολείς του ενζύμου διπεπτιδυλ-πεπτιδάση IV - **DPP-4 αναστολείς**) και οι **GLP-1 αγωνιστές (πίνακας 5)**. Τα φάρμακα αυτά αυξάνουν την έκκριση της ήδη παραχθείσας ινσουλίνης και όχι τη σύνθεση νέας ινσουλίνης. Έτσι, για να δράσουν τα εκκριταγωγά απαραίτητη προϋπόθεση είναι να υπάρχουν λειτουργικών ικανά β- κύτταρα.

Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά εκκριταγωγών της ινσουλίνης [30]

Κατηγορία	Σκευάσματα	Φυσιολογικός μηχανισμός δράσης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Αποτελεσματικότητα
Σουλφονουλορίες	Γλικλαζίδη Γλιμεπιρίδη Γλιβενκλαμίνη	Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα (κλείσιμο διαύλων K_{ATP} στα β - κύτταρα)	Μεγάλη εμπειρία Μείωση καρδιαγγειακών επιπλοκών (UKPDS) Μειωμένο κόστος	Υπογλυκαιμία (λιγότερο η γλικλαζίδη) Αύξηση βάρους Μη βέβαιη καρδιαγγειακή ασφάλεια Προσαρμογή της δόσης / αποφυγή σε νεφρική βλάβη	Υψηλή
Γλινίδες	Ρεπαγλινίδη Νατεγλινίδη	Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα (κλείσιμο διαύλων K_{ATP} στα β - κύτταρα)	Μείωση μεταγευματικών εξάρσεων γλυκόζης Ευέλικτο δοσολογικό σχήμα Ασφαλής σε προχωρημένη νεφρική νόσο με προσοχή της δοσολογίας	Υπογλυκαιμία Αύξηση βάρους Μη βέβαιη καρδιαγγειακή ασφάλεια Πολλαπλές δόσεις ημερησίως Αναστολή ισχαιμικού pre-conditioning	Μέτρια – Υψηλή

<p>Αναστολείς DPP- 4</p>	<p>Σιταγλιπτίνη Βιλνταγλιπτίνη Σαξαγλιπτίνη Λιναγλιπτίνη Αλογλιπτίνη</p>	<p>Γλυκοζοεξαρτώμενη αύξηση έκκρισης ινσουλίνης και μείωση έκκρισης γλυκαγόνης (αναστολή DPP-4 ενζύμου που οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων GLP-1)</p>	<p>Όχι υπογλυκαιμία Ουδέτερη ως προς το βάρος Καλά ανεκτά</p>	<p>Αγγειοίδημα/ ουρτικάρια Παγκρεατίτιδα Αύξηση του αριθμού των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια Προσαρμογή δόσης (με εξαίρεση την λιναγλιπτίνη) / αποφυγή σε νεφρική βλάβη Αυξημένο κόστος</p>	<p>Μέτρια</p>
<p>GLP-1 αγωνιστές</p>	<p><u>Βραχείας δράσης</u> Εξενατίδη Λισιξενατίδη <u>Μακράς δράσης</u> Ντουλαγλουτίδη Εξενατίδη LAR Λιραγλουτίδη Σεμαγλουτίδη</p>	<p><u>αφορούν και τις 2 κατηγορίες</u> Γλυκοζοεξαρτώμενη αύξηση έκκρισης ινσουλίνης και μείωση έκκρισης γλυκαγόνης Καθυστέρηση γαστρικής κένωσης Αύξηση κορεσμού (ενεργοποίηση GLP -1 υποδοχέων)</p>	<p><u>αφορούν και τις 2 κατηγορίες</u> Όχι υπογλυκαιμία Μείωση βάρους Μείωση μεταγευματικών εξάρσεων γλυκόζης Μείωση μερικών καρδιαγγειακών πα- ραγόντων κινδύνου</p>	<p><u>αφορούν και τις 2 κατηγορίες</u> Γαστρεντερικές διαταραχές Αύξηση καρδια- κού ρυθμού Παγκρεατίτιδα Υπερπλασία C- κυττάρων Μυελοειδές νεόπλασμα θυρεοειδούς σε πειραματόζωα Ενέσιμη θεραπεία</p>	<p><u>Βραχείας δράσης</u> Μέτρια – Υψηλή <u>Μακράς δράσης</u> Υψηλή - Πολύ υψηλή</p>

2) Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης

Στους ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης ανήκουν οι διγουανίδες (μετφορμίνη) και οι θειαζολινεδιόνες ή γλιταζόνες ή TZDs (πιογλιταζόνες)

Πίνακας 6: Χαρακτηριστικά ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης [30]

Κατηγορία	Σκευάσματα	Φυσιολογικός μηχανισμός δράσης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Αποτελεσματικότητα
Διγουανίδες	Μετφορμίνη	Μείωση ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (ενεργοποίηση AMP - κινάσης)	Μεγάλη εμπειρία Όχι υπογλυκαιμία Μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων Μειωμένο κόστος	Γαστρεντερικές διαταραχές Γαλακτική οξέωση Μείωση B12 Χρήση με προσοχή / προσαρμογή της δόσης για τα διάφορα στάδια της ΧΝΝ (μισή δόση εάν ήδη λαμβάνει ο ασθενής και όχι ξεκίνημα για e-GFR 30- 44 ml/min ⁻¹ , αντενδείκνυται για e-GFR<30 ml/min ⁻¹)	Υψηλή
Γλιταζόνες	Πιογλιταζόνη	Αύξηση ινσουλινοευαισθησίας (ενεργοποίηση πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα PPR-γ)	Όχι υπογλυκαιμία Μεγαλύτερη διατήρηση γλυκαιμικού ελέγχου Αύξηση HDL Μείωση τριγλυκεριδίων Μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων Χαμηλό κόστος	Αύξηση του βάρους Οίδημα/ καρδιακή ανεπάρκεια Οστική απώλεια Κατάγματα	Υψηλή

3) Αναστολείς α- γλυκοσιδασών

Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής εμποδίζουν τη διάσπαση των δισακχαριτών. Επειδή η απορρόφηση των υδατανθράκων γίνεται με τη μορφή των μονοσακχαριτών, η παρεμπόδιση της διάσπασης των δισακχαριτών έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της απορρόφησης των υδατανθράκων. Ο κύριος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας είναι η ακαρβόζη.

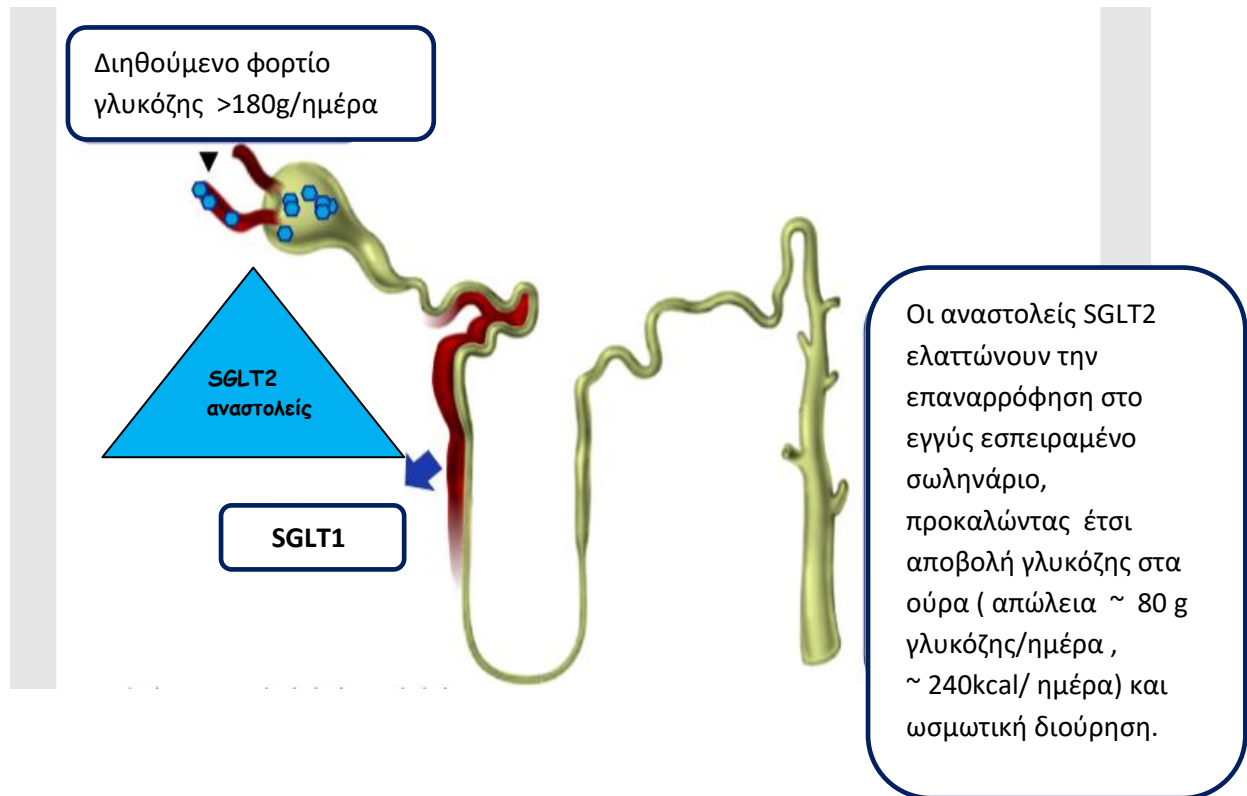
Πίνακας 7: Χαρακτηριστικά αναστολέων α- γλυκοσιδασών [30]

Κατηγορία	Σκευάσματα	Φυσιολογικός μηχανισμός δράσης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Αποτελεσματικότητα
Αναστολείς α-γλυκοσιδασών	Ακαρβόζη	Επιβράδυνση εντερικής απορρόφησης υδατανθράκων (αναστολή α-γλυκοσιδάσης)	Όχι υπογλυκαιμία Μείωση μεταγευματικών εξάρσεων γλυκόζης Καρδιαγγειακή ασφάλεια Χαμηλό κόστος	Γαστρεντερικές διαταραχές Πολλαπλές δόσεις ημερησίως Προσαρμογή της δόσης/ αποφυγή σε νεφρική βλάβη	Χαμηλή –Μέτρια

4) Γλιφλοζίνες (αναστολείς του συμμεταφορέα-2 νατρίου – γλυκόζης)

Η κατηγορία αυτή, αναστέλλοντας τον συμμεταφορέα νατρίου – γλυκόζης, αναστέλλει την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και αυξάνει την νεφρική αποβολή της γλυκόζης [24]. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η νταπαγλιφλοζίνη, η καναγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη. Βασικό πλεονέκτημα της κατηγορίας είναι ότι τα φάρμακα αυτά μπορεί να χορηγηθούν σε οποιοδήποτε στάδιο του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με μικρό κίνδυνο υπογλυκαιμίας και με παράλληλη μείωση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης.

Σχήμα 10: Αποβολή γλυκόζης από τους νεφρούς μέσω αναστολής SGLT-2 αναστολέων [24].



Πίνακας 8 :Χαρακτηριστικά αναστολέων του συμμεταφορέα-2 νατρίου-γλυκόζης [30]

Κατηγορία	Σκευάσματα	Φυσιολογικός μηχανισμός δράσης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Αποτελεσματικότητα
Γλιφλοζίνες (SGLT-2 αναστολείς)	Νταπαγλιφλοζίνη Καναγλιφλοζίνη Εμπαγλιφλοζίνη	Αναστολή επαναρρόφησης γλυκόζης από τους νεφρούς (αναστολή SGLT-2 στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο)	Όχι υπογλυκαιμία Μείωση σωματικού βάρους Μείωση της αρτηριακής πίεσης Δράση σε όλα τα στάδια του ΣΔ2	Λοιμώξεις ουρογεννητικού συστήματος Αφυδάτωση, υπόταση, ζάλη Αύξηση LDL Αύξηση κρεατινίνης (πρόσκαιρη) Προσαρμογή της δόσης/ αποφυγή σε νεφρική βλάβη	Μέτρια – Υψηλή (εξαρτώμενη από το GFR)

ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες οι ενδείξεις ινσουλινοθεραπείας για ασθενείς με ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι οι εξής:

- Αρχική σταθεροποίηση των ασθενών με σοβαρή υπεργλυκαιμία
- Διαβήτη κύησης
- Στο χειρουργείο
- Ασθενείς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με αντιδιαβητικά δισκία
 - 2 κατηγοριών δισκίων, ειδικά εάν η HbA1C είναι >8,5%
 - 3 κατηγοριών δισκίων εκ των οποίων η μία αφορά ινσουλινοεκκριτικό φάρμακο
- Άτομα με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια
- Άτομα με ανερχόμενη νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη >1,8)
- Άτομα που πάσχουν από ηπατίτιδα

Οι περισσότεροι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ξεκινούν την ινσουλινοθεραπεία με μία δόση βασικής ινσουλίνης πριν τη βραδινή κατάκλιση, που προστίθεται στη θεραπεία με αντιδιαβητικά δισκία. Στην περίπτωση αυτή η **βασική ινσουλίνη** είναι σκεύασμα **μέσης** ή **μακράς** δράσης (ανθρώπινου τύπου ή ανάλογα). Όταν χρησιμοποιούνται σκευάσματα μέσης διάρκειας δράσης συνήθως απαιτούνται 2 δόσεις , πρωί και βράδυ. Μία άλλη επιλογή είναι η χορήγηση **έτοιμου μείγματος**. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η μη παράλειψη γευμάτων μετά την ένεση μείγματος ινσουλίνης.

Πίνακας 9: Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά ινσουλινών μέσης δράσης, μακράς δράσης και έτοιμων μειγμάτων.

Σκεύασμα ινσουλίνης	Έναρξη δράσης (λεπτά)	Μέγιστη δράση (ώρες)	Διάρκεια δράσης (ώρες)
Μέσης δράσης Ισοφανική (N.P.H)	120-240	4-10	10-16
Μακράς δράσης			
• Glargine U100 (Lantus)	120 -240 120 -240	- -	20-24 16-20
• Detemir (Levemir)	>120 >120	- -	>40 >24
• Deglutec (Tresiba)			
• Glargine U300 (Toujeo)			
Μείγματα ινσουλινών			
• 75/25 (75% μέσης - 25% υπερταχείας Lispro)	5 – 15	Διφασική	10-16
• 70/30 (70% μέσης - 30% ταχείας)	30 – 60	Διφασική	10-16
• 70/30 (70% μέσης - 30% υπερταχείας - aspart)	5 – 15	Διφασική	10-16
• 50/50 (50% μέσης - 50% υπερταχείας - lispro)	30 – 60	Διφασική	10-16

Οι βασικές ινσουλίνες **μακράς δράσης** αποτελούν επανάσταση στην αντιμετώπιση του διαβήτη. Έχουν σημαντικά μικρότερη μεταβλητότητα στη δράση τους συγκριτικά με τις άλλες ινσουλίνες ενδιάμεσης δράσης (ανθρώπινες ισοφανικές), μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών, κυρίως των νυχτερινών. Η δοσολογία έναρξης είναι 10 μονάδες ή 0,1 - 0, 2 μονάδες/kg/ημέρα ανάλογα με τον βαθμό υπεργλυκαιμίας. Στη συνέχεια η τιτλοποίηση γίνεται με βάση την τιμή σακχάρου νηστείας, προσθέτοντας 2 μονάδες κάθε τρεις μέρες.

Με την πάροδο του χρόνου, λόγω εξέλιξης της φύσης του διαβήτη, ο ασθενής υπό βασική ινσουλίνη και αντιδιαβητικά δισκία δεν επιτυγχάνει τους στόχους της γλυκαιμικής ρύθμισης. Οπότε τα επόμενα θεραπευτικά βήματα είναι τα εξής:

- Διατήρηση της βασικής ινσουλίνης και προσθήκη μίας δόσης ταχείας δράσης ινσουλίνης πριν το κυρίως γεύμα (**σχήμα basal plus**). Στο σχήμα αυτό προτείνεται η μείωση της βασικής ινσουλίνης κατά τον αριθμό των μονάδων που δίνονται ως γευματική. Αν η γευματική γίνεται το βράδυ ίσως χρειάζεται μεγαλύτερη μείωση, ενώ εάν η γευματική γίνεται το πρωί ίσως χρειαστεί μικρότερη μείωση. Η έναρξη της γευματικής γίνεται με 4 μονάδες και η τιτλοποίηση με 2 προσθήκη 2 μονάδων, ώσπου η τιμή γλυκόζης 2 ώρες μετά το γεύμα να μην είναι υψηλότερη από τα 140 – 160mg/dl. Ως προς τα δισκία διατηρείται η μετφορμίνη.
- Διακοπή της βασικής ινσουλίνης και έναρξη έτοιμων μειγμάτων 2 ή και 3 φορές την ημέρα. Τα έτοιμα μείγματα μπορούν να αποτελέσουν εύλογη επιλογή όταν οι στόχοι είναι λιγότερο αυστηροί, σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, άτομα με μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, σταθερό ωράριο γευμάτων, περιορισμένη κινητικότητα, συννοσηρότητα, άρνηση ή αδυναμία πολλαπλών ενέσεων.
- Εντατικοποιημένο σχήμα με διατήρηση βασικής και πλήρη υποκατάσταση της γευματικής ινσουλίνης με προσθήκη μιας ταχείας δράσης πριν από κάθε γεύμα (**σχήμα basal bolus**). Το σχήμα αυτό αποτελεί εύλογη θεραπευτική επιλογή όταν οι στόχοι είναι αυστηρότεροι, αφορά νεότερα άτομα με αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης, ισχυρό κίνητρο, άστατο ωράριο και κυρίως διάθεση και ικανότητα για πολλαπλές ενέσεις.

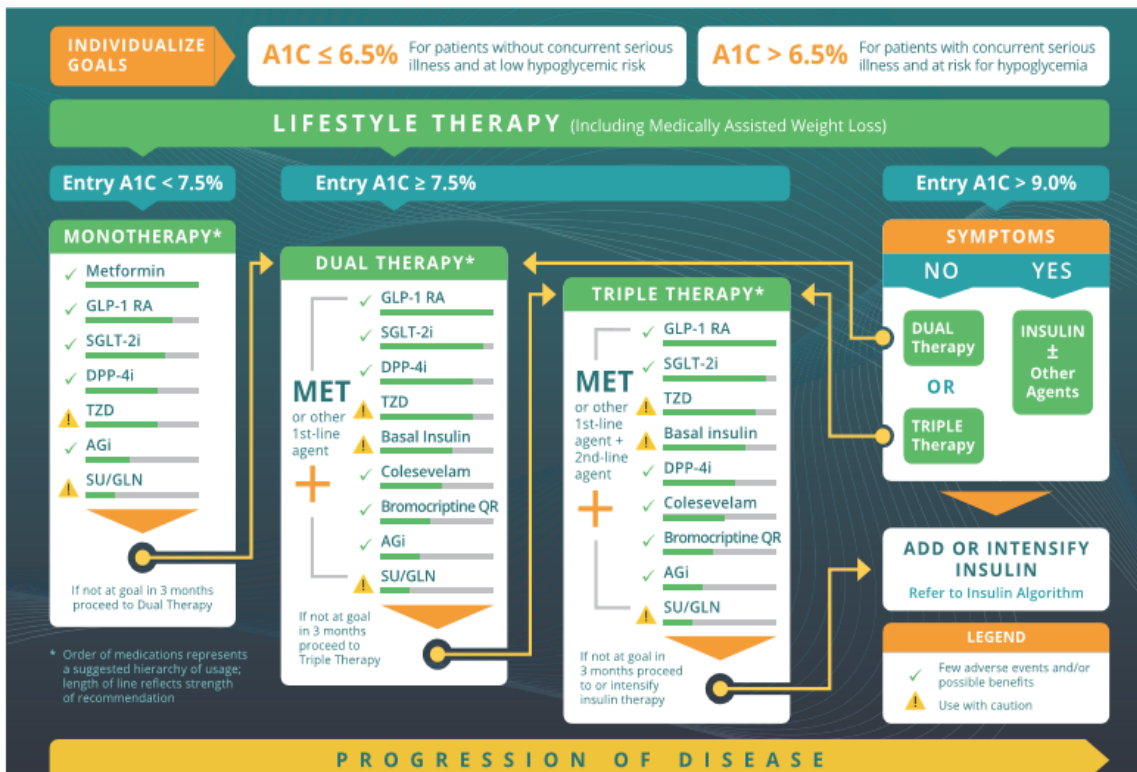
Στον **πίνακα 10** που ακολουθεί περιγράφονται τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των ινσουλινών υπερταχείας δράσης (ανάλογα ινσουλίνης) και ταχείας δράσης (ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες ταχείας δράσης ή διαλυτή ινσουλίνη ή κρυσταλλική) που χρησιμοποιούνται στα σχήματα basal plus και basal bolus plus.

Πίνακας 10: Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά ινσουλινών υπερταχείας και ταχείας δράσης

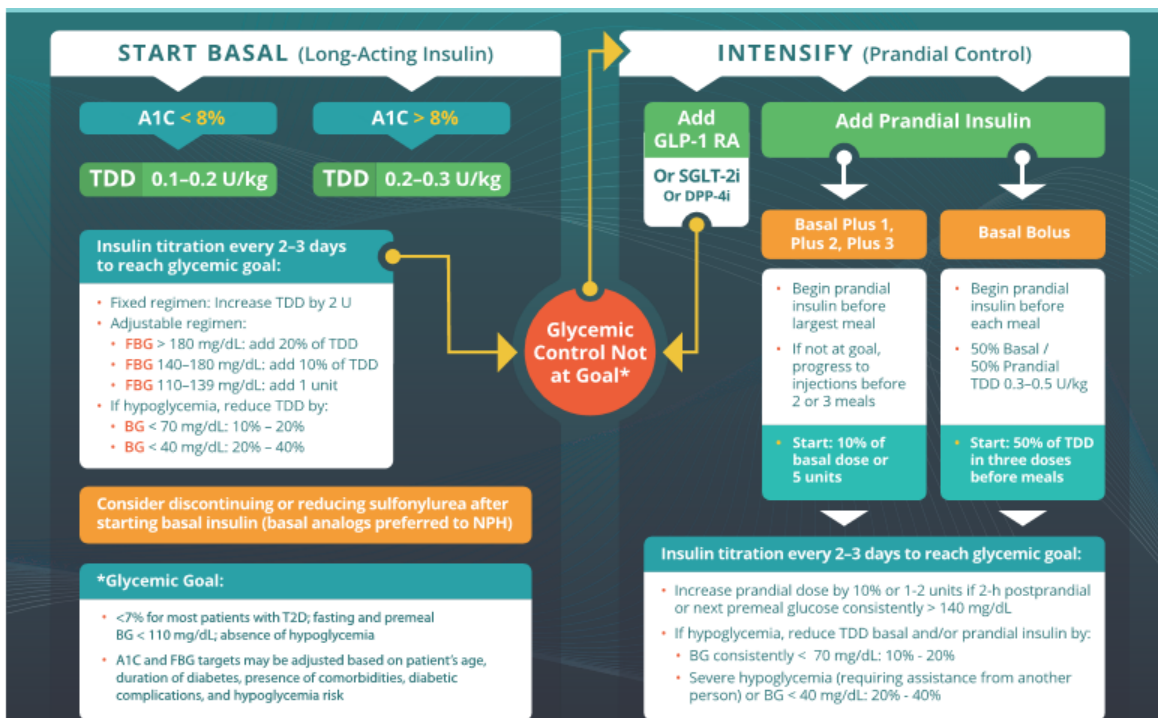
Σκεύασμα ινσουλίνης	Έναρξη δράσης (λεπτά)	Μέγιστη δράση (ώρες)	Διάρκεια δράσης (ώρες)
Υπερταχείας δράσης (ανάλογα ινσουλίνης) <ul style="list-style-type: none"> • Aspart • Lispro • Glulisine 	<p>5 – 15</p> <p>5 – 15</p> <p>5 – 15</p>	<p>½ - 1 ½</p> <p>½ - 1 ½</p> <p>½ - 1 ½</p>	<p>3-5</p> <p>3-5</p> <p>3-5</p>
Ταχείας δράσης Ανθρωπίνου τύπου ινσουλίνες ταχείας δράσης ή διαλυτή ή κρυσταλλική	30-60	2-3	5-8

Στο **σχήμα 11** που ακολουθεί συνοψίζεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος συνολικής αντιμετώπισης του ΣΔ2, ενώ στο **σχήμα 12** ο αλγόριθμος εντατικοποίησης της ινσουλινοθεραπείας, όπως προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες 2018 του AACE/ACE (American Association of Clinical Endocrinologist/ American College of Endocrinology) [31].

Σχήμα 11: Αλγόριθμος γλυκαιμικού ελέγχου [31]



Σχήμα 12: Αλγόριθμος εντατικοποίησης της ινσουλινοθεραπείας [31]



1.1.8 ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η διατροφική θεραπεία αποτελεί αναπόσπαστο και καθοριστικό κομμάτι της συνολικής διαχείρισης του ΣΔ τύπου 2 [32]. Κύριοι στόχοι της είναι :

- Η προώθηση και υποστήριξη ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου , δίνοντας έμφαση στην ποικιλία πλούσιων διατροφικά τροφίμων στις κατάλληλες μερίδες, με στόχο της βελτίωση της υγείας του ατόμου και πιο συγκεκριμένα:
 - επίτευξη εξατομικευμένων στόχων γλυκαιμικού ελέγχου, αρτηριακής πίεσης και λιπιδίων. Γενικοί στόχοι όπως προτείνονται από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία είναι οι ακόλουθοι:
 - ✓ HbA1C <7%
 - ✓ Αρτηριακή πίεση <140/80 mmHg
 - ✓ LDL χοληστερόλη <100 mg/dl (<70 σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου)
 - ✓ HDL χοληστερόλη >40 mg/dl (για τους άνδρες)
& >50 mg/dl (για τις γυναίκες)
 - Επίτευξη και διατήρηση κατάλληλου σωματικού βάρους
 - Πρόληψη ή επιβράδυνση των επιπλοκών του διαβήτη που είναι απόρροια του μη καλού γλυκαιμικού ελέγχου.
- Ο καθορισμός των διατροφικών αναγκών του ατόμου που βασίζεται στις προσωπικές και πολιτισμικές του προτιμήσεις, στο κοινωνικοπολιτικό του επίπεδο καθώς και στην προθυμία και αντιληπτική του ικανότητα.
- Η διατήρηση της απόλαυσης του φαγητού, με την παροχή θετικών μηνυμάτων για τις διαθέσιμες διατροφικές επιλογές, και τον περιορισμό μόνο όταν υπάρχει επιστημονική ένδειξη.
- Η παροχή πρακτικών εργαλείων για τον προγραμματισμό των γευμάτων, παρά η έμφαση σε μεμονωμένα μακρο-, μικρο-, θρεπτικά συστατικά ή μεμονωμένα τρόφιμα

Στον **πίνακα 11** που ακολουθεί, συνοψίζονται οι συστάσεις της διατροφικής θεραπείας, και στον **πίνακα 12** αναλύονται τα χαρακτηριστικά των κύριων διατροφικών μοντέλων που προτείνονται στον ΣΔ2.

Πίνακας 11: Κύριες συστάσεις της διατροφικής θεραπείας [32-34]

<p>Ενεργειακή ισορροπία</p>	<p>Μείωση της ενεργειακής πρόσληψης μέσω ενός υγιεινού διατροφικού πλάνου σε υπέρβαρο ($\Delta\text{ΜΣ}\geq 25$) και παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ}\geq 30$). Απώλεια 5-10% του αρχικού σωματικού βάρους θα επιφέρει βελτίωση στην HbA1C, στα λιπίδια και την αρτηριακή πίεση.</p>
<p>Ιδανική αναλογία μακροθρεπτικών συστατικών</p>	<p>Δεν υπάρχει ιδανική αναλογία. Η κατανομή των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το διατροφικό πρόγραμμα του κάθε ατόμου, τις προτιμήσεις και τους μεταβολικούς του στόχους.</p>
<p>Διατροφικό πρότυπο</p>	<p>Ποικιλία διατροφικών μοντέλων με διάφορα ποσοστά θρεπτικών συστατικών είναι ευεργετικά για τη διαχείριση του διαβήτη: μεσογειακή διαίτα, χορτοφαγικές δίαιτες (αυγο-γαλακτο-φυτοφάγοι, αυστηροί φυτοφάγοι), δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων (low carbohydrate), δίαιτα χαμηλού λίπους (low fat), δίαιτα DASH</p>
<p>Υδατάνθρακες</p>	<p>Δεν υπάρχει μία ιδανική ποσότητα (το εύρος των συστάσεων κυμαίνεται από 45-60% της ενεργειακής πρόσληψης, όχι <130g/ ημέρα. Η ποσότητα των υδατανθράκων και η διαθέσιμη ινσουλίνη θα πρέπει να είναι οι πιο σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης και αυτοί να λαμβάνονται υπόψιν στον σχεδιασμό του προγράμματος . Προτείνεται η πρόσληψη υδατανθράκων από: φρούτα , λαχανικά, ολικής άλεσης τρόφιμα, όσπρια και γαλακτοκομικά και η αποφυγή υδατανθρακικών πηγών που περιέχουν πρόσθετα λίπη, σάκχαρα και αλάτι.</p>
<p>Γλυκαιμικός δείκτης και γλυκαιμικό φορτίο</p>	<p>Προτείνεται η επιλογή τροφίμων και διαιτών χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και χαμηλού γλυκαιμικού φορτίου. Ωστόσο, δεν επιβεβαιώνεται απ' όλες τις μελέτες το ανεξάρτητο όφελος τους στον γλυκαιμικό έλεγχο (αδυναμία και μη αξιοπιστία του δείκτη αυτού κάθε αυτόν, επίδραση φυτικών ινών που περιέχονται στα τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη κλπ)</p>
<p>Διαιτητικές ίνες και ολικής άλεσης</p>	<p>Να καλύπτεται η σύσταση του γενικού πληθυσμού δηλ 14g/1000kcal (~25g/ ημέρα για τις γυναίκες και 38g/ ημέρα για τους άνδρες). Ακόμη πιο ευεργετική και ιδανική η πρόσληψη</p>

	>40g /ημέρα (ή 20g/1000 kcal).
Σακχαρόζη και απλά σάκχαρα	Η συνολική πρόσληψη απλών σακχάρων δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 10% της ενεργειακής πρόσληψης. Στα άτομα με ΣΔ η φρουκτόζη παράγει χαμηλότερη μεταγευματική απόκριση της γλυκόζης όταν αντικαθιστά τη σακχαρόζη ή το άμυλο στη δίαιτα. Εντούτοις αυτό το πλεονέκτημα επισκιάζεται από το γεγονός ότι η φρουκτόζη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τα επίπεδα λιπιδίων στο πλάσμα. Συνεπώς η προσθήκη φρουκτόζης στη δίαιτα του διαβητικού δεν συστήνεται. Δεν υπάρχει λόγος να συστήνεται η αποφυγή τροφίμων που περιέχουν φυσικά αποφυγή τροφίμων που περιέχουν φυσικά τη φρουκτόζη στους διαβητικούς. Η φρουκτόζη από φρούτα, λαχανικά μπορεί να καλύπτει το 3–4% της ενεργειακής πρόσληψης .
Πρωτεΐνες	Σε διαβητικούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία – η σύσταση όμοια με του γενικού πληθυσμού (1-1,5g/kg ενεργού σωματικού βάρους ή 15 – 20% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης). Σε πρώιμα στάδια ΧΝΝ συστήνεται πρωτεϊνική πρόσληψη 0,8 – 1,0g/kg ΣΒ/ ημέρα. Σε προχωρημένο στάδιο νεφρικής νόσου 0,8 g/kg ΣΒ μπορεί να βελτιώσει δείκτες νεφρικής λειτουργίας (ρυθμός απέκκρισης αλβουμίνης ούρων, ρυθμό σπειραματικής διήθησης)
Διαιτητικό λίπος	Δεν υπάρχει ιδανική ποσότητα, εξατομίκευση των στόχων. Καίριας σημασίας η ποιότητα του λίπους <ul style="list-style-type: none"> • Κορεσμένα λιπαρά οξέα: ≤10% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης (σε αυξημένη LDL ≤7% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) • Trans λιπαρά οξέα: ελαχιστοποίηση • Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA): 10-20% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης • Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA): έως 10% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης , έμφαση σε τρόφιμα πλούσια σε ω3 λιπαρά οξέα (EPA & DHA από λιπαρά κυρίως ψάρια) ψάρι ≥2 μερίδων / εβδομάδα • χοληστερόλη δίαιτας: 200 mg/day • Δεν συστήνεται για τους διαβητικούς πρόσληψη ω3 λιπαρών από συμπληρώματα για πρόληψη ή θεραπεία καρδιαγγειακών συμβαμάτων
Φυτοστανόλες και στερόλες	Τα άτομα με διαβήτη και δυσλιπιδαιμία μπορούν να έχουν μία μέτρια μείωση της ολικής & LDL χοληστερόλης με την πρόσληψη 1,6 – 3g/ημέρα από φυτοστανόλες & στερόλες που περιέχονται σε εμπλουτισμένα τρόφιμα
Μικροθρεπτικά συστατικά και συμπληρώματα βοτάνων	Σε μη ανεπάρκεια , δεν φαίνεται να υπάρχει όφελος από την συμπληρωματική πρόσληψη βιταμινών και ιχνοστοιχείων. Μη τεκμηριώση μακροχρόνιας ασφάλειας. Ενθάρρυνση καθημερινής κατανάλωσης φυσικών τροφών πλούσιων σε αντιοξειδωτικά (τοκοφερόλες, πολυφαινόλες, φλαβονοειδή, φυτικό οξύ), ιχνοστοιχεία και βιταμίνες όπως είναι τα λαχανικά και τα φρούτα ώστε να εξασφαλίζεται η συνιστώμενη πρόσληψη όλων των μικροθρεπτικών συστατικών.
Αλκοόλ	Δεν συστήνεται έναρξη κατανάλωσης. Εάν ήδη υπάρχει

	<p>πρόσληψη, συστήνεται να μην ξεπερνάει το 1 ποτό για τις γυναίκες (10g/αλκοόλης/ημέρα) και τα 2 ποτά για τους άνδρες (20g/αλκοόλης/ ημέρα).</p>
Αλάτι	<p>Νάτριο: <2.300mg/ημέρα (1κ.γλυκού αλάτι περιλαμβάνει και αυτό που περιέχεται στα τρόφιμα & το επιτραπέζιο). Περαιτέρω μείωση θα πρέπει να εξατομικεύεται σε διαβητικούς με υπέρταση, σε ασθενείς >50χρ & σε ασθενείς με ΧΝΝ</p> <p>Κάλιο: ≥ 4.700mg/ ημέρα εκτός από τους ασθενείς με διαταραχή της απέκκρισης καλίου. Το κάλιο βοηθά στην αντιστάθμιση της υψηλής πρόσληψης νατρίου, ευοδώνοντας την απέκκριση νατρίου από τα νεφρά.</p>
<p>Μη θερμιδικές γλυκαντικές ουσίες (σακχαρίνη, ασπαρτάμη, ακετοσουλφαμικό κάλιο, κυκλαμικό οξύ, σουκραλόζη , στέβια)</p> <p>Ολιγοθερμιδικές γλυκαντικές ουσίες (πολυόλες όπως σορβιτόλη, μαλτιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, ξυλιτόλη)</p> <p>Φρουκτόζη</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ασφαλή (υπάρχει έγκριση από τον FDA) ➤ Η αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη πολύ υψηλότερη συγκριτικά με την μέση εκτιμώμενη κατανάλωση) ➤ η χρήση τους μπορεί να μειώσει τη συνολική πρόσληψη θερμίδων και υδατανθράκων αν γίνει αντικατάσταση άλλων θερμιδικών γλυκαντικών (προσοχή να μην επιφέρει πρόσθετη αύξηση από άλλες πηγές ενέργειας στα οποία προστίθενται) <p>Είναι ασφαλείς και μπορούν να χρησιμοποιούνται. Ωστόσο, σε μεγάλη ποσότητα μπορούν να έχουν υπακτική δράση.</p> <p>Ίδια θερμιδική απόδοση με την σακχαρόζη. Στην αρχική φάση του μεταβολισμού της δεν απαιτεί παρουσία ινσουλίνης, εν συνεχεία όμως η φρουκτόζη εισέρχεται στη γλυκολυτική οδό, όπου απαιτείται παρουσία ινσουλίνης. Μπορεί να αυξήσει τα τριγλυκερίδια και σε μερικά άτομα το ουρικό οξύ. Συνεπώς η προσθήκη φρουκτόζης δεν συστήνεται.</p>

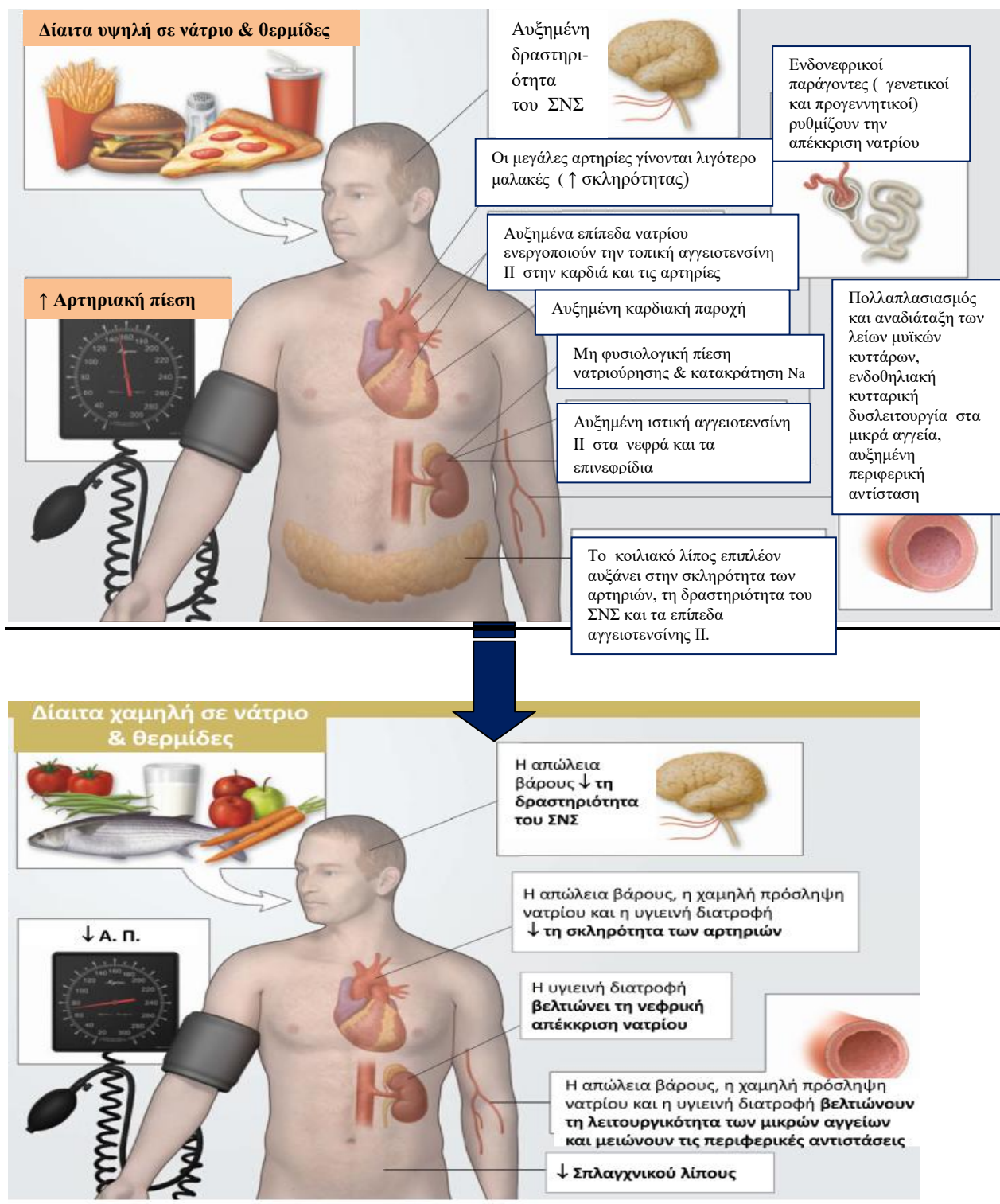
Πνακας 12: Είδη διατροφικών προτύπων [32, 35, 36]

Είδη διατροφικών προτύπων	Περιγραφή
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ	<p>Μεγάλη κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών, ψωμιού, δημητριακών, οσπρίων, ξηρών καρπών, ψαριού, ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λίπους, μικρή ως μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, λιγότερα από 4 αβγά/εβδομάδα, αραιή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση κρασιού με τα γεύματα. Επιλογή ελάχιστα επεξεργασμένων, εποχικών, παραδοσιακών και τοπικών</p>

	<p>προϊόντων. Περιλαμβάνει την επαρκή πρόσληψη νερού, τη φυσική δραστηριότητα και την ανάπαυση. Έμφαση στο αίσθημα κοινότητας των γευμάτων (οικογενειακή συγκέντρωση).</p>
<p>ΧΟΡΤΟΦΑΓΙΚΕΣ (ΑΥΓΟ-ΓΑΛΑΚΤΟ-ΦΥΤΟΦΑΓΟΙ, ΑΥΣΤΗΡΟΙ ΦΥΤΟΦΑΓΟΙ)</p>	<p>Χαρακτηρίζονται από χαμηλή πρόσληψη κορεσμένου λίπους και χοληστερόλης, λόγω απουσίας του κρέατος, και η αυξημένη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης, ξηρών καρπών και προϊόντων σόγιας. Η διαφορά αυτών των δύο χορτοφαγικών διατρώων είναι η κατανάλωση αυγών και γαλακτοκομικών προϊόντων που επιτρέπεται στους αυγο- γαλακτοφάγους και απογορεύεται στους αυστηρούς φυτοφάγους.</p>
<p>ΧΑΜΗΛΟΥ ΛΙΠΟΥΣ (low fat)</p>	<p>Η ολική προσλαμβανόμενη ποσότητα λίπους πρέπει να είναι μικρότερη του 30% και η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων <10% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Δίνεται έμφαση στην κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, ψωμιού, ζυμαρικών, δημητριακών ολικής άλεσης, άπαχου κρέατος, γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά.</p>
<p>ΧΑΜΗΛΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ (low carbohydrate)</p>	<p>Δεν υπάρχει ακριβής ορισμός της δίαιτας χαμηλών υδατανθράκων. Συμπεριλαμβάνονται δίαιτες πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (21- 70g υδατανθράκων/ ημέρα) και δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (30-40% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης). Επικεντρώνεται στην κατανάλωση τροφίμων πλούσια σε πρωτεΐνη (κρέας, ψάρι, πουλερικά, αβγά , τυρί), σε λίπη (ελαιόλαδο, βούτυρο, ελιές, αβοκάντο) και σε λαχανικά χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (χόρτα, αγγούρι, καρότο, πράσινες σαλάτες, μπρόκολο, μανιτάρια). Αποφεύγεται η κατανάλωση ψωμιού, προϊόντα δημητριακών και τα τρόφιμα που περιέχουν ζάχαρη. Δίαιτες με πολύ χαμηλούς υδατάνθρακες όπως Atkins και Ducan, δεν πρέπει να ακολουθούνται από διαβητικούς ασθενείς γιατί ενέχουν αρκετούς κινδύνους.</p>
<p>ΔΙΑΙΤΑ DASH</p>	<p>Το κύριο χαρακτηριστικό αυτού του μοντέλου είναι η μειωμένη πρόσληψη νατρίου στα 2300mg/ημέρα. Τα άλλα χαρακτηριστικά της είναι η κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, δημητριακών ολικής άλεσης, ψαριών, πουλερικών, ξηρών καρπών και γαλακτοκομικών</p>

με χαμηλά λιπαρά. Είναι μειωμένη η συνολική πρόσληψη λίπους και δη κορεσμένων λιπαρών, κόκκινου κρέατος, γλυκών και ροφημάτων που περιέχουν ζάχαρη. Το συγκεκριμένο μοντέλο απευθύνεται κυρίως σε υπερτασικούς .

Σχήμα 13: Θεραπευτικές επιδράσεις υγιεινών διατροφικών προτύπων με μείωση νατρίου και απώλεια βάρους [37].



ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η επιβλεπόμενη προπόνηση με ασκήσεις μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης, το οξειδωτικό στρες, συμβάλλει στην απώλεια βάρους και διατήρηση αυτής της απώλειας, τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και βελτιώνει την καρδιοαναπνευστική λειτουργία[5]. Έτσι, στην περίπτωση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η προγραμματισμένη άσκηση αποτελεί μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης του σακχαρώδη διαβήτη

τύπου 2. Με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει ιατρική αντένδειξη, προτείνονται [33, 34]:

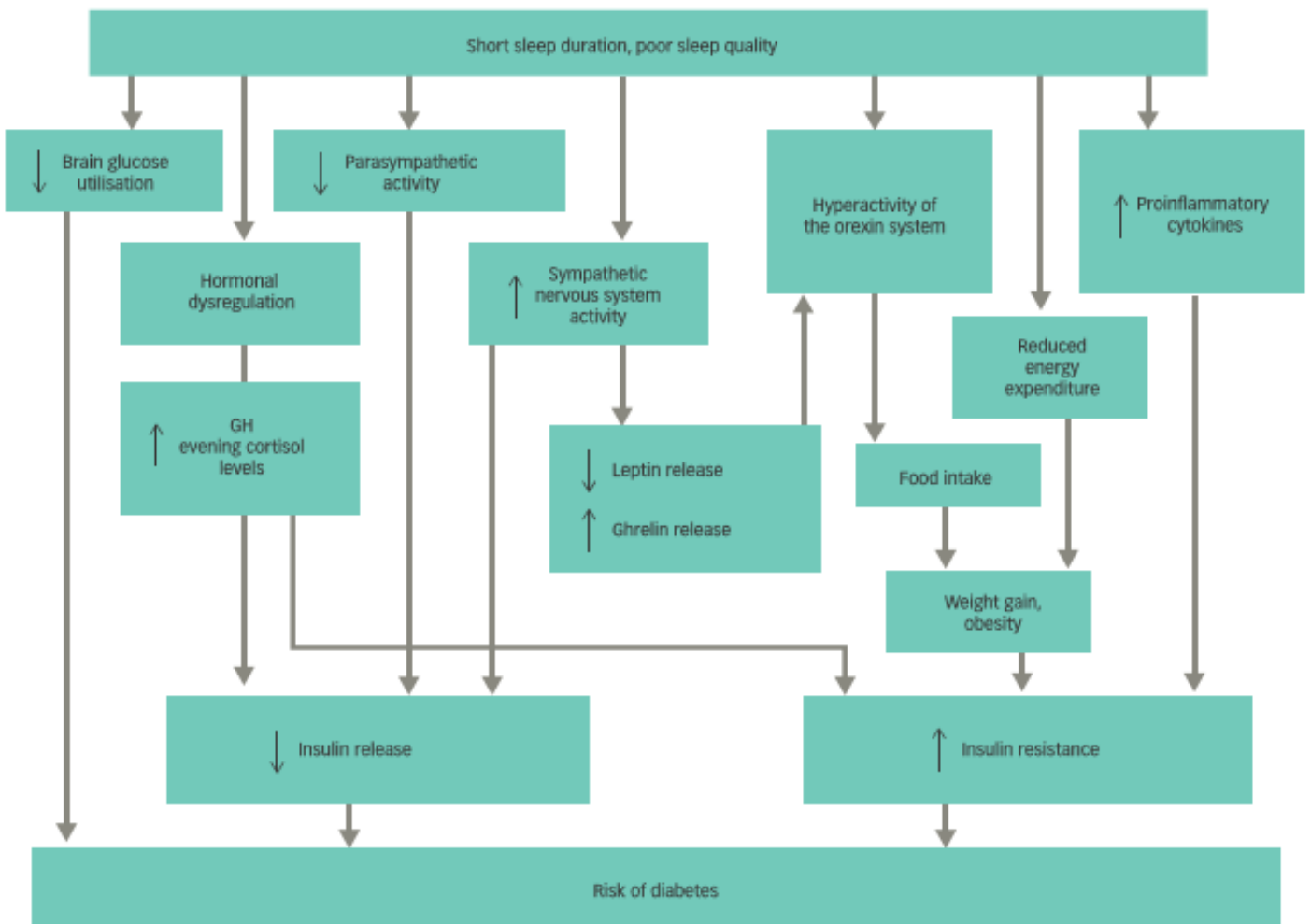
- τουλάχιστον 150' μέτριας άσκησης την εβδομάδα (αυτό μεταφράζεται σε 30' άσκηση μέτριας έντασης με συχνότητα 5 φορές/εβδομάδα)
- ή 75-90' έντονης άσκησης την εβδομάδα (αυτό μεταφράζεται σε τουλάχιστον 20' έντονης άσκησης με συχνότητα 3 φορές/εβδομάδα)
- η άσκηση μπορεί να είναι τμηματική. **Προϋπόθεση** η άσκηση να συνεχής για τουλάχιστον 10' για να συνυπολογίζεται στην συνολική ημερήσια δραστηριότητα
- όχι πάνω από 2 συνεχόμενες ημέρες χωρίς άσκηση
- αποφυγή καθιστικής δραστηριότητας (τηλεόραση) και όταν είναι αναγκαία λόγω επαγγελματικών υποχρεώσεων (πχ εργασία σε υπολογιστή) να μεσολαβούν τακτικά διαλείμματα (όχι >90 λεπτά χωρίς κίνηση)
- οι ασκήσεις με αντιστάσεις προτείνονται τουλάχιστον 2 φορές/εβδομάδα
- μεγαλύτερης διάρκειας άσκηση, μπορεί να επιφέρει μεγαλύτερη μείωση της HbA1C.

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Μαζί με τη διατροφή και την άσκηση, ακρογωνιαίοι λίθοι της επιτυχημένης συνολικής θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αποτελούν η αξιολόγηση και βελτίωση των συνηθειών του ύπνου (**διάγραμμα 2**)[38] , η διακοπή του καπνίσματος και η στόχευση στην τροποποίηση της συμπεριφοράς [31, 39]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η προσκόλληση στις αλλαγές του τρόπου ζωής δεν είναι πάντα η επιθυμητή [40]. Σε αρκετές μελέτες, μόνο το 15% των ασθενών πέτυχαν μία απώλεια βάρους $\geq 10\%$ και οι περισσότεροι επανέκτησαν το βάρος τους, με την καλύτερη μέση απώλεια να είναι 3-4 κιλά στα 2 και 4 χρόνια. Προγράμματα παρέμβασης που στοχεύουν στην τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών και των συνηθειών άσκησης φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά όταν συνοδεύονται παράλληλα από τροποποίηση της συμπεριφοράς [39] [41]. Με αυτό τον τρόπο οι στόχοι για τη διατροφή και την άσκηση εντάσσονται στην καθημερινότητα των ασθενών και τα αποτελέσματα διατηρούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Η γνωσιακή συμπεριφορική

θεραπεία θα πρέπει, λοιπόν, να παρέχεται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η αποτελεσματικότητα της συμβουλευτικής σχετίζεται με τη συχνότητα που γίνονται οι συνεδρίες καθώς και με τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται [42]. Σε έρευνα των Moscatiello και συν., μελετήθηκε η επίδραση της συμβουλευτικής σε σχέση με την απλή παροχή διατροφικών οδηγιών. Η συμβουλευτική βασισμένη στη γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία είχε διάρκεια 13 εβδομάδες, με εβδομαδιαίες συναντήσεις διάρκειας 120 λεπτών. Στα 2 χρόνια, η ομάδα της συμβουλευτικής σχετίστηκε με αυξημένη απώλεια βάρους, αυξημένη πιθανότητα διατήρησής του και βελτίωση των ηπατικών ενζύμων.

Διάγραμμα 2: Πιθανοί μηχανισμοί διαβητικού κινδύνου σε ασθενείς με φτωχή ποιότητα ύπνου [38]



1.2 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

1.2.1 ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΙΔΟΥΣ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

Οι δομές των λιπαρών οξέων ποικίλουν σημαντικά τόσο από το μήκος της αλυσίδας των υδρογονανθράκων όσο και από το επίπεδο κορεσμού [43]. Αν και το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας μπορεί να ποικίλει από 2 έως 40 άνθρακες, τα περισσότερα διατροφικά λιπαρά οξέα περιέχουν 12 έως και 22 άνθρακες. Τα λιπαρά οξέα συνήθως κατηγοριοποιούνται σε βραχείας αλύσου (έως 6 άνθρακες), μεσαίας αλύσου (8 έως 12 άνθρακες), ή μακράς αλύσου (> 12 άνθρακες). Αν και το μήκος της υδρογονανθρακικής αλυσίδας είναι ένας καθοριστικός παράγοντας της λειτουργίας, τα λιπαρά οξέα συχνά κατηγοριοποιούνται βασίζόμενα στο εάν η ανθρακική αλυσίδα των λιπαρών οξέων δεν περιέχει διπλούς δεσμούς (κορεσμένα λιπαρά οξέα), ένα διπλό δεσμό (μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, MUFA), ή περισσότερους από έναν διπλούς δεσμούς (πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, PUFA), καθώς και την στερεοδιαμόρφωση των διπλών δεσμών (cis ή trans).

Επιπλέον, τα PUFAs κατηγοριοποιούνται επιπλέον, αναλόγως με τη θέση του πρώτου διπλού δεσμού ξεκινώντας από το πιο απόμακρο άτομο άνθρακα (άνθρακα της μεθυλομάδας, CH₃-) σε σχέση με την καρβοξυλική ομάδα. Ο άνθρακας αυτός ονομάζεται «ωμέγα» (ω-άνθρακας). Έτσι, ως ω-3 και ω-6 χαρακτηρίζονται τα ακόρεστα λιπαρά των οποίων ο πρώτος διπλός δεσμός βρίσκεται αντίστοιχα στον 3^ο και στον 6^ο άτομο άνθρακα ξεκινώντας την αρίθμηση από τον ωμέγα-άνθρακα (άνθρακα της μεθυλομάδας, δηλ το τελευταίο άτομο άνθρακα με βάση τη κανονική αρίθμηση που ξεκινά από τον άνθρακα της καρβοξυλομάδας)[44]. Στον **πίνακα 13**, που ακολουθεί παρουσιάζεται η ονοματολογία και οι πιο κοινές διατροφικές πηγές των εδώδιμων λιπαρών οξέων [43]. Οι διαφορές τους στο μήκος της αλυσίδας και το επίπεδο κορεσμού καθορίζουν το ρόλο τους στα τρόφιμα και το μαγείρεμα, καθώς και το ρόλο τους στο σώμα και την επίδραση που έχουν στην ανθρώπινη υγεία.

Πίνακας 13: Ονοματολογία και κοινές διατροφικές πηγές των εδώδιμων λιπαρών οξέων [43]

Εμπειρική ονομασία	Συνήθης συντομογραφία	Συμβολισμός	Συνήθεις διατροφικές πηγές
Πολυακόρεστα Λιπαρά οξέα	PUFA		

Ω-3

α-λινολενικό οξύ (α-linolenic acid)	ALA (Ln)	C18:3	Λιναρόσπορος, σπόρος chia, καρύδι, λάδι κανόλα (canola)
Στεαριδονικό οξύ (stearidonic acid)	SDA	C18:4	GMO* σογιέλαιο
Εικοσαπενταενοϊκό οξύ (EPA)	EPA	C20:5	Ψάρια και θαλασσινά
Δοκοσαπενταενοϊκό οξύ (DPA)	DPA	C22:5	Ψάρια και θαλασσινά
Δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (DHA)	DHA	C22:6	Ψάρια και θαλασσινά

Ω-6

Λινελαϊκό οξύ (linoleic acid)	LA	C18:2	Σογιέλαιο, καλαμποκέλαιο, μαγειρικό λίπος
γ - λινολενικό οξύ (γ-linolenic acid)	GLA	C18:3	δεν εντοπίζεται συνήθως στα τρόφιμα
Αραχιδονικό οξύ (arachidonic acid)	ARA	C20:4	κρέας, πουλερικά, αβγά
Συζευγμένο λινελαϊκό οξύ **	CLA	C18:2 28 μορφές (ισομερή)	κρέας και γαλακτοκομικά μηρυκαστικών

*GMO: Genetically modified organism

** Συζευγμένο λινελαϊκό οξύ (ρουμενικό): Μεταξύ των δύο διπλών δεσμών παρεμβάλλεται μόνο ένας απλός δεσμός

Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα	MUFA		
Παλμιτελαϊκό οξύ (palmitoleic acid)		C16:1	Macadamia nuts, μπλε -πράσινα φύκη
Ελαιϊκό οξύ (oleic acid)	O	C18:1	Ελαιόλαδο, canola, βόειο λίπος, λαρδί, αβοκάντο

Κορεσμένα λιπαρά οξέα	SFA		
Καπρυλικό οξύ (caprylic acid)	Ci (MCT)	C8:0	λάδι καρύδας, φοινικοπυρηνέλαιο
Καπρικό οξύ (capric acid)	Cp (MCT)	C10:0	λάδι καρύδας, φοινικπυρηνέλαιο
Λαυρικό οξύ (lauric acid)	La (MCT)	C12:0	φοινικοπυρηνέλαιο, λάδι καρύδας
Μυριστικό οξύ (myristic acid)	M	C14:0	βόειο λίπος, βούτυρο κακάο
Παλμιτικό οξύ (palmitic acid)	P	C16:0	φοινικέλαιο, τα περισσότερα λίπη και έλαια
Στεατικό οξύ (stearic acid)	S	C18:0	κρέας (λαρδί, βόειο λίπος), πλήρως υδρογονωμένα φυτικά έλαια

Trans - λιπαρά οξέα	TFA		
Ελαιϊδικό οξύ (elaidic acid)		C18:1	Μερικώς υδρογονωμένα φυτικά έλαια
Βακενικό οξύ (vaccenic acid)		C18:1	λίπος του βουτύρου, κρέας

1.2.2 ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΠΟΣΟΣΤΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

Η συνολική πρόσληψη λίπους κατέχει πρωταρχική θέση στις διατροφικές συστάσεις, με την αυξημένη έμφαση να έχει δοθεί τα τελευταία χρόνια στην επίδραση συγκεκριμένων λιπαρών οξέων στην υγεία [43]. Η συνολική πρόσληψη λίπους μεταξύ 20-35% της ενέργειας προτείνεται από το Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute Of Medicine, IOM) [45] και τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών (Food and Agriculture Organization of the United Nation, FAO) και υποστηρίζεται από τις Κατευθυντήριες Διατροφικές Οδηγίες της Αμερικής του 2010 και 2015 - 2020 (Dietary Guidelines for Americans, DGA) [46, 47]. Η Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας (AHA) [48] και το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης Χοληστερόλης (National Cholesterol Education Program)[49], συστήνουν 25 – 35 % των καθημερινών θερμίδων από λίπος. Αυτές οι συστάσεις για τη συνολική πρόσληψη λίπους βασίζονται στα στοιχεία που δείχνουν ότι η κατανάλωση έξω από αυτά τα όρια συνδέεται με υψηλότερη ενεργειακή πρόσληψη και πρόσληψη κορεσμένων (πρόσληψη λίπους >35%) ή υψηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων (πρόσληψη λίπους <20%). Υψηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων οδηγεί σε αύξηση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος και μείωση στα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL). Σύμφωνα με τη μελέτη NHANES(National Health and Nutrition Examination Survey) 2009 – 2010, 33% των θερμίδων της διατροφής τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών προέρχονται από λίπος, το οποίο είναι κοντά στο συνιστώμενο ανώτερο όριο του 35% [50]. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πολλές φορές η συνολική ενεργειακή πρόσληψη είναι υψηλότερη των ενεργειακών αναγκών και εξετάζοντας τη συνολική πρόσληψη λίπους ως ποσοστό θερμίδων ίσως αντανάκλαται περισσότερο λίπος από αυτό που προτείνεται και απαιτείται.

ΟΛΙΚΟ ΛΙΠΟΣ Ή ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Αν και οι συστάσεις για την ολική πρόσληψη λίπους δίνουν έμφαση στο διαχωρισμό της διαίτας σε χαμηλής περιεκτικότητας λίπους (<20% της ενεργειακής πρόσληψης), μέτριας περιεκτικότητας σε λίπος (20-35%) ή υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος (>35% της ενεργειακής πρόσληψης), η σημασία των μεμονωμένων λιπαρών οξέων πολλές φορές παραβλέπεται [43]. Η επίτευξη του στόχου της ολικής πρόσληψης λίπους μέσα στο συνιστώμενο εύρος (20 – 35 %) είναι σημαντικό να επιτυγχάνεται, αλλά και η ποιότητα του λίπους στη διατροφή κρίνεται υψίστης σημασίας.

Τροποποιώντας την κατανάλωση λίπους, για παράδειγμα το λόγο μεταξύ ακόρεστων και κορεσμένων λιπαρών οξέων, αντί της μείωσης της συνολικής πρόσληψης του, ίσως είναι πιο ωφέλιμο για την υγεία και τη μείωση του κινδύνου χρόνιων ασθενειών[51]. Στους ιστούς, η αύξηση της συγκέντρωσης ενός λιπαρού οξέος αντιστοιχεί σε ισόποση μείωση ενός άλλου λιπαρού οξέος [43]. Γι' αυτό και η αντικατάσταση της ποιότητας των λιπαρών οξέων είναι σημαντικό να σημειώνεται.

Η πρόσφατη βιβλιογραφία δείχνει μάλιστα ότι τα επιμέρους λιπαρά οξέα έχουν διαφορετικές επιδράσεις στην υγεία ακόμη και αν ανήκουν στην ίδια κατηγορία λίπους, κάτι το οποίο έχει φέρει στο προσκήνιο τη μελέτη αυτών των λιπαρών οξέων[43]. Η μελέτη τους επιτρέπει την κατανόηση της λειτουργίας τους, τον καθορισμό των ωφέλιμων εξ' αυτών για την υγεία, η δε εξέταση των τροφίμων που περιέχουν αυτά τα λιπαρά οξέα είναι επίσης σημαντική στην καθ' ημέρα πράξη. Στον **πίνακα 14** που ακολουθεί, συνοψίζονται οι συστάσεις πρόσληψης λίπους και λιπαρών οξέων, όπως προτείνονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών, με σκοπό την πρόληψη των μη μεταδιδόμενων ασθενειών[52].

Πίνακας 14: Διατροφικές συστάσεις WHO/FAO 2008 για την πρόσληψη λίπους και λιπαρών οξέων [52].

Total fat, % E	AMDR MAL MIL	20-35 35 15
SFAs, % E	MAL	10
MUFAs, % E	AMDR	By difference ^{d,e}
Total PUFAs, %E	AMDR (LA+ALA+EPA+DHA) MAL MIL (to prevent deficiency) MIL (to prevent chronic disease)	6-11 11 3 6
n-6 PUFAs, %E	AMDR (LA) Average LA requirement Individual LA level	2,5-9 2 2,5
n-3 PUFAs	AMDR (n-3 ^a), %E Minimum requirement (ALA), % E AMDR (EPA + DHA) ^b , g/day MAL ^c , g/day	0,5-2 ≥0,5 0,250-2 3
TFAs, %E	UL (from ruminants and industrially produced sources)	1

ALA=alpha linolenic acid, *AMDR*=acceptable macronutrient distribution range, *DHA*=docosahexaenoic acid, *E*= energy, *EPA*=eicosapentaenoic acid, *LA*= linoleic acid, *MAL*= maximum level, *MIL*= minimum level, *MUFAs*= monounsaturated fatty acids, *NA*= not available, *PUFAs*= polyunsaturated fatty acids, *SFAs*= saturated fatty acids, *TFAs*= trans fatty acids, *UL*= upper level,

^a ALA and n-3 long chain PUFAs

^b For secondary prevention

^c Including supplements

^d Calculated as follows: **Total fat** – (**saturated fatty acids** + **Polyunsaturated fatty acids**+ **Trans fatty acids**)

^e Can amount to as much as **15 % to 20%** energy

1.2.3 ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΡΟΦΙΜΟΥ

Η ποικιλία των λιπαρών οξέων στα συνήθη λίπη και έλαια φαίνεται στον **πίνακα 15**. Επιπλέον πληροφορίες για τα επιμέρους λιπαρά οξέα στα τρόφιμα μπορούν να αναζητηθούν στην Διατροφική Βάση USDA, US Department of Agriculture's Nutrient Database (<http://ndb.nal.usda.gov>) [53].

Πίνακας 15: Προφίλ (% αναλογία) λιπαρών οξέων σε επιλεγμένα ζωικά και φυτικά λίπη και έλαια [53]

Λίπος	Ποσότητα	SFA	8:0	10:0	12:0	14:0	16:0	18:0	MUFA	18:1	PUFA	18:2	18:3	EPA DPA DHA	ARA	TFA
Έλαιο αβοκάντο	1κ.σ	11,9	0,0	0,0	0,0	0,0	11,3	0,7	72,6	69,9	13,9	12,9	1,0	0,0	0,0	0,0
Βόειο λίπος	1κ.σ	46,8	0,0	0,0	0,9	3,5	23,5	17,8	39,3	33,9	3,8	2,9	0,6	0,0	0,0	0,0
Βούτυρο	1κ.σ	53,6	5,1	2,6	2,7	7,8	22,6	10,4	22,0	20,8	3,2	2,9	0,4	0,0	0,0	0,0
Έλαιο canola	1κ.σ	7,6	0,0	0,0	0,0	0,0	4,4	6,8	65,1	63,5	29,0	19,6	9,4	0,0	0,0	0,4
Έλαιο καρύδας	1κ.σ	11,8	1,0	0,8	6,1	2,3	1,1	0,4	0,8	0,8	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Καλαμποκέλαιο	1κ.σ	12,9	0,0	0,0	0,0	0,0	10,6	1,8	27,6	27,4	54,7	53,5	1,2	0,0	0,0	0,3
Έλαιο λιναρόσπορου	1κ.σ	9	0,0	0,0	0,0	0,1	5,1	3,4	18,5	18,3	67,9	14,3	53,4	0,0	0,0	0,1
Έλαιο από κουκούτσι σταφυλιού	1κ.σ	9,6	0,0	0,0	0,0	0,1	6,7	2,7	16,1	15,8	69,9	69,6	0,1	0,0	0,0	-
Λαρδί	1κ.σ	36,9	0,0	0,1	0,2	1,3	22,4	12,7	42,5	38,8	10,5	9,6	1	0,0	0,0	0,0
Ελαιόλαδο	1κ.σ	13,7	0,0	0,0	0,0	0,0	11,2	1,9	72,4	70,7	10,4	9,7	0,7	0,0	0,0	-
Φοινικόελαιο	1κ.σ	49,3	0,0	0,0	0,1	1,0	43,5	4,3	37,0	36,6	9,3	9,1	0,2	0,0	0,0	-
Φοινικοπρηγέλαιο	1κ.σ	81,5	3,3	3,7	47,1	16,4	8,1	2,8	11,4	11,4	1,6	1,6	0,0	0,0	0,0	-
Πίτουρο ρυζιού	1κ.σ	19,7	0,0	0,0	0,0	0,7	16,9	1,6	39,3	39,1	35,0	33,4	1,6	0,0	0,0	-
Έλαιο σολομού	1κ.σ	19,9	-	-	-	3,3	9,9	4,3	29,0	17,0	40,3	1,5	1,0	31,3	0,7	-
Σογιέλαιο	1κ.σ	15,7	0,0	0,0	0,0	0,0	10,4	4,4	22,8	22,6	57,7	51,0	7,1	0,0	0,0	0,5

Στον **πίνακα 16** που ακολουθεί παρουσιάζεται η % αναλογία λιπαρών οξέων που βρίσκονται στις τριακυλογλυκερόλες επιλεγμένων φυτικών ελαίων[53].

Πίνακας 16: Προφίλ (% αναλογία) λιπαρών οξέων σε επιλεγμένα φυτικά έλαια [53]

Οξύ	Σογιέλαιο	Ηλιέλαιο	Βαμβακέλαιο	Αραβοσιτέλαιο	Σησαμέλαιο	Ελαιόλαδο
8:0	-	-	-	-	-	-
10:0	-	-	-	-	-	-
12:0	-	-	-	Ίχνη	-	-
14:0	0,1	0,1	0,6	Ίχνη	Ίχνη	-
16:0	11,3	5,6	23,8	13,8	9,8	9,9
18:0	4,5	4,3	3,2	2,8	4,9	2,6
20:0	0,5	-	0,1	0,2	0,2	0,4
16:1	0,1	6,0	0,6	0,5	Ίχνη	0,6
18:1	24,0	38,3	17,8	26,2	41,4	79,9
20:1	0,3	Ίχνη	-	-	-	-
22:1	-	-	-	-	-	-
18:2	51	50,9	53,5	55,2	43,4	6,2
18:3	7,7	0,3	-	1,1	0,2	0,7
20:4	-	-	-	-	-	-

Στον **πίνακα 17** που ακολουθεί παρουσιάζεται η % αναλογία λιπαρών οξέων που βρίσκονται αντίστοιχα στις τριακυλογλυκερόλες επιλεγμένων ζωικών ελαίων (αριστερά) και ιχθυελαίων (δεξιά) [53].

Πίνακας 17: Προφίλ (% αναλογία) λιπαρών οξέων σε επιλεγμένα ζωικά έλαια και ιχθυέλαια [53]

Οξύ	Χοίρειο λίπος	Βόειο λίπος	Λίπος γάλακτος	Οξύ	Έλαιο βακαλάου	Έλαιο σολωμού
10:0	-	-	9,9	14:0	2,8	3,4
12:0	0,1	0,1	3,0	16:0	10,7	25,3
14:0	1,8	4,3	10,0	18:0	3,7	3,1
16:0	25,9	27,1	25,5	16:1	6,9	6,7
18:0	3,4	15,7	15,2	18:1	23,9	15,4
16:1	14,8	5,3	2,0	20:1	8,8	Ίχνη
18:1	43,7	38,0	27,5	22:1	5,3	-
18:2	3,6	3,4	2,5	18:2	1,5	-
18:3	1,1	-	-	20:2	0,5	1,6
				18:3	0,9	1,6
				18:4	2,6	4,0
				20:4	1,0	2,0
				22:4	0,3	-
				22:6	14,3	14,0

Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 18), παρουσιάζονται κάποια ήδη ψαριών και θαλασσινών που καταναλώνονται πιο συχνά και στην δεξιά στήλη η περιεκτικότητά τους σε ω3 λιπαρά οξέα ανά 100g τροφίμου . Στην αρχή του πίνακα παρουσιάζονται αυτά με την υψηλότερη περιεκτικότητα, η οποία μειώνεται σταδιακά προχωρώντας προς το τέλος του [54].

Πίνακας 18: Κατάταξη ψαριών & θαλασσινών ανάλογα με την περιεκτικότητά τους σε ω3 λιπαρά οξέα [54]

ΨΑΡΙΑ - ΘΑΛΑΣΣΙΝΑ	Ω-3 ΛΙΠΠΑΡΑ (g/100g)
Σαρδέλα	1,41
Καπόνι	1,35
Κολιός – Σκουμπρί	1,34
Σολομός (φρέσκος)	1,03
Μελανούρι	0,96
Γόπα	0,86
Γαλέος	0,84
Γάυρος	0,8
Ξιφίας	0,75
Πέστροφα	0,73
Γοβιός	0,68
Μαρίδα – Αθερίνα	0,61
Λαβράκι	0,59
Καλαμάρι	0,48
Τσιπούρα – Σπάρος- Σαργός	0,48
Σολομός καπνιστός	0,45
Κέφαλος	0,32
Καβούρι	0,32
Σαφρίδι	0,26
Παλαμίδα	0,26
Ροφός	0,25
Γλώσσα	0,25
Τόνος (κονσέρβα)	0,24
Γαρίδα	0,24
Λυθρίνι	0,22
Βακαλάος φρέσκος	0,18
Σάλπα	0,17
Χταπόδι	0,16
Καραβίδα	0,14
Χέλι	0,12
Αστακός	0,11
Μύδια	0,11
Τόνος	0,10

Στον **πίνακα 19 που ακολουθεί**, παρουσιάζεται η σύσταση διαφόρων λιπών και ελαίων σε λιπαρά οξέα (g/100g) που καταναλώνονται στις αναπτυσσόμενες χώρες[55]. Η πρώτη στήλη των λιπαρών οξέων αφορά τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, η δεύτερη τα μονοακόρεστα, η τρίτη στήλη το λινελαϊκό οξύ, που ανήκει στα ω6 και η τελευταία στήλη τα α- λινολενικό οξύ, που ανήκει στα ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.

Πίνακας 19: Σύσταση σε λιπαρά οξέα διαφόρων λιπών και ελαίων (g/100g) που καταναλώνονται στις αναπτυσσόμενες χώρες [55].

Fat/Oil	Country Where Predominantly Used (only selected countries listed here)	Fatty Acid Composition			
		SFAs	MUFAs	LA (<i>n</i> -6 PUFAs)	ALA (<i>n</i> -3 PUFAs)
Coconut ^a	Sri Lanka, South India, other tropical countries	90	7	2	<0.5
Palm ^{ab}	Malaysia, Indonesia, Columbia	45	44	10	<0.5
Olive ^b	Europe (mainly developed countries like Italy)	13	76	10	<0.5
Rice bran ^{bc}	Japan, Korea, China, Taiwan, India, Pakistan	22	41	35	1.5
Mustard ^{bd}	India	8	70	12	10.0
Groundnut ^b	India	24	50	25	<0.5
Soybean ^c	South America (Argentina, Brazil)	15	27	53	5
Corn ^c	China, Brazil, Mexico	12	32	55	1.0
Sunflower ^c	Bulgaria	13	27	60	<0.5
Safflower ^c	India, Mexico, Ethiopia, Kazakhstan, China, Argentina	13	17	70	<0.5
Ghee (Clarified butter) ^{ae}	India	65	32	2	<1.0
PHVO (e.g., <i>Vanaspati</i>) ^f	Most developing countries, including India, Pakistan, Costa Rica, Argentina, Poland	24	19	3	<0.5
Almond ^b	Chile, Afghanistan, Pakistan	9	69	17	<0.5
Canola ^{bd}	Canada	6	62	22	10
Flax seed ^d	China, India, Ethiopia	10	21	16	53
Sesame ^{bc}	Bulgaria, South India	15	42	42	1.0
Palmolein ^a	Malaysia, Indonesia, Columbia	42	46	11	<0.5
Palm kernel ^a	Malaysia, Indonesia, Columbia	82	15	2	<0.5

PHVO = partially hydrogenated vegetable oil, SFAs = saturated fatty acids, MUFAs = monounsaturated fatty acids, LA = linoleic acids, ALA = alpha-linolenic acid, PUFAs = polyunsaturated fatty acids.

Percentages may not add to 100% because of rounding and other constituents not listed. Where percentages vary, average values are used.

^a High in saturated fatty acid.

^b High in monounsaturated fatty acids.

^c High in linoleic acid.

^d High in alpha-linolenic acid.

^e Contains 2% *trans*-fatty acids.

^f Contains 53% *trans*-fatty acids.

Source: [62].

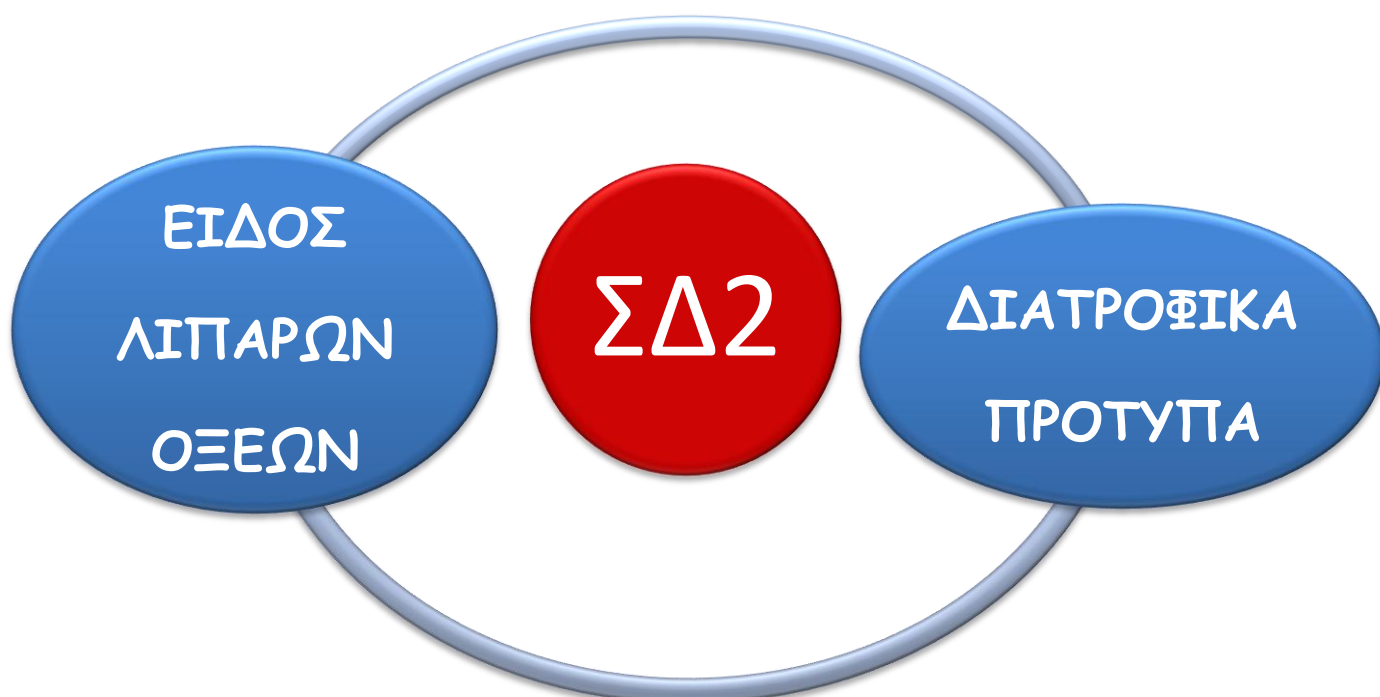
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της επίδρασης του διατροφικού λίπους στην παθογένεια του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο διαχωρισμός του διατροφικού λίπους για την πληρέστερη προσέγγιση του έγινε:

α) με βάση το είδος των λιπαρών οξέων (μονοακόρεστα, πολυακόρεστα, κορεσμένα και trans) και την επίδραση καθενός από αυτά στον ΣΔ2

β) με βάση το ποσοστό της ενέργειας που καλύπτει το λίπος (τόσο το συνολικό όσο και τα επιμέρους λιπαρά οξέα) στο σύνολο της ενεργειακής πρόσληψης, διαμορφώνοντας τα επικρατέστερα διατροφικά πρότυπα (Μεσογειακό μοντέλο διατροφής, δίαιτες χαμηλού λίπους) και κατ' επέκταση την επίδραση αυτών στον ΣΔ2



2.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πραγματοποιήθηκε εκτενής αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων **Medline** (μέσω PubMed), **Scopus**, **Embase** και **Cochrane Library** για δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές, ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις τόσο επιδημιολογικών μελετών όσο και κλινικών δοκιμών. Ως λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν οι όροι: “fats”, “type 2 diabetes mellitus”, “insulin resistance”, “saturated-fatty acids”, “trans fatty acids”, “polyunsaturated fatty acids”, “eicosapentaenoic acid”, “docosahexaenoic acid”, “dietary fat”, “olive oil”, “mediterranean diet”, “low fat diet”, “cardiovascular disease”, “systematic review”, “meta-analysis”. Η χρονολογία δημοσίευσης των αναζητούμενων δημοσιεύσεων περιορίστηκε μεταξύ 2000 - 2018, με έμφαση στην τελευταία πενταετία όπου και η βιβλιογραφία είναι ανατρεπτικότερη σε σχέση με αυτή των προηγούμενων ετών. Επιλέχθηκαν δημοσιεύσεις που ήταν γραμμένες στην αγγλική γλώσσα, ενώ αποκλείστηκαν δημοσιεύσεις που ήταν γραμμένες σε οποιαδήποτε άλλη γλώσσα.

2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Για την αρτιότερη παρουσίαση των δημοσιεύσεων, τα αποτελέσματα θα ταξινομηθούν σε δύο μέρη, όπως αυτά παρουσιάστηκαν και στο σκοπό της παρούσας βιβλιογραφικής μελέτης. Πιο συγκεκριμένα **το πρώτο μέρος** των αποτελεσμάτων αφορά την επίδραση των λιπαρών οξέων (μονοακόρεστα, πολυακόρεστα, κορεσμένα και trans) σε μεταβολικές διαταραχές με επίκεντρο τον ΣΔ2. **Το δεύτερο μέρος** αφορά τη βιβλιογραφία που εξετάζει την επίδραση ευρέως διαδεδομένων διατροφικών προτύπων (αφενός το μοντέλο της Μεσογειακής διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος και έμφαση στα μονο- και πολυ- ακόρεστα λιπαρά οξέα, αφετέρου δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος, δίαιτα DASH) στον ΣΔ.

2.3.1 1^ο ΜΕΡΟΣ: ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ & ΣΔ II

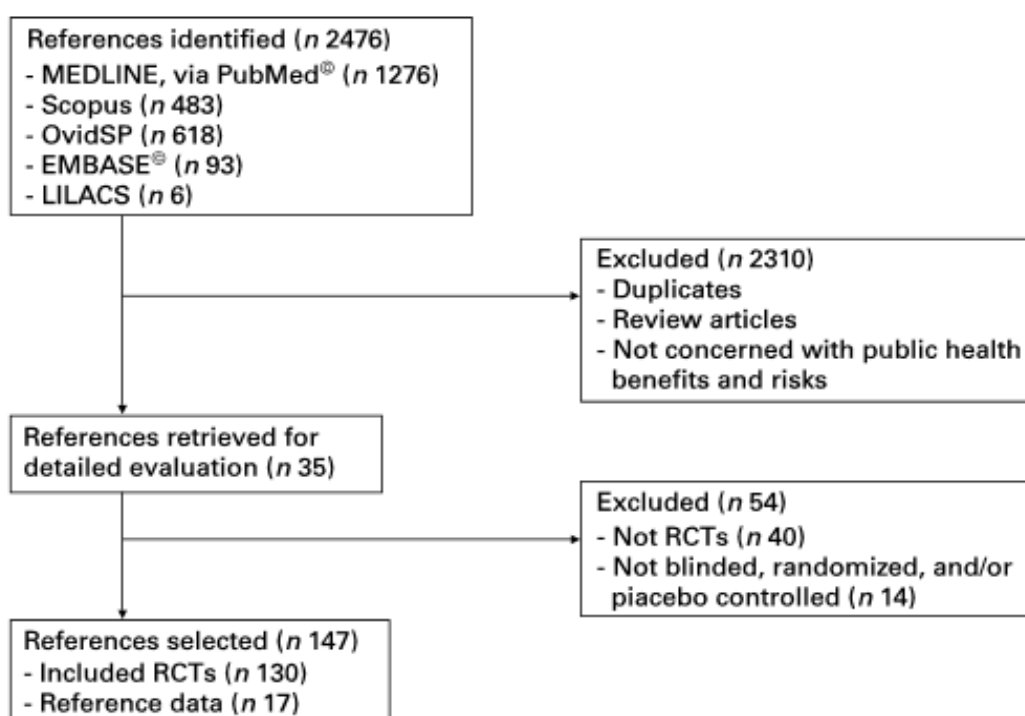
Ο ρόλος των ω3 λιπαρών οξέων στην καρδιαγγειακή υγεία είναι από τους πιο μελετημένους τομείς στον χώρο της διατροφής [43]. Το ενδιαφέρον για τα μακράς αλύσου ω3 λιπαρά οξέα ξεκίνησε το 1960 από επιδημιολόγους που παρατήρησαν ότι οι Εσκιμώοι της Γροιλανδίας και οι αυτόχθονες της Αλάσκας είχαν μικρότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, παρότι κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες λίπους. Το 1970, οι δείκτες θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο για τους άνδρες ηλικίας 45 – 64, ήταν 40% στην Αμερική, σχεδόν 35% στη Δανία και μόλις 5% στην Γροιλανδία. Συγκριτικά με τους Δανούς, οι Εσκιμώοι της Γροιλανδίας είχαν στο πλάσμα αίματος υψηλότερα επίπεδα κορεσμένων και χαμηλότερα επίπεδα PUFAs, χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων παρότι κατανάλωναν περίπου την ίδια ποσότητα ολικού λίπους (Δανοί 40%, Εσκιμώοι 37%). Οι Εσκιμώοι της Γροιλανδίας είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα (>16%) από το ω3 λιπαρό οξύ EPA. Οι ερευνητές παρατήρησαν πιο πολύ ποιοτικές παρά ποσοτικές διαφορές όσον αφορά τη σύσταση των λιπαρών οξέων της διατροφής.

Βασιζόμενοι σε αυτά τα ευρήματα και στις παρατηρήσεις των χωρών που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες ψαριών όπως η Ιαπωνία, έγιναν συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης ψαριών και της συνολικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση του 2011[56], ενδείξεις από μελέτες παρατήρησης και κλινικές δοκιμές, προτείνουν ότι η κατανάλωση ψαριών ή ιχθυελαίων μπορεί να μειώσει την φλεγμονή, να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία, να ομαλύνει την διακύμανση του καρδιακού ρυθμού, να βελτιώσει την μυοκαρδιακή χαλάρωση και αποτελεσματικότητα και σε υψηλότερες δόσεις να περιορίσει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, αντίστροφη σχέση παρατηρήθηκε μεταξύ επιπέδων ω3 και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου [57].

Η συχνή κατανάλωση ψαριού συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου ή ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, και στο γενικό πληθυσμό εκείνοι που καταναλώνουν μία μέτρια ποσότητα ψαριού ή ιχθυελαίων τα οποία παρέχουν $\geq 250\text{mg}$ EPA και DHA/ ημέρα, έχουν 36% χαμηλότερο κίνδυνο από θανατηφόρα καρδιακή νόσο[58]. Αυτά τα οφέλη δεν φαίνεται να ισχύουν για όσους καταναλώνουν εμπορικά τηγανητά ψάρια ή σάντουιτς ψαριών, καθώς αυτά είναι χαμηλότερης περιεκτικότητας σε EPA και DHA[59]. Αυτό που έχει παρατηρηθεί είναι ότι η κατανάλωση μη τηγανητών ψαριών συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα EPA και DHA στο αίμα.

Αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης του 2012, δημοσιευμένη στο British Journal of Nutrition από τους Tur J. et al [60]. Συμπεριλαμβάνει 147 μελέτες, σχετικά με τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους της πρόσληψης $\omega 3$ λιπαρών οξέων από διατροφικές πηγές. Τα ευρήματα ταξινομήθηκαν από τους συγγραφείς σύμφωνα με την πηγή πρόσληψης των $\omega 3$ στις εξής κατηγορίες: 1) $\omega 3$ των φυκών, “algal $\omega 3$ ”, 2) ιχθυέλαια “fish oil”, 3) φυτικά έλαια “plant oil”, 4) εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα “enriched dairy products”, 5) ζωικής προέλευσης $\omega 3$ “animal derived food omega 3 fatty acids”, 6) έλαιο από φώκια “seal oil” και 7) έλαιο από ζωοπλαγκτόν krill (μαλακόστρακο της Ανταρκτικής) που μοιάζει με γαρίδα, “krill oil”. Στο σχήμα 14 που ακολουθεί παρουσιάζεται αναλυτικά το διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης της εν λόγω ανασκόπησης.

Σχήμα 14: Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης των Tur et al [60]



Όσον αφορά τα έλαια των φυκών “algal oils”: σε αυτά περιέχονται DHA & DPA, οι κυριότερες επιδράσεις τους φαίνεται να είναι η μείωση των τριγλυκεριδίων και των VLDL, και η μικρή αύξηση των επιπέδων HDL και LDL στο πλάσμα, καθώς και της ενεργότητας του παράγοντα πήξης IV[60]. Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες επιδράσεις [61].

Όσον αφορά τα ιχθυέλαια “fish oils” : είναι η πιο συχνή πηγή πρόσληψης ω3 λιπαρών οξέων με κυριότερους εκπροσώπους τα EPA & DHA[60]. Έχουν σημειωθεί προστατευτικές και ωφέλιμες επιδράσεις αυτών των λιπαρών οξέων στην καρδιαγγειακή υγεία, το προφίλ των λιπιδίων του αίματος, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τη φλεγμονή, τις νεφρικές νόσους, την υγεία μητέρων και παιδιών, τη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, τους ηλικιωμένους, τις ψυχιατρικές διαταραχές, αρκετούς καρκίνους και ασθένειες.

Ένα follow up 20 χρόνων από τις προοπτικές μελέτες Δανίας και Φιλανδίας της μελέτης των Επτά Χωρών έδειξε ότι η κατανάλωση ψαριού συσχετίζεται αντίστροφα με την γλυκόζη του αίματος [62]. Η πρόσληψη ≥ 1 έναντι <1 μερίδα ψαριού/εβδομάδα συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο ΣΔ2 [63]. Επιπλέον, ο κίνδυνος ΣΔ2 σε έναν ηλικιωμένο πληθυσμό μειώθηκε από την υψηλή κατανάλωση ψαριού και ω3 μακράς αλύσου πολυακόρεστων λιπαρών οξέων[64].

Ωστόσο, μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη υγιών ενηλίκων έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ήταν ελαφρά υψηλότερος στις γυναίκες που κατανάλωναν ≥ 5 μερίδες/ψάρι την εβδομάδα συγκριτικά με τις γυναίκες που κατανάλωναν ≤ 1 μερίδα τον μήνα, μετά από προσαρμογή άλλων διατροφικών και τρόπου ζωής παραγόντων κινδύνου[60]. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, τα ευρήματα αυτά εξηγούνται από το γεγονός ότι οι τοξίνες όπως οι διοξίνες και τα επίπεδα μεθυλαργύρου ίσως διακόπτουν το μονοπάτι σηματοδότησης της ινσουλίνης. Επίσης σύμφωνα με τους ερευνητές τα ω3 μακράς αλύσου πολυακόρεστα λιπαρά οξέα πιθανόν να συμβάλλουν σε υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης διαμέσου άλλων μηχανισμών όπως: μείωση της χρήσης της γλυκόζης και αύξηση του C-πεπτιδίου εξαρτώμενου από τη γλυκαγόνη, ή αύξηση της ηπατικής γλυκονεογένεσης [65]. Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ίσως χειροτερεύουν την ανοχή γλυκόζης και την ινσουλινοαντίσταση σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ιχθυελαιών[60]. Τονίζεται ότι αυτές οι ανεπιθύμητες επιδράσεις οφείλονται σε υψηλές δόσεις ω3 PUFA, όπως $\geq 10\text{g/ημέρα}$ ιχθυελαιών.

Μία προοπτική μελέτη 36328 γυναικών (μέσης ηλικίας 54,6χρονών), οι οποίες συμμετείχαν στη Women Health Study (1992 -2008), κατέληξε σε αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με την πρόσληψη θαλάσσιων ω3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ειδικά με τις υψηλές προσλήψεις [66]. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν μη ευνοϊκές συσχετίσεις μεταξύ των θαλάσσιων ω3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και του γλυκαιμικού ελέγχου. Σε υγιή άτομα, μία μέτρια συμπληρωματική πρόσληψη ιχθυελαίων δεν επηρέασε την ινσουλινοευαισθησία, την έκκριση ινσουλίνης, την λειτουργία των β-κυττάρων ή την ανοχή στη γλυκόζη [67]. Επιπλέον, σε μία cross over μελέτη ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ο εμπλουτισμός με ω3 λιπαρά οξέα απέτυχε να επηρεάσει την ινσουλινοευαισθησία και την έκκριση ινσουλίνης [68]. Ωστόσο μία άλλη κλινική διατροφική παρέμβαση σε 25 νεαρές γυναίκες με ανεπάρκεια σιδήρου, με 2 περιόδους 8-εβδομάδων κατέληξε στο ότι η αύξηση της κατανάλωσης λιπαρού ψαριού αύξησε την ινσουλινοευαισθησία [69].

Η τρέχουσα βιβλιογραφία δείχνει ότι τα ιχθυέλαια EPA & DHA, μπορούν να αποτρέψουν την ανάπτυξη φλεγμονωδών νοσημάτων, επιδρώντας σε διάφορα βήματα της ανοσολογικής απάντησης [60]. Το DHA, και όχι το EPA φαίνεται να καταστέλλει την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Η ικανότητα των ω3 μακράς αλύσου πολυακόρεστων λιπαρών οξέων να ρυθμίζουν την σύνθεση εικοσανοειδών, την ενεργότητα πυρηνικών υποδοχέων και μεταγραφικών παραγόντων, την παραγωγή ρεζολβινών, πιθανώς να έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση των φλεγμονωδών διαδικασιών που ήδη είναι παρούσες. Μία παρέμβαση 8 εβδομάδων, σε 324 άτομα ηλικίας 20-40 ετών, με ΔΜΣ 27,5-32,5kg/m², που προσέλαβαν σολομό (3×150g/εβδ, 2,1g/ημέρα LC-PUFA) ή γάδο (μπακαλιάρο, 3×150g/εβδ, 0,3g/ημέρα LC-PUFA) ή κάψουλες ιχθυελαίων (1,3g/ημέρα ω3 LC-PUFA) έδειξε σημαντική μείωση σε φλεγμονώδους παραμέτρους (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνη 6, αναγωγή της γλουταθειόνης, και προσταγλανδίνη F_{2a}), μηχανισμό μέσω του οποίου τα PUFA μειώνουν τα καρδιαγγειακά[70]. Επιπλέον, σημειώθηκε απώλεια βάρους (-5,2±3,2kg), και μειωμένη συστολική και διαστολική πίεση. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από μία άλλη μελέτη σε άτομα ηλικίας 35-70 ετών, μετά από μία 8-εβδομάδων παρέμβαση με πρόσληψη σολομού ή άλλου λιπαρού ψαριού [71].

Φαίνεται πως η πρόσληψη 960mg/ημέρα EPA και 600mg/ημέρα DHA, μπορεί να μειώσει τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [60]. Μία παρέμβαση 8 εβδομάδων, με πρόσληψη λιπαρού ψαριού, μείωσε τα λιπίδια, τα οποία είναι πιθανοί μεσολαβητές της επαγόμενης από τα λιπίδια ινσουλινοαντίστασης και φλεγμονής[72]. Η διατροφική πρόσληψη ω3 λιπαρών οξέων συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονής και ενδοθηλιακής ενεργοποίησης, τα οποία

ίσως μερικώς να εξηγούν την επίδραση των ω3 λιπαρών οξέων στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Μάλιστα, η πρόσληψη ψαριού σε μία αγωγή απώλειας βάρους, φάνηκε πιο αποτελεσματική συγκριτικά με την κάθε αυτό πρόσληψη, όσον αφορά τη βελτίωση του μεταβολισμού γλυκόζης – ινσουλίνης, της δυσλιπιδαιμίας και επίσης της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου [73]. Τυχαιοποιημένες μελέτες που χρησιμοποιούν ολόκληρο το ψάρι σαν δοκιμαστικό γεύμα, ανέδειξαν το ρόλο διαφορετικών συστατικών του ψαριού για την ανθρώπινη υγεία [74]. Σταθμισμένες οπτικές κλίμακες αξιολόγησης, έδειξαν χαμηλότερο αίσθημα πείνας στους εθελοντές (31±5 χρονών, BMI=28,3±1,5kg/m²) τις τελευταίες 2 εβδομάδες, μιας 8-εβδομάδων ενεργειακά περιορισμένης διατροφικής παρέμβασης (>1300mg/ημέρα ω3 LC-PUFA). Φαίνεται, λοιπόν, τα LC-PUFAs να ρυθμίζουν το μεταγευματικό κορεσμό σε υπέρβαρους και παχύσαρκους εθελοντές κατά την απώλεια βάρους [75].

Όσον αφορά **τα φυτικά ω3** “plant omega 3 fatty acids”[60] : είναι οι κύριες πηγές α-λινολενικού οξέος (ALA), το οποίο αυξάνει τα επίπεδα DHA και ARA του αίματος, βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία, ασκεί μία πολύ μικρή επίδραση στην μείωση της πίεσης και προστατευτική επίδραση στο οστικό μεταβολισμό. Το κυριότερο ερώτημα που τίθεται είναι εάν η διατροφική πρόσληψη ALA, μπορεί να παρέχει επαρκείς ποσότητες EPA & DHA.

Όσον αφορά **τα εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα** “enriched dairy products”[60]: είναι μία πολύ καλή πηγή ω3 λιπαρών οξέων. Τα οφέλη που έχουν αναφερθεί είναι η βελτίωση του προφίλ των λιπιδίων, της αρτηριακής σκληρίας, της φλεγμονής, των δεικτών οξειδωτικού στρες, και η μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Από την αναφερόμενη βιβλιογραφία της ανασκόπησης, δεν έχει περιγραφεί κάποια ανεπιθύμητη δράση.

Όσον αφορά **τα ζωικής προέλευσης ω3** “ animal derived food omega 3 fatty acids” : συνεισφέρουν στα επίπεδα EPA & DHA[60]. Τα εμπλουτισμένα αβγά είναι οι κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι στη δημόσια υγεία εξαρτώνται από την σύσταση του φαγητού που χρησιμοποιείται στις φάρμες και τον τύπο των λιπαρών που ταΐζονται τα ζώα. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις αφορούν τις μειωμένες αισθητηριακές ιδιότητες του κρέατος και την διάρκεια ζωής τους.

Αναφορικά με **το έλαιο από το ζωοπλαγκτόν krill** “krill oil”[60]: είναι πλούσια πηγή υψηλής ποιότητας πρωτεΐνης, επίσης χαμηλό σε λίπος και πλούσια πηγή EPA & DHA. Τα οφέλη είναι επιδράσεις έναντι της οξειδωτικής βλάβης, αύξηση της HDL, EPA και DHA στα

επίπεδα του αίματος, μείωση της LDL, TAG, και επιπέδων ουρίας. Δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες επιδράσεις.

Τέλος, **το έλαιο από φώκια** “seal oil”[60] : συνεισφέρει στην αύξηση των EPA, DHA, DPA και επιπέδων τριγλυκεριδίων στο αίμα. Δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες επιδράσεις.

Η προοπτική μελέτη του Takkenen[76], βασισμένη στην Finnish Diabetes Prevention Study (DPS), και δημοσιευμένη στο European Journal of Nutrition, το 2016 είχε σκοπό να εξετάσει την συσχέτιση της σύστασης των λιπαρών οξέων του ορού, μετρημένα σε πολλαπλές χρονικές στιγμές, με τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την έκκριση ινσουλίνης, την ινσουλινοευαισθησία, τη λειτουργία των β-κυττάρων σε 407 υπέρβαρους με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT). Έδειξε ότι τα ποσοστά θαλάσσιων ω3 λιπαρών οξέων στον ορό και η ενεργότητα της Δ5-αποκορεσάσης, συσχετίστηκαν αφενός με χαμηλότερο κίνδυνο διαβήτη κατά το follow-up, αφετέρου με υψηλότερη ινσουλινοευαισθησία. Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ κορεσμένων λιπαρών, μονοακόρεστων και τρανς με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. Σημειώνεται βέβαια ότι η πρόσληψη τρανς λιπαρών στον πληθυσμό αναφοράς είναι χαμηλή, κάτι που αποτρέπει την ανάδειξη συσχέτισης ακόμη και εάν αυτή πράγματι υπάρχει. Σε αυτήν την μελέτη οι συσχετίσεις των διατροφικών ω3 με τις αναλογίες τους στον ορό ήταν όμοιες ή ελαφρά πιο αδύναμες σε σχέση με αυτές που έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες. Όπως έχει φανεί από άλλες μελέτες και έχει περιγραφεί και παραπάνω η μέτρια συμπληρωματική πρόσληψη EPA & DHA, όσον αφορά μελέτες που εξετάζουν την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε διαβητικούς ασθενείς, δεν επέφεραν κάποια βελτίωση στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ή την γλυκόζη του αίματος. Έτσι, δεν υπήρχαν ενδείξεις βελτίωσης της ινσουλινοευαισθησίας.

Ωστόσο, φαίνεται ότι η πρόσληψη λιπαρού ψαριού και όχι τα ω3 αυτά καθ' αυτά, ίσως να προστατεύουν έναντι του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μετα-ανάλυσης προοπτικών μελετών που εξετάζει την κατανάλωση λιπαρού ψαριού σε σχέση με τον κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2[77]. Μία εξήγηση για την προστατευτική επίδραση του ψαριού και δη του λιπαρού ίσως να είναι η χαμηλή κατανάλωση κρέατος που κάτι τέτοιο συνεπάγεται, η κατανάλωση του οποίου φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για ΣΔ2[76]. Επιπλέον, οι πολύ χαμηλές προσλήψεις DHA & EPA, ίσως είναι επιζήμιες. Σε αντίθεση με τις προοπτικές μελέτες, στις μελέτες παρέμβασης η σύγκριση της μέσης πρόσληψης του πληθυσμού που χρησιμοποιείται ως ομάδα placebo, και αυτή της υψηλής πρόσληψης (ομάδα παρέμβασης), ίσως να μην αποτυπώνει την αρνητική επίδραση της πολύ χαμηλής πρόσληψης στην ανάπτυξη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης τυχαιοποιημένης διπλά τυφλής κλινικής δοκιμής σε 36 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που μελέτησε την επίδραση συμπληρωματικής πρόσληψης EPA (2g/ ημέρα EPA υπό μορφή κάψουλας για 8 εβδομάδες στην ομάδα παρέμβασης) στα επίπεδα και την ενεργότητα του ενζύμου παραοξονάση 1 (Paraoxonase 1, PON1)[78].

Λόγω της δυνατότητας αυτού του ενζύμου να προστατεύει έναντι της οξειάς τοξικότητας συγκεκριμένων οργανοφωσφορικών εντομοκτόνων, και κυρίως λόγω του σημαντικού δυναμικού οξειδωτικής και λακτονικής αντοχής έναντι του οξειδωτικού στρες και ασθενειών που σχετίζονται με αυτό, σε συνδυασμό με την υπάρχουσα βιβλιογραφία που προτείνει ότι ο υγιεινός τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένων των «καλών λιπών» , την κατανάλωση αντιοξειδωτικών και την άσκηση, μπορούν να αυξήσουν την έκφραση και ενεργότητα του PON1, στρατηγικές που στοχεύουν στην έκφραση του ενζύμου από διατροφικούς και φαρμακολογικούς παράγοντες και προϊόντα, μπορούν δυνητικά να έχουν σημαντικό ρόλο στο οξειδωτικό στρες, και κατ' επέκταση σε ασθένειες που σχετίζονται με φλεγμονή και οξειδωτικό στρες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και οι επιπλοκές του.

Το ένζυμο αυτό, μέσω διάφορων μηχανισμών μπορεί να έχει τις προστατευτικές επιδράσεις έναντι της ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης, αποτελώντας σημαντικό αντιοξειδωτικό ένζυμο, με αντιφλεγμονώδη λειτουργία, ενεργό ρόλο στην απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών και των μεταβολικών τους προϊόντων, την προστασία της LDL-c, της HDL-c, και των μακροφάγων έναντι του οξειδωτικού στρες και τη διατήρηση της λειτουργίας των HDL-c, και μακροφάγων, την αναχαίτιση εισροής χοληστερόλης διαμέσου της εξασθένισης σχηματισμού οξειδωμένης LDL και την πρόσληψη της από τα μακροφάγα, αναχαίτιση της βιοσύνθεσης χοληστερόλης στα μακροφάγα, αύξηση της μεταφοράς HDL-c στα μακροφάγα και μείωση σχηματισμού αφρωδών κυττάρων στα μακροφάγα διαμέσου της μείωσης του κυτταρικού οξειδωτικού στρες [78] . Επίσης, φαίνεται να υδρολύει τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), και την θειολακτονη της L-ομοκυστεΐνη (L-HCTL) .

Μετά από 8 εβδομάδες παρέμβασης, οι ασθενείς που έλαβαν EPA συγκριτικά των ασθενών που έλαβαν placebo, είχαν, όπως φαίνεται και στους **πίνακες 20α και 20β** υψηλότερα επίπεδα του ενζύμου PON1 και υψηλότερο λόγο PON1/HDL-c[78].

Πίνακας 20α: Επίπεδα και ενεργότητα του ενζύμου PON1 (παραοξονάση 1) ορού, και λόγος PON1/HDL-c στο baseline και μετά την συμπληρωματική πρόσληψη με EPA ή Placebo.

Group variable	Placebo		P	EPA		P
	Baseline	After		Baseline	After	
PON1 activity (U/L)	38.48 ± 8.37	38.91 ± 8.05	0.271	37.89 ± 9.78	45.50 ± 7.69	0.002
PON1 levels (ng/ml)	183.55 ± 169.44	187.33 ± 166.57	0.124	176.39 ± 128.59	198.05 ± 144.42	0.026
PON1/HDL-c (Ratio)	2.93 ± 2.94	2.99 ± 3.14	0.940	2.68 ± 1.98	3.64 ± 1.79	<0.001

Data are shown as mean ± SD. Statistical analysis was performed using paired t-test

Πίνακας 20β: Επίπεδα λιπιδίων ορού (mmol/L) στο baseline και μετά την συμπληρωματική πρόσληψη EPA ή Placebo

Group variable	Placebo		P	EPA		P
	Baseline	After		Baseline	After	
Total cholesterol (mmol/L)	204.44 ± 43.91	226.27 ± 38.73	> 0.05	211.22 ± 43.57	207.16 ± 39.69	> 0.05
LDL-cholesterol (mmol/L)	92.61 ± 35.92	95.73 ± 29.86	> 0.05	96.33 ± 38.13	81.4 ± 32.63	> 0.05
HDL-cholesterol (mmol/L)	76.22 ± 32.85	76.50 ± 20.81	> 0.05	77.72 ± 14.92	101.61 ± 16.37	< 0.001
Triglycerides (mmol/L)	221.50 ± 121.49	162.8 ± 158.81	> 0.05	218.61 ± 94.52	176.48 ± 133.75	> 0.05

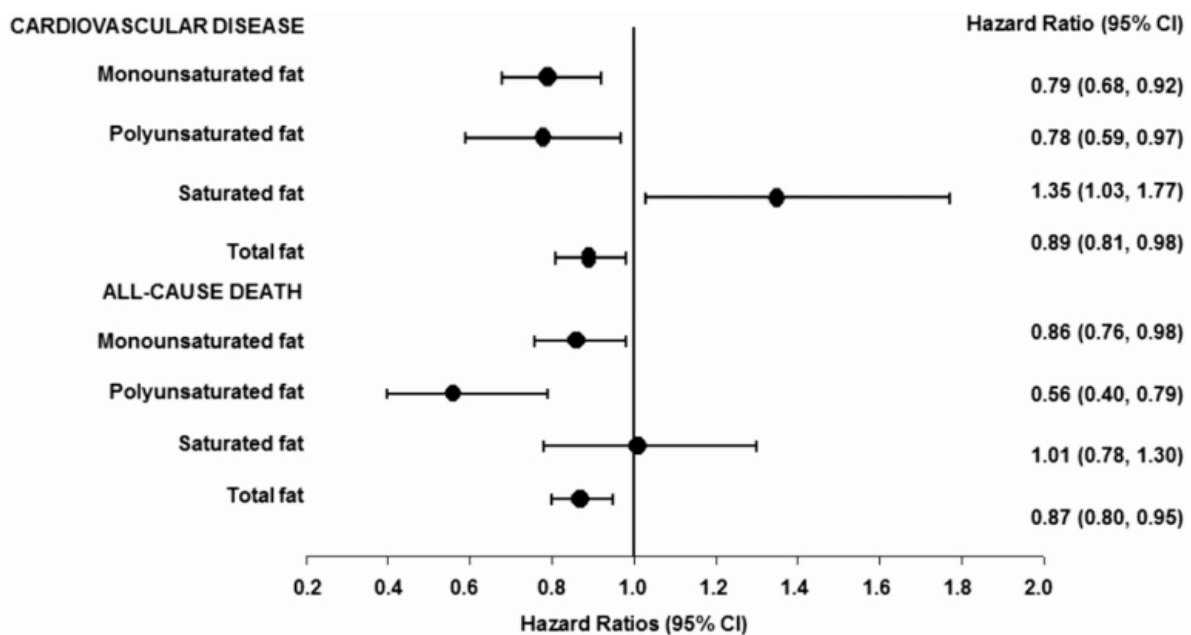
Data are shown as mean±SD. Statistical analysis was performed using paired t-test

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την επίδραση των πολυακόρεστων ω3 στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2., μεταξύ των οποίων: βελτίωση του μεγέθους των μορίων LDL-c, μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων ορού, αύξηση των επιπέδων πλάσματος HDL-c, HDL2-c, και μείωση των επιπέδων HDL3-c [78, 79].

Η βελτίωση της έκφρασης και ενεργότητας του ενζύμου PON1, μέσω της συμπληρωματικής χορήγησης EPA, ενισχύει τις ήδη αναφερόμενες αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές επιδράσεις του πολυακόρεστου λιπαρού οξέος στη μείωση του οξειδωτικού στρες και συνεπώς την αναστροφή χρόνιων επιπλοκών των διαβητικών ασθενών και αποτελεί σύμφωνα με τους ερευνητές έναν υποσχόμενο στόχο για μελλοντικές φαρμακευτικές παρεμβάσεις με θεραπευτικούς σκοπούς [78].

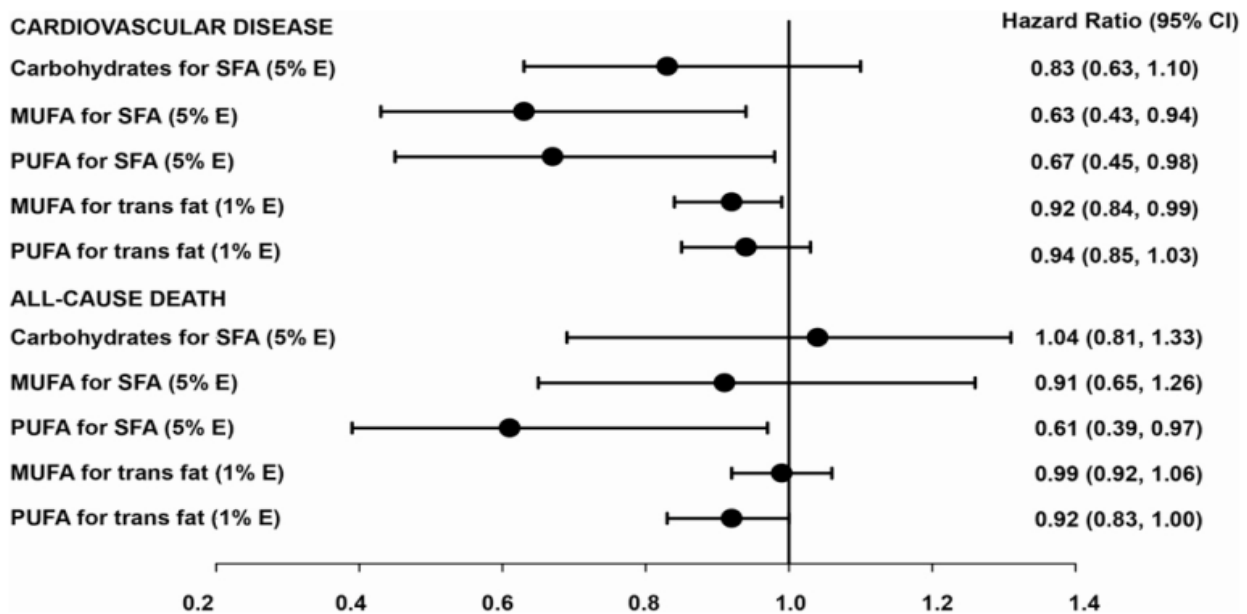
Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης των Guash – Ferre et al 2015[80], βασισμένη στο follow-up της μελέτης PREDIMED (2012) η οποία συσχετίζει την πρόσληψη διατροφικού λίπους με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας από κάθε αιτία, σε 7038 συμμετέχοντες υψηλού κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (~50% αυτών με ΣΔ2). Φάνηκε ότι η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη ολικού λίπους συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θάνατο από κάθε αιτία, ενώ η πρόσληψη κορεσμένων συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Η υψηλότερη πρόσληψη μονοακόρεστων & πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, καρδιαγγειακού θανάτου και θανάτου από κάθε αιτία. Τα αποτελέσματα αυτά συνοψίζονται στο **σχήμα 15**.

Σχήμα 15: Σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου ή θανάτου κάθε αιτίας για 5% αύξηση ενέργειας από ολικό και υποτύπους διατροφικού λίπους[80]



Επιπλέον φάνηκε ότι η ισοθερμιδική αντικατάσταση των κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων με μονο- και πολύ-ακόρεστα λιπαρά συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου, κάτι που δεν φαίνεται να ισχύει όταν η αντικατάσταση των κορεσμένων γίνεται με υδατάνθρακες (**σχήμα 16**).

Σχήμα 16: Συσχετίσεις διαφόρων ισοθερμιδικών διατροφικών αντικαταστάσεων στον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου από κάθε αιτία[80].



Στην συζήτηση της μελέτης γίνεται μάλιστα διαχωρισμός των κορεσμένων ανάλογα με την πηγή προέλευσης. Τα κορεσμένα από πίτες και επεξεργασμένα τρόφιμα (μπισκότα, πίτσες, donuts κλπ), συσχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ενώ από φυτικά τρόφιμα και ψάρια με χαμηλότερο κίνδυνο[80].

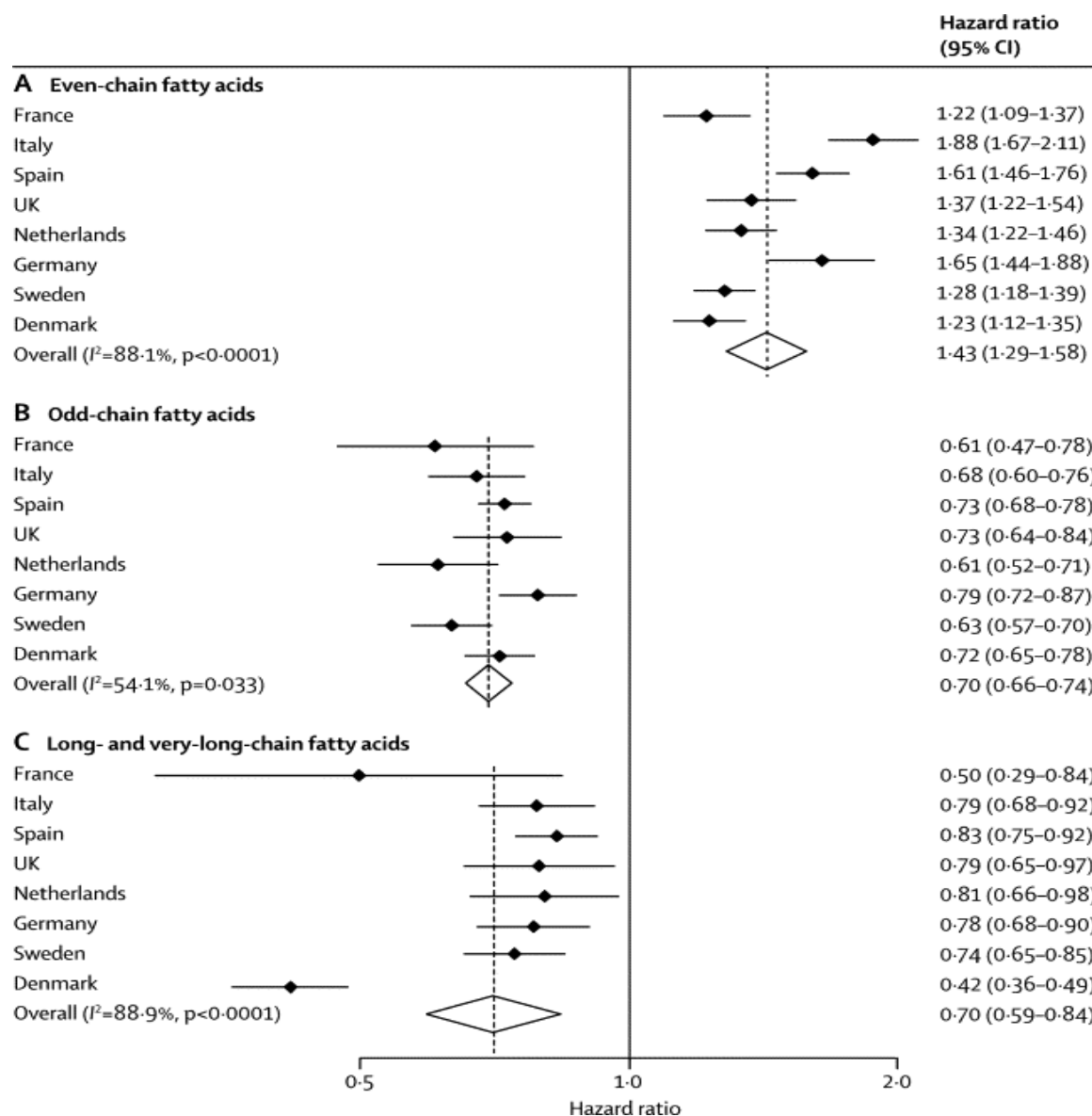
Και ενώ για πολλά χρόνια το κορεσμένο λίπος ανήκε στα λεγόμενα “κακά λιπαρά”, με αρνητικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή υγεία, την ινσουλινοαντίσταση και το σακχαρώδη διαβήτη, το λιπιδαιμικό προφίλ, σήμερα η βιβλιογραφία πλέον φαίνεται να το διαχωρίζει και να εξετάζει τις διαφορετικές επιδράσεις μεμονωμένων κορεσμένων λιπαρών οξέων.

Ανάλογα με τον αριθμό ατόμων άνθρακα φαίνεται να αλλάζει και η επίδραση του λιπαρού οξέος στον οργανισμό. Λαμβάνοντας ένα δείγμα 15919 ατόμων από την μελέτη EPIC, στην οποία συμμετείχαν 8 χώρες (Γαλλία, Ιταλία, Ισπανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Νορβηγία, Γερμανία, Σουηδία και Δανία), οι ερευνητές Forouhi et al, μελέτησαν την συσχέτιση μεμονωμένων λιπαρών οξέων πλάσματος με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2[81]. Τα αποτελέσματα τους δημοσιεύτηκαν στο Lancet Diabetes Endocrinology το 2014.

Όπως αποτυπώνεται και στο σχήμα 17, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα με άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα (even-chain fatty acids, δηλ το σύνολο των: 14:0 μυριστικό, 16:0 παλμιτικό, 18:0 στεατικό), συσχετίζονται θετικά με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αντίθετα, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό ατόμων (odd-chain fatty acids, δηλ το σύνολο των:

15:0 πενταδεκανοϊκό οξύ και 17:0 επταδεκανοϊκό οξύ ή μαργαρικό οξύ) συσχετίζονται αρνητικά με τον ΣΔ2. Τα μακράς και πολύ μακράς αλύσου (20:0 αραχιδικό οξύ, 22:0 βεγενικό οξύ, 23:0 και 24:0, λιγνοκηρικό οξύ) επίσης συσχετίζονται αρνητικά με τον ΣΔ2. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ανά χώρα και στο σύνολο της κάθε μετα-ανάλυσης.

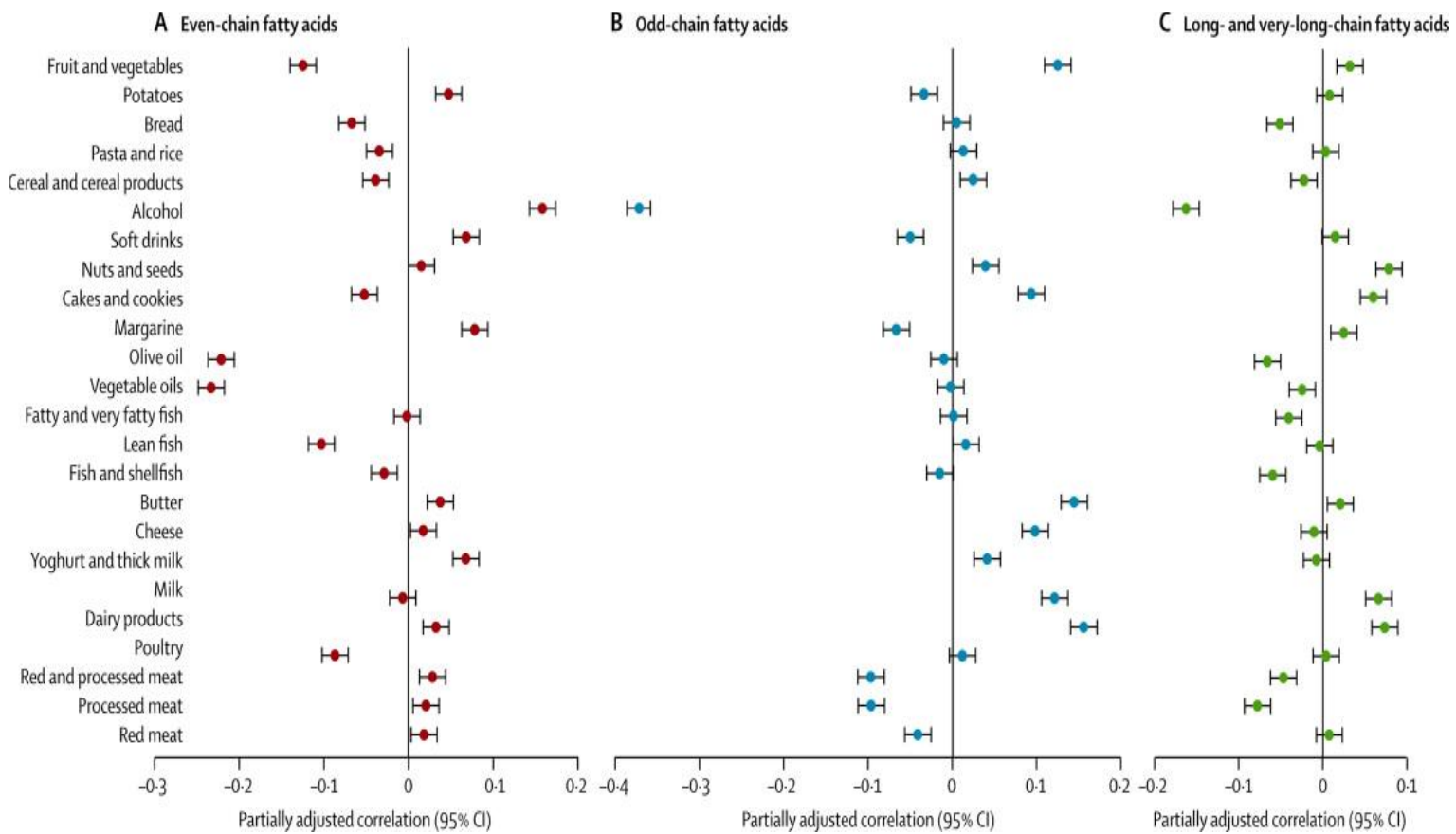
Σχήμα 17: Σχετικός κίνδυνος και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για τις συσχετίσεις μεταξύ των κορεσμένων λιπαρών οξέων του πλάσματος και της εμφάνισης ΣΔ2[81].



Αναφορικά με την πηγή προέλευσης αυτών των λιπαρών οξέων, φαίνεται ότι τα λιπαρά οξέα της πρώτης κατηγορίας (δηλ με άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα βραχείας αλύσου) συσχετίζονται θετικά με αλκοόλ, ροφήματα, μαργαρίνη, πατάτες και αρνητικά με φρούτα, λαχανικά, ελαιόλαδο, και φυτικά έλαια. Αντίθετα, τα κορεσμένα λιπαρά της δεύτερης κατηγορίας (δηλ με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα, βραχείας αλύσου) έδειξαν θετικές συσχετίσεις με τα γαλακτοκομικά, κέικ και μπισκότα, ξηρούς καρπούς και σπόρους, φρούτα,

λαχανικά και αρνητικές συσχετίσεις με επεξεργασμένο κρέας, ροφήματα, αλκοόλ και μαργαρίνες. Παρόμοιες ήταν οι συσχετίσεις και των λιπαρών οξέων της τρίτης κατηγορίας (δηλαδή των λιπαρών οξέων μακράς ή πολύ μακράς αλύσου). Τα αποτελέσματα αυτά αποτυπώνονται στο **σχήμα 18**

Σχήμα 18: Συσχετίσεις κατά Pearson μεταξύ κορεσμένων λιπαρών οξέων και ομάδων τροφίμων σύμφωνα με την αυτοδηλούμενη πρόσληψη. Έχει γίνει διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, BMI, συνολική ενεργειακή πρόσληψη) [81]



Αναμφίβολα, η αντικειμενική μέτρηση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με διαφορετικό μήκος ανθρακικής αλυσίδας στο πλάσμα του αίματος, επιτρέπει την αξιολόγηση καθενός λιπαρού οξέος ξεχωριστά, συγκριτικά με τις μελέτες που εστιάζουν στην διατροφική αξιολόγηση της συνολικής πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα του αίματος, μεταφράζονται άμεσα ως διατροφικά κορεσμένα για εκείνα που είναι καλοί βιοδείκτες διατροφικής πρόσληψης (όπως το 15:0 και 17:0) και τα οποία εξωγενώς προέρχονται από διατροφικές πηγές [81]. Ωστόσο, η μετάφραση είναι πιο δύσκολη, για λιπαρά οξέα όπως το

παλμιτικό 16:0 και 18:0, τα οποία συντίθενται ενδογενώς διαμέσου της de-πονο λιπογένεσης στο ήπαρ και λιπώδη ιστό, και η οποία προωθείται από την αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων και αλκοόλ. Συνεπώς και η μέτρηση τους στο πλάσμα κατά ένα μόνο μέρος αντανακλά την διατροφική πρόσληψη. Γι' αυτό και οι μετρήσεις τους στο αίμα, δεν πρέπει να μεταφράζονται ως διατροφικά κορεσμένα λιπαρά οξέα.

Παρ' όλους τους περιορισμούς ερμηνείας, το γεγονός ότι η de-πονο λιπογένεση είναι ο υποκείμενος μηχανισμός για τα αυξημένα επίπεδα της συγκεκριμένης κατηγορίας λιπαρών οξέων "even chain", αυτή η μεταβολική διεργασία ίσως να αυξάνει και τον κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, διαμέσου της ηπατικής στεάτωσης και των σχετικών με αυτήν μηχανισμών[82]. Έχουν περιγραφεί επιπλέον, άμεσες επιδράσεις των εν λόγω κορεσμένων λιπαρών οξέων. Βιοχημικές αναλύσεις δείχνουν τοξικές επιδράσεις, ειδικότερα του 16:0, στις οποίες περιλαμβάνονται ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυτταροκινών και λιποτοξικότητα στα β-παγκρεατικά κύτταρα[83].

Στηριζόμενοι σε αυτά τα ευρήματα, οι Kurotani et al, προχώρησαν το 2016 στην συσχέτιση των βραχείας αλύσου λιπαρών οξέων με άρτιο και περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα μετρούμενα στα φωσφολιπίδια ορού, με το προφίλ των αδιποκυτταροκινών στον ορό (κυτταροκίνες παραγόμενες από τον λιπώδη ιστό) [84].

Σήμερα πλέον, θεωρείται ότι ο λιπώδης ιστός δεν είναι απλά ένα όργανο αποθήκευσης λιπαρών οξέων, αλλά ένα ενδοκρινές όργανο που εκκρίνει αδιποκυτταροκίνες, όπως λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-1), ρεζιστίνη και βισφατίνη [85]. Οι αδιποκυτταροκίνες εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης (πχ αδιπονεκτίνη, λεπτίνη, ρεζιστίνη, βισφατίνη, και PAI-1), την φλεγμονή (πχ ρεζιστίνη και λεπτίνη), τη μείωση της φλεγμονής (πχ αδιπονεκτίνη), την πήξη (πχ PAI-1), την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (PAI-1), και την συμπεριφορά πρόσληψης τροφής (πχ λεπτίνη) [84]. Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη αυξάνει την ενεργειακή πρόσληψη. Σύμφωνα με τις επιδημιολογικές μελέτες, υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης, ρεζιστίνης, βισφατίνης και PAI-1, συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ενώ υψηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης συσχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο παχυσαρκίας και ΣΔ2 [84]. Επιπλέον, έχουν περιγραφεί θετικές συσχετίσεις μεταξύ λεπτίνης και PAI-1 με τις καρδιαγγειακές ασθένειες.

Οι ερευνητές της μελέτης κατέληξαν στο ότι τα κυκλοφορούντα βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα άρτιου και περιττού αριθμού ατόμων άνθρακα συσχετίζονται διαφορετικά με το προφίλ των αδιποκυτταροκινών, το οποίο φαίνεται να συσχετίζεται με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2[84]. Πιο συγκεκριμένα, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα 15:0 και 17:0, συσχετίστηκαν στο σύνολο τους με ένα πιο ευνοϊκό προφίλ λιποκυτταροκινών

όσον αφορά την ανάπτυξη καρδιαγγειακών ασθενειών ή σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με λεπτίνη και αναστολέα ενεργοποίησης πλασμινογόνου και θετική, μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση με αδιπονεκτίνη και στατιστικά σημαντική θετική με βισφατίνη). Αντίθετα, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα 14:0, 16:0 και 18:0, συσχετίστηκαν με ένα πιο φλεγμονώδες προφίλ λιποκυτταροκινών (στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με ρεζιστίνη και βισφατίνη και στατιστικά αρνητική συσχέτιση με αδιπονεκτίνη). Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στον **πίνακα 21**.

Πίνακας 21: Πολυπαραγοντικοί διορθωμένοι^a μέσοι όροι για τις αδιποκυτταροκίνες ανά κατηγορία κορεσμένων λιπαρών οξέων[84].

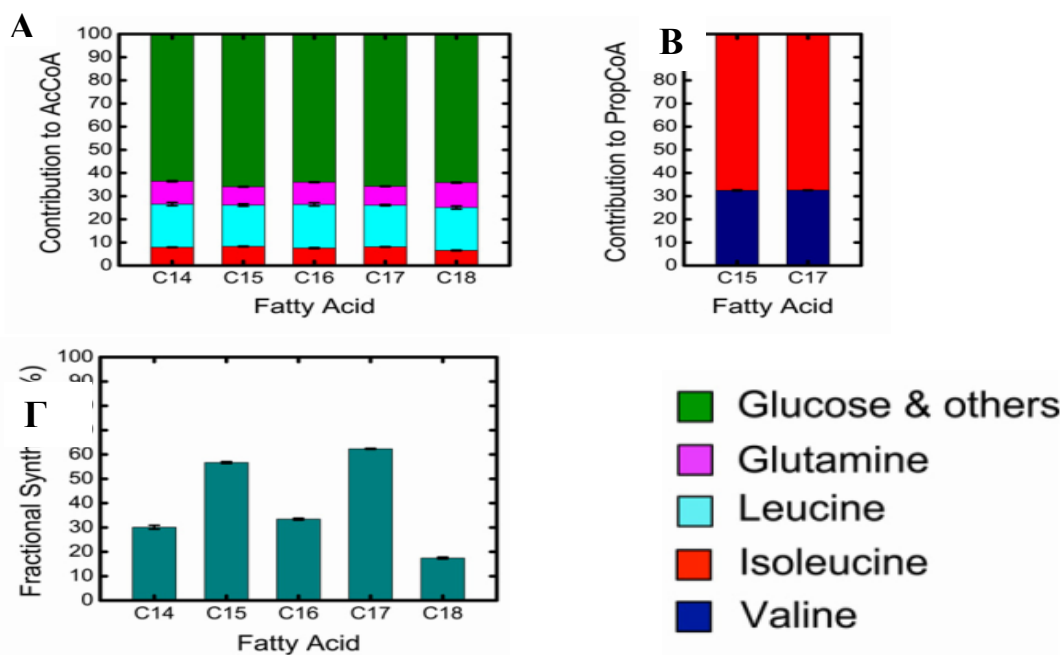
	Fatty acid (%), median	Multivariate adjusted geometric means (95% confidence interval) ^a				
		Leptin (ng/ml)	Adiponectin (μg/ml)	PAI-1 (ng/ml)	Resistin (ng/ml)	Visfatin (ng/ml)
Even-chain saturated fatty acids (14:0+16:0+18:0)						
Tertile 1 (low)	43.11	1.81 (1.61–2.03)	5.35 (4.80–5.97)	30.2 (28.7–31.8)	2.96 (2.70–3.24)	0.78 (0.68–0.90)
Tertile 2	46.29	1.70 (1.53–1.89)	4.97 (4.50–5.50)	31.7 (30.3–33.2)	3.23 (2.98–3.51)	1.03 (0.90–1.17)
Tertile 3 (high)	48.69	1.71 (1.53–1.92)	4.21 (3.79–4.68)	29.9 (28.4–31.3)	3.39 (3.11–3.70)	1.11 (0.97–1.28)
P trend		0.57	0.003	0.66	0.048	0.001
Odd-chain saturated fatty acids (15:0+17:0)						
Tertile 1 (low)	0.45	1.91 (1.71–2.13)	4.74 (4.26–5.26)	31.6 (30.1–33.2)	3.03 (2.78–3.30)	0.84 (0.73–0.97)
Tertile 2	0.54	1.70 (1.53–1.89)	4.91 (4.44–5.43)	31.0 (29.7–32.5)	3.55 (3.28–3.86)	1.01 (0.89–1.16)
Tertile 3 (high)	0.63	1.62 (1.45–1.80)	4.82 (4.34–5.35)	29.1 (27.8–30.6)	3.02 (2.77–3.28)	1.04 (0.91–1.19)
P trend		0.048	0.84	0.02	0.91	0.04

^a Έγινε διόρθωση για φύλο, ηλικία, τόπο εργασίας, καθιστική εργασία (ναι ή όχι), φυσική δραστηριότητα, καπνιστικές συνήθειες, τρέχουσα κατανάλωση αλκοόλ, BMI

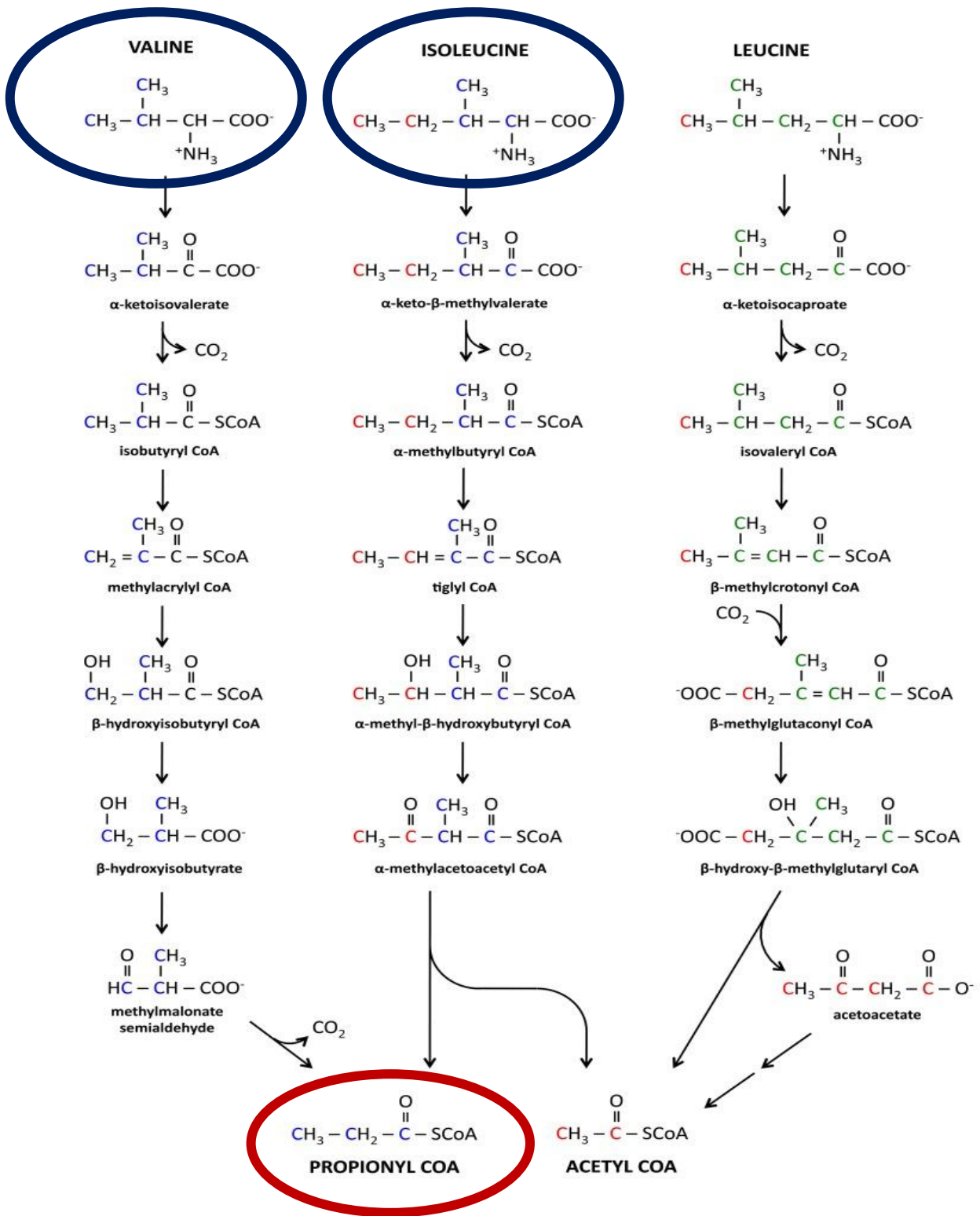
Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία αφενός με τα ευρήματα που δείχνουν μικρότερο κίνδυνο μεταβολικών και καρδιαγγειακών ασθενειών σε άτομα με υψηλότερα επίπεδα των βραχείας αλύσου λιπαρών οξέων περιττού αριθμού ατόμων άνθρακα “odd chain” (θετική συσχέτιση αυτών των κορεσμένων λιπαρών οξέων με ένα πιο ευνοϊκό προφίλ λιποκυτταροκινών), αφετέρου με τα ευρήματα που θετική συσχέτιση των βραχείας αλύσου λιπαρών οξέων άρτιου αριθμού ατόμων άνθρακα “even chain” και της εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης (συσχέτιση με ένα λιγότερο ευνοϊκό προφίλ λιποκυτταροκινών) [86]. Οι βιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν τις συσχετίσεις μεταξύ της κάθε κατηγορίας λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια του ορού με τις αδιποκυτταροκίνες είναι μη καλά τεκμηριωμένοι, ωστόσο προτείνονται κάποια μεταβολικά μονοπάτια που πιθανόν να εμπλέκονται σε αυτές [84].

- 1) Ένα λιπαρό οξύ της κατηγορίας “odd chain”, βραχείας αλύσου με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα έχει χαμηλότερο σημείο τήξης, το οποίο είναι καθοριστικό της αλλαγής της ρευστότητας, από το επόμενο ομόλογο του λιπαρό οξύ αρτίου αριθμού ατόμων άνθρακα (γι ‘αυτό και το 15:0 ίσως να αυξάνει την ρευστότητα της ακυλο-αλυσίδας) [87, 88]. Αλλαγές στην ρευστότητα της μεμβράνης όπως στον υποθάλαμο, ίσως να βελτιώνει την μεταφορά λεπτίνης ή την ενεργότητα του υποδοχέα λεπτίνης, συνεπώς και η αυξημένη ευαισθησία λεπτίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα πιθανώς να οδηγεί σε μειωμένη συγκέντρωση λεπτίνης στο πλάσμα (αρνητική συσχέτιση odd chain fatty acids με επίπεδα λεπτίνης πλάσματος) [89].
- 2) Ο καταβολισμός των λιπαρών οξέων διακλαδισμένης αλύσου (βαλίνη και ισολευκίνη) συνεισφέρει σημαντικά στο σύνολο του λιπογενετικού προπιόνυλο-συνενζύμου A, το οποίο καταλήγει σε υψηλά ποσοστά σύνθεσης των λιπαρών οξέων “ even-chain” & “odd-chain” στα 3T3-L1 λιποκύτταρα (σχήματα 19 και 20) [90]. Έχει αναφερθεί ότι τα διακλαδισμένης αλύσου λιπαρά οξέα ίσως να εμπλέκονται στην παχυσαρκία, την ινσουλινοαντίσταση [91] και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [92], καθώς και ότι ο καταβολισμός τους πιθανός να επιταχύνει την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων [93]. Στην παρούσα μελέτη, δεν υπήρχε βέβαια μέτρηση των BCAAs, το οποίο θα παρουσίαζε ενδιαφέρον για περαιτέρω συσχετίσεις[84].

Σχήμα 19: Ποσοστιαίες συνεισφορές σύνθεσης του ακυλο- και προπιονυλο-συνενζύμου από τα BCAAs (A&B), ποσοστιαία σύνθεση λιπαρών οξέων “even & odd chain”(Γ) [90]

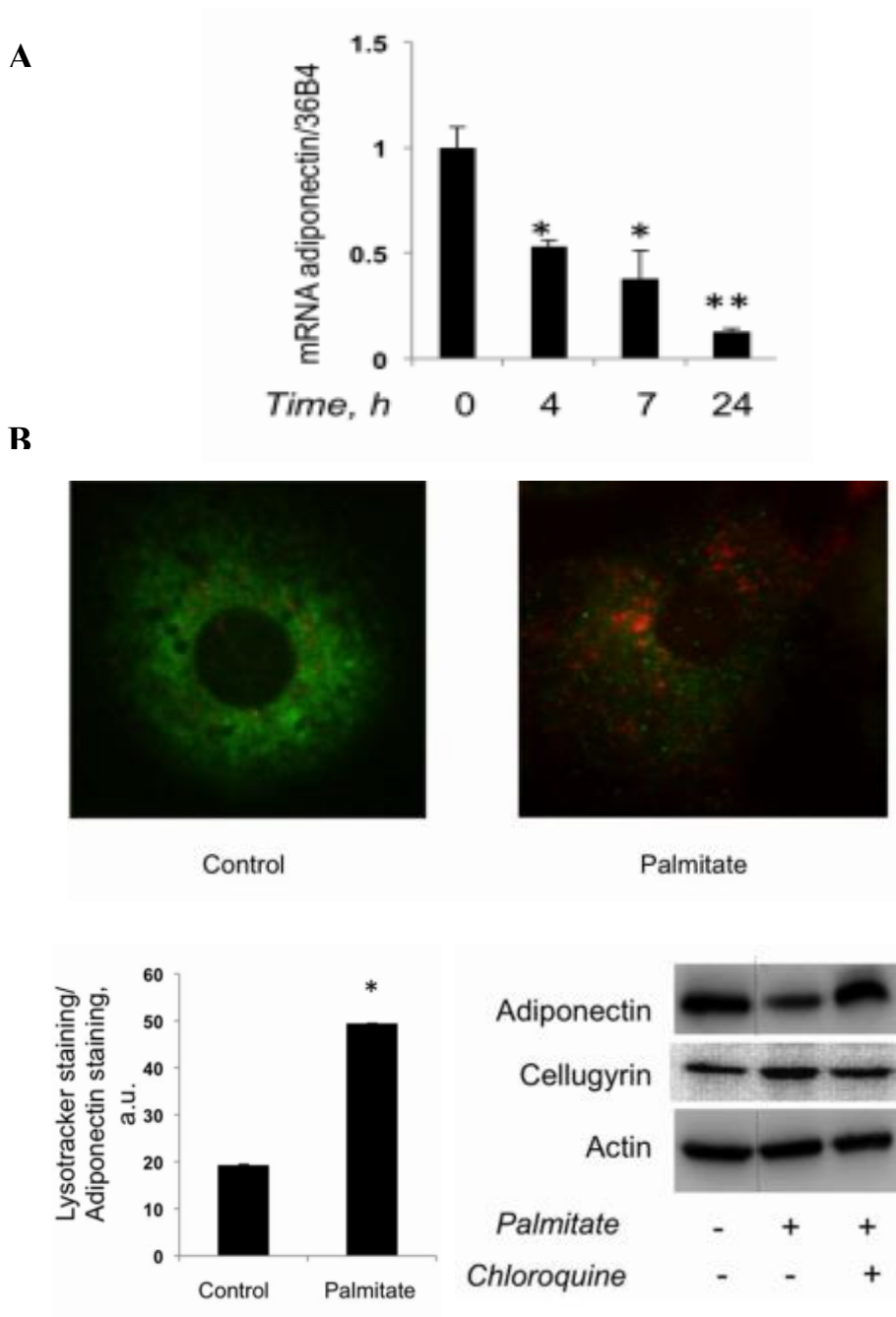


Σχήμα 20: Καταβολικά μονοπάτια των λιπαρών οξέων διακλαδισμένης αλύσου [90]



3) Όσον αφορά τα “even- chain acid” σε πειραματόζωα ποντικών έχει φανεί ότι το παλμιτικό 16:0, μειώνει την έκφραση mRNA της αδιπονεκτίνης, διαμέσου φωσφορυλίωσης του PPR-γ στο γονίδιο Ser23, κάτι που εγείρει ταυτόχρονα και την λυσοσωμική αποικοδόμηση της νεοσυντιθέμενης αδιπονεκτίνης [94].

Σχήμα 21: *A.* Μείωση της έκφρασης του mRNA- αδιπονεκτίνης από το παλμιτικό, *B.* Λυσοσωμική αποικοδόμηση της νεοσυντιθέμενης αδιπονεκτίνης από το παλμιτικό [94]

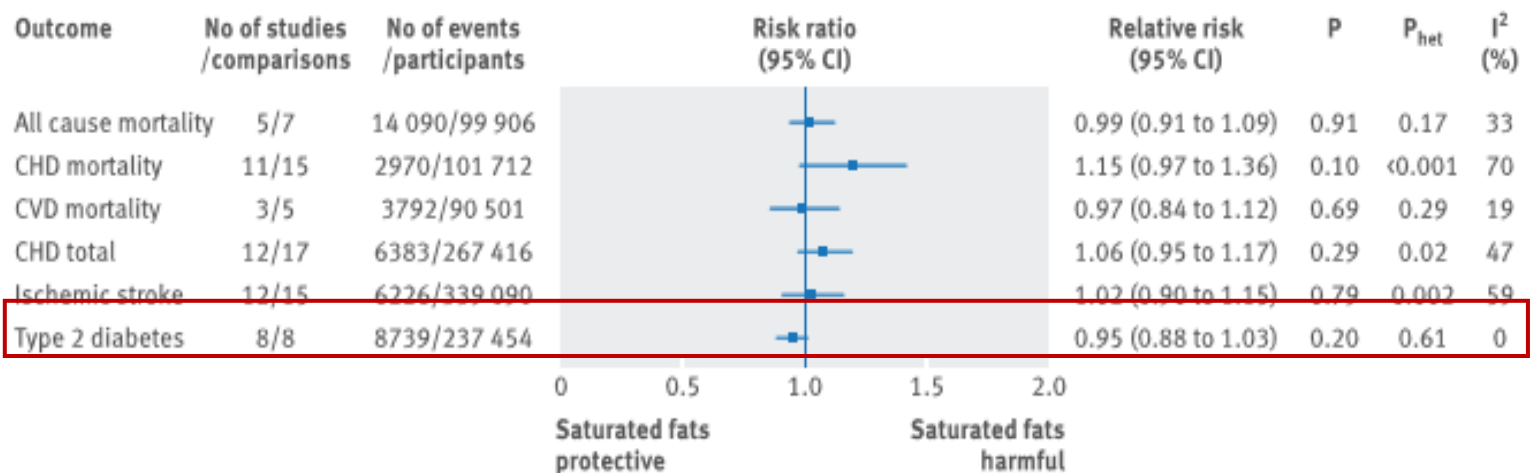


4) Φαίνεται επίσης πως τα “even-chain fatty acid”, συμπεριλαμβανομένων λαυρικού (12:0) και παλμιτικού (16:0) επάγουν την ενεργοποίηση του NF-κΒ και την έκφραση της κυκλοξυγενάσης COX2 και άλλων φλεγμονωδών δεικτών (iNOS, IL-1a) στα μακροφάγα [95]. Η ενεργοποίηση αυτή, φαίνεται εν μέρει να μεσολαβείται από την σηματοδότηση του TLR4 (Toll-like receptor 4). Η φλεγμονή των μακροφάγων μειώνει την ενεργότητα του PPARγ [96]. Δεδομένου ότι ο PPAR-γ εμποδίζει την γονιδιακή έκφραση λεπτίνης σε κυτταρικές καλλιέργειες[97], η μείωση της ενεργότητας του PPAR-γ, ίσως οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων λεπτίνης.

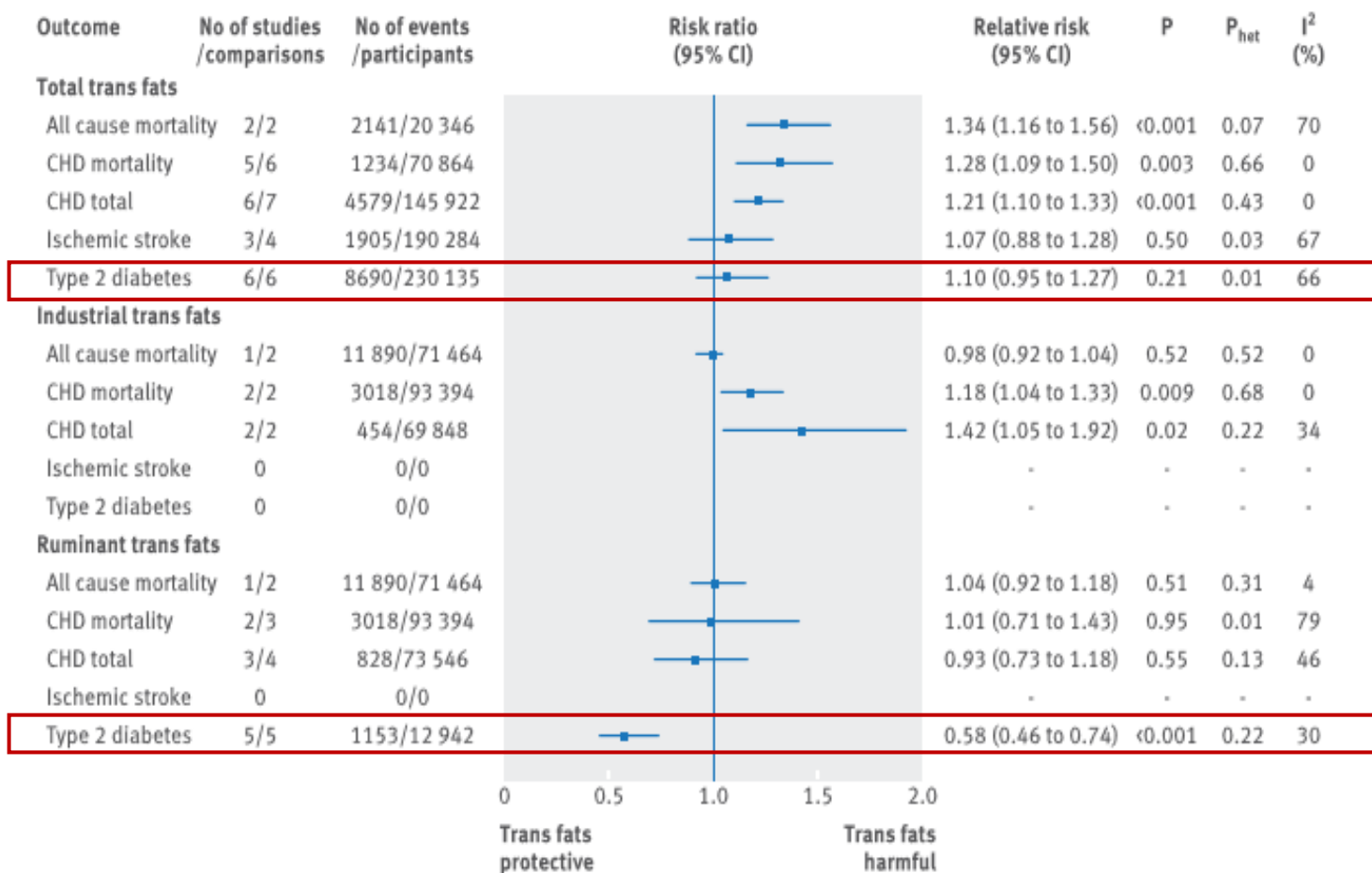
Τα αποτελέσματα μιας ακόμη συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης δημοσιευμένη στο BMJ (British Medical Journal), το 2015 από τους Russell de Souza et al [98], σχετικά με την πρόσληψη κορεσμένων και τρανς λιπαρών και τον κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία, καρδιαγγειακής νόσου και ΣΔ2 έδειξε τα ακόλουθα:

- Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα στο σύνολο τους δεν συσχετίστηκαν με κανένα από τα εξεταζόμενα καταληκτικά σημεία (**σχήμα 22**). Τονίζεται από τους συγγραφείς η ετερογένεια των μελετών με τους μεθοδολογικούς περιορισμούς.
- Τα τρανς λιπαρά οξέα συσχετίστηκαν θετικά με την θνησιμότητα κάθε αιτίας, την καρδιαγγειακή νόσο και την θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο. Οι συσχετίσεις αυτές φαίνεται να αποδίδονται στην υψηλότερη πρόσληψη βιομηχανοποιημένων τρανς λιπαρών παρά στα τρανς των μηρυκαστικών (**σχήμα 23**)

Σχήμα 22: Διορθωμένοι σχετικοί κίνδυνοι για την πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και **α)** της θνησιμότητας από κάθε αιτία **β)** της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο **γ)** της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο **δ)** καρδιαγγειακής νόσου **ε)** ισχαιμικού εγκεφαλικού **στ)** σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [98]



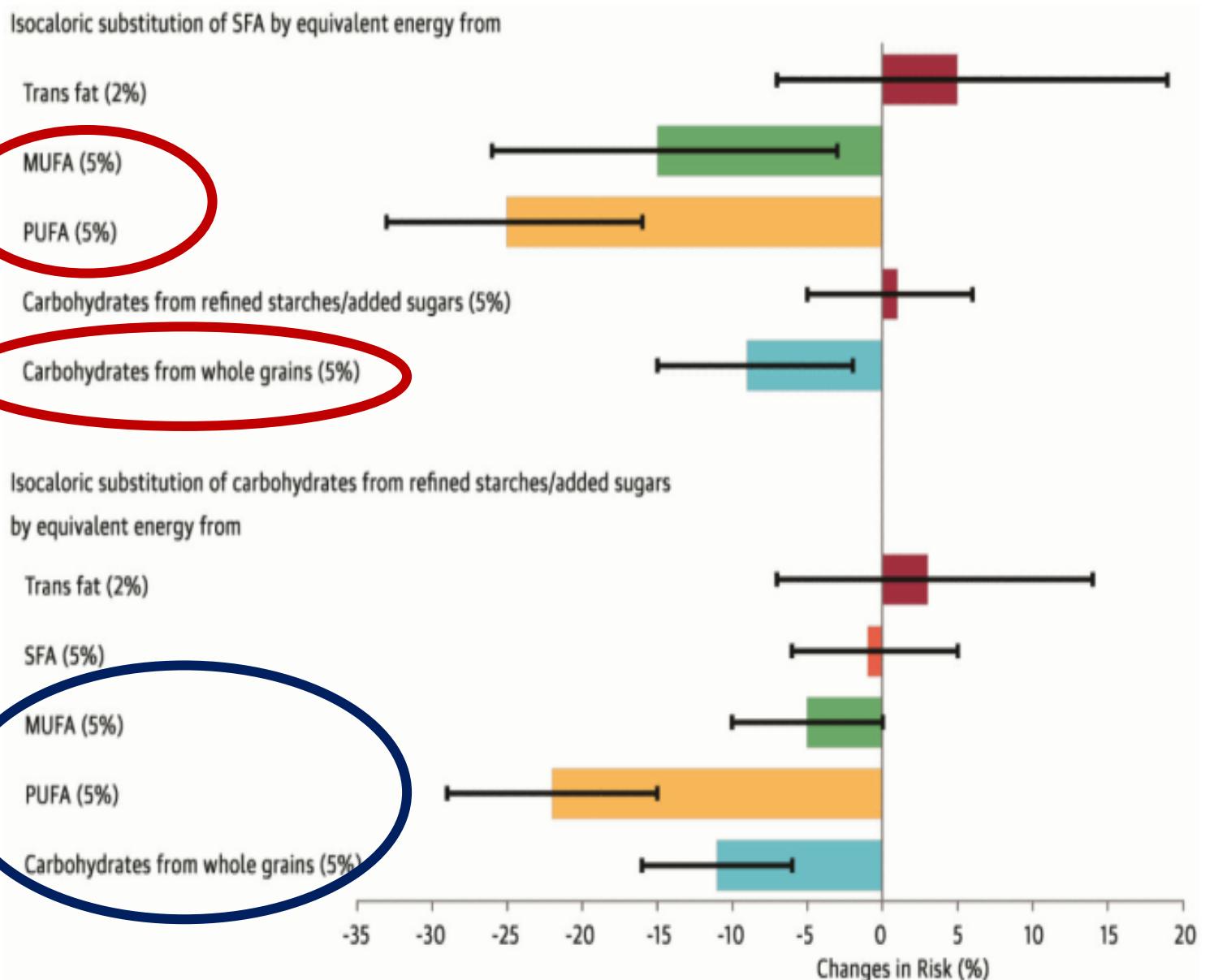
Σχήμα 23: Διορθωμένοι σχετικοί κίνδυνοι για την πρόσληψη ολικών τρανς , βιομηχανοποιημένων τρανς και τρανς μηρυκαστικών και **α)** της θνησιμότητας από κάθε αιτία **β)** της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο **γ)** της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο **δ)** καρδιαγγειακής νόσου **ε)** ισχαιμικού εγκεφαλικού **στ)** σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [98]



Εάν τα βιομηχανικά τρανς λιπαρά και αυτά που προέρχονται από μηρυκαστικά έχουν και διαφορετική βιολογική επίδραση αποτελεί σημείο έντονο ερευνητικού ενδιαφέροντος χωρίς μέχρι και σήμερα να υπάρχουν καταληκτικά συμπεράσματα. Υπογραμμίζεται από τους συγγραφείς της μετα-ανάλυσης ότι και τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορεί πράγματι να αντανακλούν μία πραγματική διαφορά μεταξύ των πηγών προέλευσης τους , μπορεί όμως και να οφείλονται στα πολύ χαμηλά επίπεδα πρόσληψης (<1% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) και κυρίως των τρανς που προέρχονται από τα μηρυκαστικά. Αναφέρεται μάλιστα ότι στην παρούσα ανάλυση η μέση πρόσληψη βιομηχανικών τρανς ήταν 2,5 φορές υψηλότερη συγκριτικά με αυτή των μηρυκαστικών, κάτι που παρέχει ισχυρότερη στατιστική ισχύ για την ανίχνευση τυχόν συσχετίσεων.

Μία ακόμη προοπτική μελέτη, που συμπεριέλαβε τελικό δείγμα για την ανάλυση του 84.628 γυναικές της μελέτης Nurses Health Study (1980 έως 2010) και 42.908 άνδρες από την μελέτη Health Professionals Follow-up Study (1986 έως 2010) και δημοσιεύτηκε το 2016 από τον Yaping Li et al [99], θέλησε να συσχετίσει την πρόσληψη κορεσμένων συγκριτικά με την πρόσληψη ακόρεστων λιπαρών και τις διαφορετικές πηγές υδατανθράκων όσον αφορά τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Όπως φαίνεται και στο **σχήμα 24α**, η αντικατάσταση των κορεσμένων με πολυακόρεστα, μονοακόρεστα ή υδατάνθρακες ολικής άλεσης συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο. Επίσης φάνηκε ότι η αντικατάσταση επεξεργασμένων υδατανθράκων/σακχάρων από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ή υδατάνθρακες υψηλής ποιότητας (ολικής άλεσης) συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με χαμηλότερο κίνδυνο.

Σχήμα 24α: Εκτιμώμενες ποσοστιαίες αλλαγές στον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου με την αντικατάσταση ενός θρεπτικού συστατικού με ένα άλλο [99].



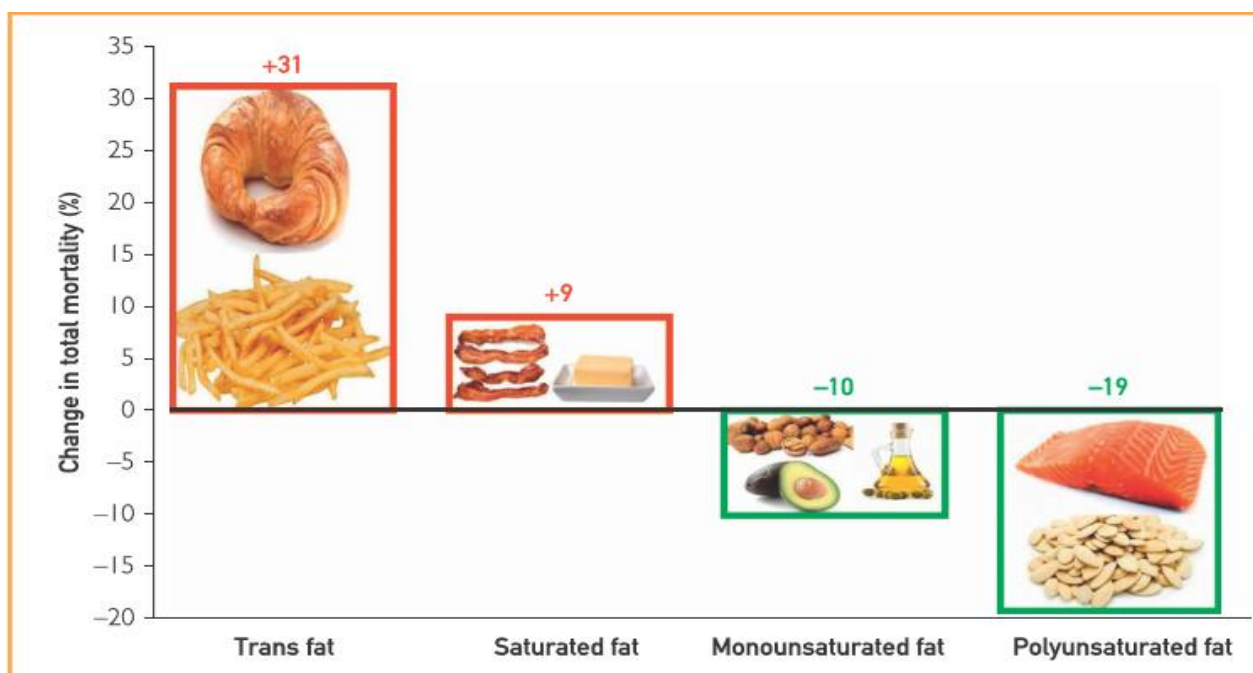
Το ενδιαφέρον της παρούσας μελέτης συγκριτικά με προηγούμενες που έχουν αναφερθεί, είναι ότι κατηγοριοποιεί τους υδατάνθρακες ανάλογα με την πηγή προέλευσης τους σε δύο ομάδες. Η πρώτη κατηγορία είναι αυτή των υδατανθράκων από ολικής άλεσης και η δεύτερη περιλαμβάνει τους υδατάνθρακες από αποφλοιωμένα άμυλα/ σάκχαρα, κυρίως περιλαμβάνοντας τρόφιμα με σχετικά υψηλό γλυκαιμικό δείκτη όπως πατάτες, αποφλοιωμένα δημητριακά και πρόσθετα σάκχαρα από ροφήματα και τρόφιμα. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι δεν περιλαμβάνονται στις αναλύσεις υδατάνθρακες των φρούτων, λαχανικών ή οσπρίων διότι αυτά τα τρόφιμα έχουν οφέλη πέραν της υψηλής ποιότητας των υδατανθράκων τους και έχει ήδη φανεί η αντίστροφη συσχέτιση τους με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου [100]. Στον **πίνακα 22** που ακολουθεί παρουσιάζονται αναλυτικά οι κατηγορίες λιπαρών οξέων και υδατανθράκων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη καθώς και οι κύριες διατροφικές πηγές τους [99].

Πίνακας 22: Κατηγορίες λιπαρών οξέων & υδατανθράκων με τις κύριες διατροφικές πηγές τους, όπως χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη [99]

CATEGORY	MAJOR FOOD SOURCES
Saturated fatty acids	Beef, ham, pork, chicken, processed meats, butter, cheese, milk, ice cream, eggs, salad dressings.
Monounsaturated fatty acids	Beef, processed meats, chicken, nuts, peanuts and peanut butter, pork, ham, crackers, salad dressing, butter, milk, and olive oil.
Polyunsaturated fatty acids	Vegetable oil, oil and vegan salad dressings, nuts, chicken, cabbage or cole slaw, and soft margarines
Carbohydrates from refined starches/sugars	White rice, white bread including pitas, pasta, bagels, English muffins or rolls, pizza, pretzels, plain pancakes, crackers, pastries, muffins or biscuits, tortillas, cookies, sweet rolls, coffee cakes, plain donuts, pies, cakes, brownies, chocolate chip cookies, potato chips, potatoes, and French fries.
Carbohydrates from whole grains	Oatmeal, oatmeal/oat bran/whole bran bread, brown rice, popcorn, dark bread, whole-wheat bread, whole-wheat crackers, rye bread, oat-based cold cereals, Metamucil, fat-free oatmeal cookies, raw oat or wheat bran, and bran muffins

Μια ακόμη προοπτική μελέτη ορόσημο, που δημοσιεύτηκε το 2016 στο JAMA και γίνεται αναφορά της στην ανασκόπηση του 2018 στο Nutrients, μελέτησε 83.349 γυναίκες της μελέτης Nurses Health Study (Ιούλιος 1980 έως Ιούνιος 2012) και 42.884 άνδρες από την μελέτη Health Professionals Follow-up Study (Φεβρουάριος 1986 έως Ιανουάριος 2012), άνευ καρδιαγγειακής νόσου, καρκίνου, και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 και 2 κατά το baseline [101]. Τα αποτελέσματα, όπως φαίνονται και στο **σχήμα 24β**, έδειξαν ότι όταν οι υδατάνθρακες (χωρίς στην παρούσα μελέτη να γίνεται κάποιος διαχωρισμός τους) αντικαθίσταται από τρανς λιπαρά αυξάνει σημαντικά η ολική θνησιμότητα. Σε μικρότερο ποσοστό σε σχέση με αυτό των τρανς, η θνησιμότητα φαίνεται και πάλι να αυξάνει στην περίπτωση αντικατάστασης των υδατανθράκων με κορεσμένα λιπαρά. Αντίθετα, η αντικατάσταση των υδατανθράκων με μονοακόρεστα και πολυακόρεστα φαίνεται να οδηγεί σε σημαντική μείωση της θνησιμότητας.

Σχήμα 24β: Εκτιμώμενες επιδράσεις αντικατάστασης των υδατανθράκων από τα διαφορετικά είδη λίπους στην ολική θνησιμότητα[102, 103] .

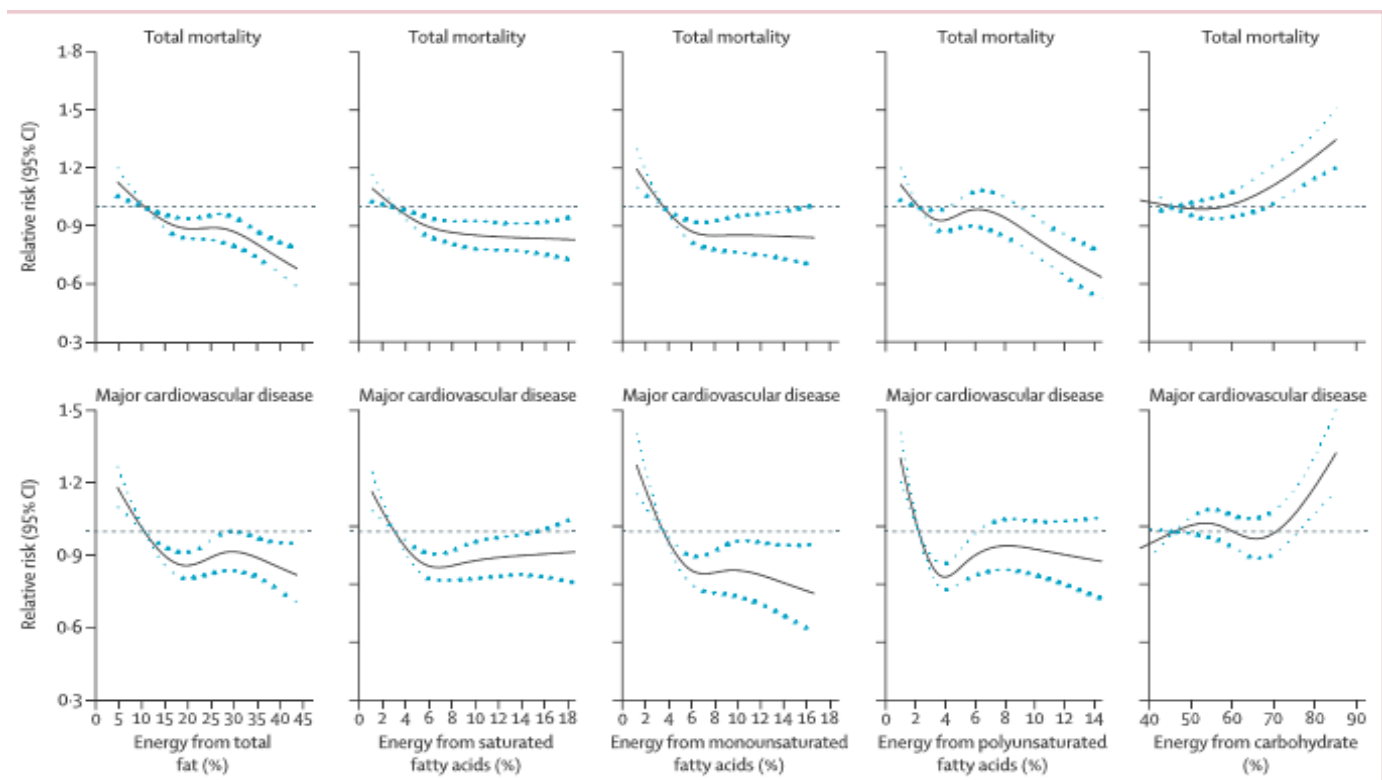


Η πρόσφατη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης PURE, Lancet 2017 [104] με την πλήρη “απενοχοποίηση” των λιπαρών και την “ενοχοποίηση” των υδατανθράκων προκάλεσε έντονες αντιδράσεις στην βιβλιογραφία.

Πρόκειται για μία μεγάλη, επιδημιολογική προοπτική μελέτη, συμμετεχόντων 35-70 χρονών (2003-2013), σε 18 χώρες με ένα ενδιάμεσο follow-up στα 7,4 χρόνια [104]. Η διατροφική πρόσληψη 135.335 ατόμων αξιολογήθηκε με σταθμισμένα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η ολική θνησιμότητα και τα κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρα καρδιαγγειακή νόσος, μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια, εγκεφαλικό και καρδιακή ανεπάρκεια). Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβάνονται όλα τα εμφράγματα μυοκαρδίου, εγκεφαλικά, θνησιμότητα καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητα μη- καρδιαγγειακής νόσου. Οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σε τεταρτημόρια διατροφικής πρόσληψης (υδατάνθρακες, λίπη, πρωτεΐνες) βασιζόμενοι στην ποσοστιαία πρόσληψη ενέργειας παρεχόμενη από κάθε θρεπτικό συστατικό.

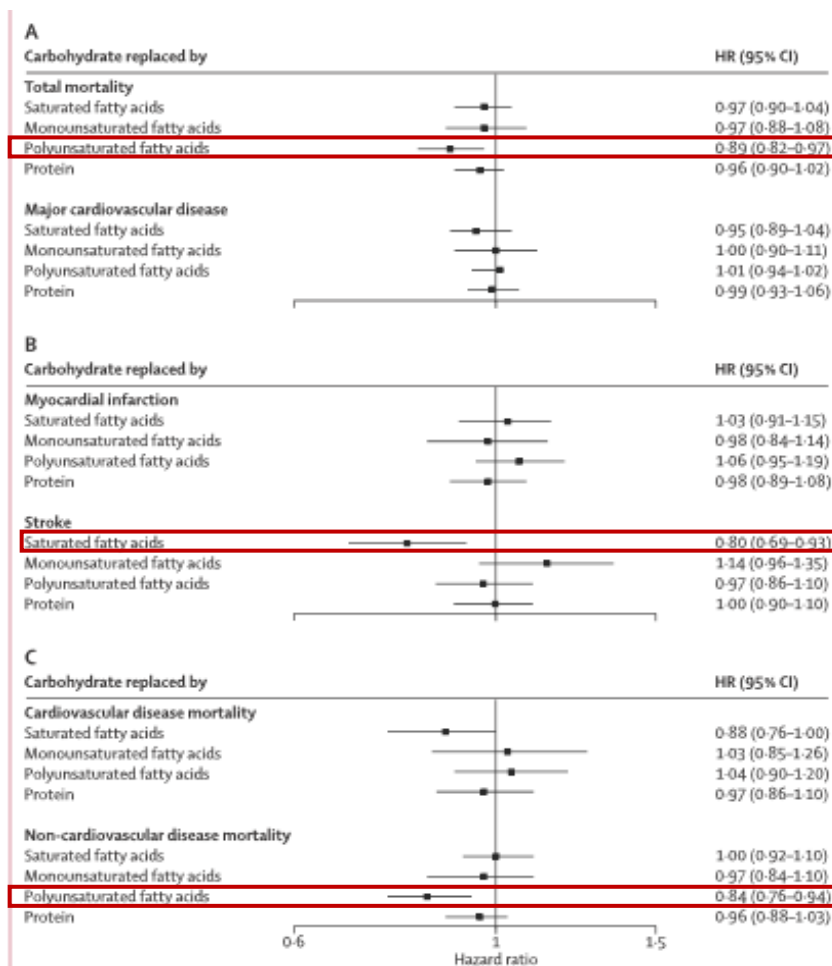
Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ολικής θνησιμότητας, ενώ τόσο το ολικό λίπος όσο και τα είδη λίπους συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο ολικής θνησιμότητας (**σχήμα 25**).

Σχήμα 25: Συσχετίσεις μεταξύ ενεργειακής πρόσληψης ανά θρεπτικό συστατικό και α) ολικής θνησιμότητας β) σοβαρής καρδιαγγειακής νόσου (n=135.335) [104]



Μάλιστα το ολικό λίπος και τα διαφορετικά είδη λίπους δεν συσχετίστηκαν με καρδιαγγειακή νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θνησιμότητα καρδιαγγειακής νόσου, ενώ φάνηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ κορεσμένου λίπους και εγκεφαλικού επεισοδίου. Όπως φαίνεται στο σχήμα 26, ισοθερμιδική αντικατάσταση (5% της ενέργειας) των υδατανθράκων α) από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα συσχετίστηκε με 11% μικρότερο κίνδυνο ολικής θνητότητας και 16% μικρότερο κίνδυνο θνησιμότητας από μη- καρδιαγγειακή νόσο β) από κορεσμένα λιπαρά συσχετίστηκε με 20% μικρότερο κίνδυνο εγκεφαλικού.

Σχήμα 26: Συσχετίσεις κινδύνου κλινικών καταληκτικών σημείων με ισοθερμιδική αντικατάστασης (5% της ενέργειας) των υδατανθράκων με άλλα θρεπτικά συστατικά (n=135.335) [104]



Το καταληκτικό σχόλιο της μελέτης Pure, ότι υπό το φως των νέων αυτών ενδείξεων οι παγκόσμιες διατροφικές συστάσεις οφείλουν να αναθεωρηθούν, προκάλεσε άμεσα έντονες κριτικές και σχόλια που δεν μπορούν να μην επισημανθούν[105-107].

Όπως αναφέρθηκε από το Harvard Chan School of Public Health [106], η μελέτη αυτή ενέχει μεθοδολογικά προβλήματα, που αξίζει να ληφθούν υπόψιν:

- **Υπεραπλούστευση** των ολικών υδατανθράκων: Καθώς οι υδατανθρακικές πηγές κυμαίνονται από φρούτα, λαχανικά, όσπρια και δημητριακά ολικής άλεσης σε αποφλοιωμένα/επεξεργασμένα δημητριακά και πρόσθετα σάκχαρα, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψιν τόσο η ποιότητα όσο και η ποσότητα των υδατανθράκων – παρά η ομαδοποίηση τους όλων μαζί. Διαφορετικοί τύποι υδατανθράκων έχουν και διαφορετικές επιδράσεις στην υγεία, κάτι που δεν μπορεί να παραβλέπεται.
- Τόσο υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων, ίσως να υποδεικνύει “**φτωχή διατροφή**”. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες της μελέτης, προέρχονται από χώρες χαμηλού εισοδήματος, η διατροφή των οποίων βασίζεται σχεδόν εξολοκλήρου σε υδατάνθρακες, κυρίως επεξεργασμένων πηγών. Για παράδειγμα στο Μπαγκλαντές, σημειώνεται ότι το λευκό ρύζι είναι η κύρια πηγή όχι μόνο υδατανθράκων αλλά και πρωτεϊνών και ολικού λίπους. Μία πτωχή διατροφή, το οποίο είναι συχνό σε φτωχές αγροτικές περιοχές, είναι συνήθως υψηλή σε νάτριο και χαμηλή σε ζωικά προϊόντα και φυτικά έλαια. Υπό τέτοιες συνθήκες είναι αδύνατον να διαχωριστούν οι επιδράσεις της διατροφής από αυτές της φτώχειας και του υποσιτισμού.
- Μη ολοκληρωμένη αξιολόγηση και ανάλυση του λίπους. Σε αντίθεση με τους υδατάνθρακες, το ολικό λίπος διαχωρίζεται σε κορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα, ενώ δεν αξιολογείται η πρόσληψη trans λιπαρών οξέων (η οποία είναι ιδιαίτερα υψηλή στη νότια Ασία). Η μελέτη καταλήγει στο ότι η αντικατάσταση των υδατανθράκων με κορεσμένα λιπαρά δεν μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας, αλλά η αντικατάστασή τους με πολυακόρεστα συσχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο. Δεν εξετάζεται η αντικατάσταση των κορεσμένων με πολυακόρεστα, κάτι που σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία φαίνεται να μειώνεται τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.
- Αμφιβολία για την αξιοπιστία της διατροφικής πρόσληψης. Στους Κινέζους (οι οποίοι αποτελούν σχεδόν το 1/3 του συνολικού πληθυσμού της μελέτης), η μέση πρόσληψη ολικού λίπους σημειώνεται στο 17,7% των ολικών καθημερινών θερμίδων, ενώ άλλες μελέτες έχουν βρει μία μέση πρόσληψη ~30% των ημερήσιων θερμίδων να προέρχονται από το λίπος στην Κίνα.

Ο πρόεδρος του τμήματος διατροφής του Harvard, Dr Frank Hu, καταλήγει ότι προσπάθειες μελετών μεγάλης κλίμακας είναι πολύ σημαντικές για την μελέτη της επίδρασης της διατροφής στις αναπτυσσόμενες χώρες, ωστόσο στην παρούσα μελέτη σημειώνονται σημαντικά μεθοδολογικά προβλήματα και αμφίβολη αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης. Παρακάτω παρατίθεται το μήνυμα του, ως απάντηση στο καταληκτικό σχόλιο της μελέτης Pure, περί τροποποίησης των συστάσεων [106].

*«The main messages for nutritional advice have not changed: follow a **healthy dietary pattern** that includes abundant amounts of vegetables, fruits, whole grains, legumes, and nuts, moderate amounts of reduced-fat dairy products and seafood and lower amounts of processed and red meat, sugar-sweetened foods and beverages, and refined grains. Such a dietary pattern does not need to limit total fat intake but the main types of fat should be unsaturated fats from plant sources rather than animal fat. »*

Τα ίδια μεθοδολογικά προβλήματα της μελέτης δημοσιεύτηκαν και από το American Journal of Medicine[107]. Επιπλέον, αναφέρθηκε ότι τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων υποεκτιμούν την διατροφική πρόσληψη και κυρίως την πρόσληψη λίπους και επίσης στην παρούσα μελέτη έγινε χρήση τους μόνο μία φορά στο baseline, μην λαμβάνοντας υπόψιν τυχόν αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες στο πέρασ του χρόνου. Κατέληξε στην πλήρη συμφωνία με τη δήλωση του Dr Marion Nestle, ότι αυτό που απαιτείται είναι καλά σχεδιασμένες μελέτες που να αφορούν διατροφικά πρότυπα, και τα οποία φαίνεται έως σήμερα ότι όταν βασίζονται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης συσχετίζονται με άριστη υγεία και μακροζωία. Συνοψίζεται ότι τα αποτελέσματα της μελέτης Pure, υποδεικνύουν ότι η υψηλή κατανάλωση επεξεργασμένων υδατανθράκων ξεπερνά τον δείκτη θνησιμότητας συγκρινόμενο με αυτό της κατανάλωσης λίπους. Αυτό δεν σημαίνει ότι πρέπει να αυξηθεί η κατανάλωση λίπους, αλλά ότι πρέπει να μειωθεί η κατανάλωση χαμηλών-ινών, χαμηλής ποιότητας υδατανθράκων.

Ομοίως και η European Heart Journal [105], καταλήγει ότι η μελέτη Pure παρά τις μεθοδολογικές αδυναμίες, επιβεβαιώνει τις επιδημιολογικές έως τώρα μελέτες που δείχνουν ότι η θνησιμότητα αυξάνει όταν το κορεσμένο λίπος αντικαθίσταται από επεξεργασμένους υδατάνθρακες και μειώνεται όταν οι επεξεργασμένοι υδατάνθρακες αντικαθίστανται από πολυακόρεστα λιπαρά. Συνεπώς και τα ευρήματα δεν υποδεικνύουν καμία ανάγκη τροποποίησης των υπαρχόντων συστάσεων.

2.3.2 2^ο ΜΕΡΟΣ: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ & ΣΔ Π

Όπως μέχρι τώρα έχει φανεί, η μελέτη των θρεπτικών συστατικών παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την κατανόηση των επιδράσεων τους στην ανθρώπινη υγεία, ωστόσο ο άνθρωπος δεν καταναλώνει μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά, αλλά ένα σύνολο τροφίμων που διαμορφώνουν τα διατροφικά πρότυπα. Η συνολική επίδραση των διατροφικών προτύπων είναι αυτή που καθορίζει και την έκβαση μιας νόσου ή την αποτελεσματική πρόληψη των επιπλοκών της. Συγχρόνως η συμμόρφωση σε ένα διατροφικό πρότυπο πρέπει να αξιολογείται, γιατί ακόμη και αν αυτό είναι αποτελεσματικό, εάν δεν ακολουθείται στην πράξη, ο ασθενής τελικά δεν θα ωφεληθεί.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη αλλά και την διαχείριση του διαβήτη δεν συνιστούν ένα μοντέλο διατροφής για όλους τους ασθενείς [33]. Η σύσταση του διαιτολογίου πρέπει να είναι εξατομικευμένη, να βασίζεται στις διατροφικές προτιμήσεις του καθώς και στην ημερήσια φυσική του δραστηριότητα. Παρόλα αυτά, έχουν γίνει πολλές μελέτες πάνω στην επίδραση του Μεσογειακού μοντέλου διατροφής, των διαιτών χαμηλού λίπους, καθώς και της δίαιτας DASH [16, 30] .

Μεσογειακή διατροφή (σχήμα 27)

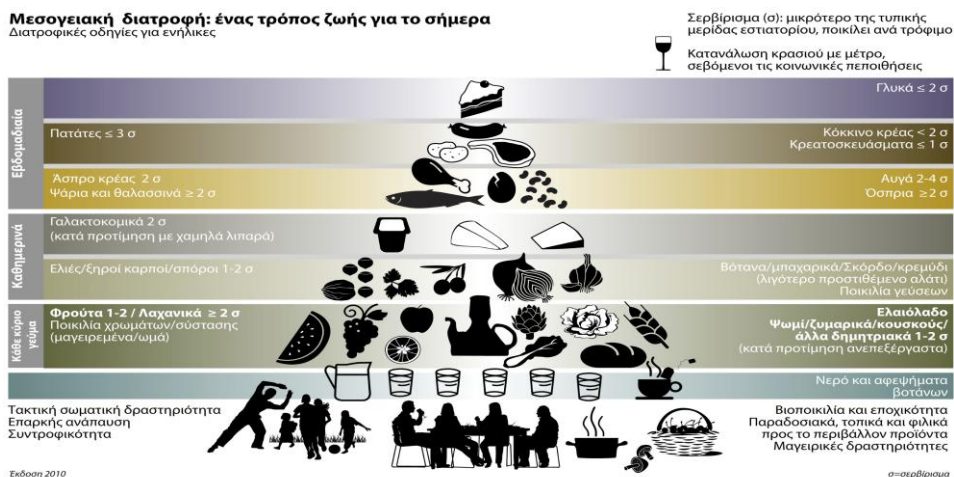
Τα κύρια χαρακτηριστικά αυτής της διατροφής είναι η μεγάλη κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών, ψωμιού, δημητριακών, οσπρίων, ξηρών καρπών, ψαριού, ελαιόλαδου ως κύρια πηγή λίπους, μικρή έως μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, αραιή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση κρασιού με τα γεύματα [35]

Χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, χαμηλή περιεκτικότητα κορεσμένων λιπαρών οξέων, υψηλή περιεκτικότητα σύνθετων υδατανθράκων και φυτικών ινών, χαμηλή περιεκτικότητα ζωικών πρωτεϊνών και υψηλή περιεκτικότητα αντιοξειδωτικών ουσιών [108]. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της Μεσογειακής Διατροφής θεωρήθηκε από τους ερευνητές η σύνθεση της σε λίπη, που προσλαμβάνεται κυρίως από το ελαιόλαδο. Το ελαιόλαδο περιέχει 70-80% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (ολεϊκό οξύ), 6-11% ω6 λιπαρά οξέα, 0,3-1,3% ω3 λιπαρά οξέα, και 8-10% κορεσμένα λιπαρά οξέα. Περιέχει επίσης στερόλες, τριτερπινικές αλκοόλες και αντιοξειδωτικές ουσίες όπως καροτενοειδή, πολυφαινόλες και βιταμίνη E. Ένα άλλο χαρακτηριστικό της Μεσογειακής διατροφής που συνδέθηκε με την πρόληψη των καρδιομεταβολικών νοσημάτων είναι η υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Τα αποτελέσματα ερευνητικών μελετών έχουν δείξει την σύνδεση υψηλής κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων λόγω κυρίως της περιεκτικότητας τους σε αντιοξειδωτικές ουσίες,

όπως βιταμίνη C, Β-καροτίνη και άλλα καροτενοειδή, τα φλαβονοειδή κλπ. Η υψηλή κατανάλωση αντιοξειδωτικών μέσω της διατροφής συντελεί στην μείωση της οξείδωσης της LDL χοληστερόλης και κατά συνέπεια της αθηροσκλήρωσης. Επίσης στοιχεία που προκύπτουν από πρόσφατες έρευνες έδειξαν τη σχέση ομοκυστεΐνης και στεφανιαίας νόσου. Η μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στο αίμα επιτυγχάνεται με την αυξημένη πρόσληψη φυλλικού οξέος, που βρίσκεται κυρίως στα λαχανικά. Η υψηλή κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών, πλούσιων σε ω3 λιπαρά οξέα, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων στο αίμα, μείωση της θρομβοξάνης TxA2 και της αγγειοσυστολής, μείωση της λευκοτριένης LTB4 και της συσώρευσης των αιμοπεταλίων, αποφεύγοντας έτσι την θρόμβωση. Επίσης, η μικρή κατανάλωση κρασιού με τα γεύματα μέσω της υψηλής περιεκτικότητας σε πολυφαινόλες και άλλα βιοδραστικά φυτοχημικά (μελατονίνη, φυτοστερόλες), οδηγεί σε αύξηση της HDL και πλούσια αντιοξειδωτική, ανιφλεγμονώδη και αντιδιαβητική δράση (αύξηση της ινσουλινοευαισθησία, μείωση της γλυκόζης νηστείας), μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο μεταβολικών νοσημάτων.

Όλα αυτά μαρτυρούν ότι η Μεσογειακή διατροφή μπορεί αποτελεσματικά να συμβάλει στην πρόληψη αλλά και θεραπεία πολλών εκφυλιστικών παθήσεων, όπως είναι και ο σακχαρώδης διαβήτης [108]. Ίσως θα είχε κλινική σημασία να διαφοροποιηθεί αφενός η πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη, αφετέρου η θεραπεία των διαβητικών για την πρόληψη ή καθυστέρηση των διαφόρων επιπλοκών που προέρχονται από το διαβήτη και ιδιαίτερα των καρδιαγγειακών. Ωστόσο, αυτός ο διαχωρισμός είναι θεωρητικός, καθώς με μια προσεχτική ανάλυση της βιβλιογραφίας φαίνεται, πως το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής προλαμβάνει τόσο την εμφάνιση, όσο και τις επιπλοκές του διαβήτη σε πολλούς πληθυσμούς. Κάτι τέτοιο δεν προκαλεί έκπληξη, καθώς τα κυριότερα τρόφιμα που χαρακτηρίζουν τη Μεσογειακή διατροφή συσχετίζονται αρνητικά με τον κίνδυνο του διαβήτη και των επιπλοκών του.

Σχήμα 27: Το μοντέλο της Μεσογειακής Διατροφής [35]



Πλήθος βιβλιογραφικών δεδομένων τεκμηριώνουν την θετική επίδραση του Μεσογειακού μοντέλου στην πρόληψη αλλά και θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη. Τα αποτελέσματα της case – cohort (“φωλιασμένης” ή “ nested” ασθενών- μαρτύρων) μελέτης του 2011 με πληθυσμό από την Ευρωπαϊκή μελέτη EPIC (1992-2000), έδειξε ότι η υψηλότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή, συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη [109]. Για την αξιολόγηση της προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή, χρησιμοποιήθηκε το r MED (relative Mediterranean Score), το οποίο συμπεριλαμβάνει 9 θρεπτικά συστατικά χαρακτηριστικά του Μεσογειακού Διατροφικού μοντέλου: μερικά δυνητικά ωφέλιμα όπως λαχανικά και όσπρια, φρούτα και ξηροί καρποί, δημητριακά, ψάρια και θαλασσινά, ελαιόλαδο, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και μερικά δυνητικά επιβλαβή όπως το κρέας με τα προϊόντα του, και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Συνολικό σκορ 0-6 βαθμοί υποδηλώνει χαμηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή, 7-10 βαθμούς μέτρια προσκόλληση και 11-18 βαθμούς υψηλή προσκόλληση. Όπως φαίνεται και στον **πίνακα 23** που ακολουθεί, τα άτομα με υψηλότερο r MED σκορ (11-18 βαθμούς) είχαν 12% μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη συγκριτικά με τα άτομα χαμηλής προσκόλλησης (0-6 βαθμούς). Το αλκοόλ, το κρέας και το ελαιόλαδο ήταν τα συστατικά του σκορ που φαίνεται να συνέβαλαν περισσότερο στην ανάδειξη αυτών των συσχετίσεων.

Πίνακας 23: Σχετικοί κίνδυνοι ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ανάλογα με το επίπεδο προσκόλλησης στο μοντέλο της Μεσογειακής διατροφής (rMED score)[109]).

Number of case subjects/number of subcohort*	Categories of rMED†						P (trend)
	Low (3,879/3,902)		Medium (5,103/6,767)		High (4,380/7,392)		
	HR§	95% CI	HR§	95% CI	HR§	95% CI	
Crude model	1.00	Referent	0.74	0.70–0.79	0.65	0.60–0.71	<0.001
Sex- and BMI-adjusted model	1.00	Referent	0.87	0.81–0.94	0.80	0.72–0.89	<0.001
Multiple adjusted model	1.00	Referent	0.93	0.86–1.01	0.88	0.79–0.97	0.013

***Multiple adjusted model:** έγινε διόρθωση για φύλο, BMI (ως συνεχή μεταβλητή), επίπεδο εκπαίδευσης (μη επίσημη εκπαίδευση, δημοτικό, τεχνικό/επαγγελματικό, γυμνάσιο, περαιτέρω εκπαίδευση συμπεριλαμβανομένου πανεπιστημίου), φυσική δραστηριότητα (καθιστική ζωή , μετρίως καθιστική ζωή, μέτρια σωματική δραστηριότητα και επαρκής σωματική δραστηριότητα), καπνιστικές συνήθειες (ποτέ, πρώην, και τρεις κατηγορίες τρέχοντος καπνίσματος: 1-10 τσιγάρα / ημέρα, 11-20 τσιγάρα/ημέρα, και >20 τσιγάρα/ημέρα), συνολική ενεργειακή πρόσληψη (ως συνεχή μεταβλητή)

Τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης SUN cohort του 2013, έδειξαν ότι η αυξημένη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη, καρδιαγγειακού συμβάματος ή ολικής θνησιμότητας [110]. Ο κίνδυνος ήταν χαμηλότερος, ανεξαρτήτως του σκορ που χρησιμοποιήθηκε, ακόμη και μετά τις διορθώσεις από συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, BMI, ενεργειακή πρόσληψη, καπνιστικές συνήθειες, και φυσική δραστηριότητα), και τις σταθμίσεις κάθε συστατικού του σκορ στην προστασία από στεφανιαία νόσο (σύμφωνα με επιστημονικώς τεκμηριωμένες ενδείξεις). Τα αποτελέσματα της μελέτης, συνοψίζονται στον **πίνακα 24**.

Πίνακας 24: Σχετικοί λόγοι (95% διαστήματα εμπιστοσύνης) ενός σύνθετου καταληκτικού σημείου (εμφάνιση διαβήτη, καρδιαγγειακού συμβάματος ή θανάτου) σύμφωνα με την προσκόλληση στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής (αξιολογούμενο με σκορ 9 συστατικών **MDS-9 score**, και σκορ 13 συστατικών **MEDAS-13 item score**), πριν και μετά τη στάθμιση της συνεισφοράς καθενός συστατικού του σκορ στην προστασία από στεφανιαία νόσο[110].

	MDS (9-item) per 2 points	p for trend	MDS-adj ^a per 2 points	p for trend	MEDAS (13-item) per 3 points	p for trend
Not weighted	0.80 (0.66–0.98)	0.03	0.79 (0.66–0.94)	0.01	0.76 (0.57–0.99)	0.03
Weighted	0.81 (0.67–0.97)	0.02	0.81 (0.69–0.95)	<0.01	0.75 (0.58–0.97)	0.03

MDS: Mediterranean diet score (9-item); MEDAS: absolute/normative Mediterranean diet score (13 item).

^a MDS-adj: MDS adjusted for total energy intake (residual method).

^b The elements used to build the MEDAS score cannot be individually adjusted for total energy intake, because they are based on absolute cut-off points.

^c In all analyses, logistic regression models were adjusted for age, sex, BMI, total energy intake, smoking category (never, past and current smokers) and physical activity.

Η ανασκόπηση των Georgoulis et al, το 2014 δημοσιευμένη στο Nutrients [111], συνοψίζει τη βιβλιογραφία που συνδέει την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή με τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη (**πίνακας 25**), καθώς επίσης και τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών που αξιολογούν την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στον έλεγχο του διαβήτη και την αντιμετώπιση των επιπλοκών του (**πίνακας 26**). Η αξιολόγηση της Μεσογειακής διατροφής βασίζεται στο συνολικό διατροφικό πρότυπο, παρά στην επίδραση μεμονωμένων συστατικών του.

Πίνακας 25: Προοπτικές μελέτες που διερευνούν την συσχέτιση της Μεσογειακής Διατροφής με τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη [111]

Reference	Study Sample, Design and Methods	Results
Mozaffarian <i>et al.</i> [112]	Prospective study with a sample of 8291 Italian patients with a recent myocardial infarction participating in the GISSI-Prevenzione trial, who were free of T2DM at baseline and followed up for a median of 3.5 years. Adherence to the MD was assessed using a score incorporating a few typical components of the traditional MD *.	Participants in the highest quintile of adherence to the MD (MD score > 10) exhibited a 35% lower risk of T2DM (95% CI 0.49–0.85), compared with those in the lowest quintile (MD score < 6). When individual components of the score were evaluated, only consumption of cooked vegetables was significantly associated with T2DM risk (HR = 0.65, 95% CI 0.43–0.99).
Martinez-Gonzalez <i>et al.</i> [113]	Prospective cohort study with a sample of 13,380 Spanish university graduates from the SUN cohort study, who were free of T2DM at baseline and followed up for a median of 4.4 years. Adherence to the MD was assessed with the Mediterranean Diet Scale (MDS) score §.	Participants with high adherence to the MD (MDS > 6) exhibited a 83% (95% CI 0.04–0.72) reduced risk of T2DM, compared with those with low adherence (MDS < 3). A 2-unit increase in the MDS score was associated with a 35% (95% CI 0.44–0.95) reduced risk of T2DM.
de Koning <i>et al.</i> [114]	Prospective cohort study with a sample of 41,615 initially free of T2DM, CVD or cancer men from the Health Professionals Follow-Up Study who were followed up for ≤20 years. Adherence to the MD was assessed with the alternate Mediterranean Diet (aMED) score †.	Participants in the highest quintile of adherence to the MD (aMED > 6) exhibited a 25% (95% CI 0.66–0.86) decreased risk of T2DM, compared with those in the lowest quintile (aMED < 3); risk reduction was greater among overweight or obese subjects, compared with normal-weight ones ($p < 0.01$).
Romaguera <i>et al.</i> [115]	Case-cohort study with a sample of 11,994 incident T2DM case subjects and a stratified subcohort of 15,798 participants with 3.99 million person-years of follow-up selected from the total cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Adherence to the MD was assessed using the relative Mediterranean diet (rMED) score ‡.	Participants with high adherence to the MD (rMED > 10) exhibited a 12% (95% CI 0.79–0.97) reduced risk of T2DM, compared with those with low adherence (rMED < 7); these results were attenuated when alcohol, meat, and olive oil components were excluded from the score, suggesting their significant contribution to the aforementioned association.
Tobias <i>et al.</i> [116]	Prospective cohort study with a sample of 15,254 healthy women from the Nurses' Health Study II (NHS II), reporting 21,376 singleton live births from 1991 to 2001. Adherence to the MD was assessed using the aMED score and a modified version of the aMED score †.	Women in the highest quartile of adherence to the MD (mean aMED = 6.6 ± 0.7) exhibited a 24% (95% CI 0.60–0.95) reduced risk of gestational DM, compared with those in the lowest quartile (mean aMED = 1.6 ± 0.6). Results were similar for the modified aMED score (HR = 0.75, 95% CI 0.61–0.91).

<p>Tobias <i>et al.</i> [117]</p>	<p>Prospective cohort study with a sample of 4423 women from the Nurses' Health Study II (NHS II) with prior gestational DM who were followed-up from 1991 to 2005. Adherence to the MD was assessed with the aMED score and a modified version of the aMED score †.</p>	<p>Women in the highest quartile of adherence to the MD (mean aMED = 6.6 ± 0.7) exhibited a 40% (95% CI 0.44–0.82) reduced risk of T2DM, compared with those in the lowest quartile (mean aMED = 1.6 ± 0.6); the association was weakened after adjusting for BMI in the multivariate analysis ($p = 0.13$). Results were similar for the modified aMED score.</p>
<p>Abiemo <i>et al.</i> [118]</p>	<p>Prospective cohort study with a sample of 5390 initially free of T2DM individuals from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), who were followed up for a median of 6.6 years. Adherence to the MD was assessed with the aMD score #.</p>	<p>Participants in the highest quintile of adherence to the MD (aMD score > 6) exhibited lower baseline glucose and insulin levels, compared with those in the lowest quintile (aMD score < 4); however longitudinal analysis revealed no significant association between adherence to the MD and risk of T2DM (HR = 1.02, 95% CI 0.95–1.10, $p = 0.51$).</p>
<p>Rossi <i>et al.</i> [119]</p>	<p>Prospective cohort study with a sample of 22,295 initially free of T2DM individuals from the Greek cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study, who were followed for a median of 11.34 years. Adherence to the MD was assessed using the MDS score §.</p>	<p>Participants in the highest quartile of adherence to the MD (MDS > 5) exhibited a 12% (95% CI 0.78–0.99) reduced risk of T2DM, compared with those in the lowest quartile (MDS < 4); in stratified analysis according to BMI values, adherence to the MD was inversely associated with T2DM risk only in overweight participants (HR = 0.87, 95% CI 0.77, 0.98).</p>

Πίνακας 26: Μελέτες παρέμβασης που διερευνούν την επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 σε δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου

Reference	Study Sample and Design	MD Intervention Details	Results
Toobert <i>et al.</i> [120]	6-month randomized controlled clinical trial: 279 postmenopausal women with T2DM were assigned to either a comprehensive lifestyle self-management program that also included a Mediterranean low-saturated fat diet (Mediterranean lifestyle program-MLP) or usual care.	Participants' macronutrient intake was individualized. The MD recommended increased amounts of bread, vegetables, legumes and fish; less red meat, substituting poultry; no day without fruit; and avoidance of butter and cream, substituting olive and canola oils or margarines.	Subjects allocated to the MLP group exhibited lower HbA1c levels, compared with the control group ($p < 0.001$). However, the relative role of the MD in the context of the program that also included exercise, group support, smoking cessation and stress management training is unclear.
Estruch <i>et al.</i> [121]	3-month randomized controlled clinical trial: 772 individuals at high cardiovascular risk, including 421 T2DM patients, were assigned to one of three diets; a low-fat diet (LFD) based on the 2000 AHA guidelines, a MD supplemented with 1 L/week of extra-virgin olive oil or a MD supplemented with 30 g/day of mixed tree nuts.	Personalized dietary advice on the desired frequency of specific foods' consumption was given to each participant, based on the assessment of their individual MD scores. Energy restriction was not recommended. Nutritional education was more intense for the participants assigned to the MD groups, compared with the LFD group.	Subjects allocated to the MD supplemented with olive oil and nuts groups exhibited lower glucose ($p = 0.017$ and $p = 0.039$, respectively), insulin ($p = 0.001$ and $p < 0.001$, respectively) and HOMA-IR levels (both $p < 0.001$), compared with subjects in the LFD group. No separate analysis for diabetic patients was performed.
Shai <i>et al.</i> [122]	2-year randomized controlled clinical trial: 322 moderately obese subjects, including 46 T2DM patients, were assigned to one of three diets; a calorie-restricted low-fat diet (CRLFD) based on the 2000 AHA guidelines, a calorie-restricted MD (CRMD), or a low-carbohydrate diet (LCD) based on the Atkins diet.	EI was restricted to 1500 kcal/day for women and 1800 kcal/day for men, with a goal of no more than 35% of EI from fat. The CRMD was rich in vegetables and low in red meat, with poultry and fish replacing beef and lamb. The main sources of added fat were 30 to 45 g/day of olive oil and a handful (<20 g/day) of nuts.	Among T2DM patients, only those in the CRMD group exhibited a decrease in glucose levels ($p < 0.001$ compared with the CRLFD group). Insulin and HbA1c levels decreased similarly in all three groups. The decrease in HOMA-IR was significantly greater in patients assigned to the CRMD compared with those assigned to the CRLFD ($p = 0.04$).

Reference	Study Sample and Design	MD Intervention Details	Results
Esposito <i>et al.</i> [123]	4-year randomized controlled clinical trial: 215 overweight adults with newly-diagnosed T2DM who were not receiving anti-hyperglycemic drug therapy and had HbA1c levels <11% were assigned to either a low-carbohydrate MD (LCMD) or a low-fat diet (LFD) based on the 2000 AHA guidelines.	EI was restricted to 1500 kcal/day for women and 1800 kcal/day for men, with ≤50% and ≥30% of EI from carbohydrates and fat, respectively. The LCMD was rich in vegetables and whole grains and low in red meat, which was replaced with poultry and fish. The main source of added fat was olive oil (30–50 g/day).	At the end of the intervention 44% of patients in the LCMD group and 70% in the LFD group required treatment ($p < 0.001$). Improvements were greater in the LCMD group for glucose, HOMA-IR and HbA1c levels. The proportion of participants who met ADA goals for HbA1c was greater in the LCMD group.
Elhayany <i>et al.</i> [124]	12-month randomized controlled clinical trial: 259 overweight adults with T2DM were assigned to one of three diets; a low-carbohydrate MD (LCMD), a traditional MD (TMD) or a low-fat diet (LFD) based on the 2003 ADA guidelines.	LCMD: 35% and 45% of EI from carbohydrates and fat, respectively. TMD: 50% and 30% of EI from carbohydrates and fat, respectively. Daily energy (20 kcal/kg), protein (20% of EI), fiber (30 g), sodium (≤3 g), potassium (>3 g), calcium (~1300 mg) and magnesium (>800 mg) intakes were similar in both diets.	Glucose, HOMA-IR and HbA1c decreased while insulin levels increased in all three groups. Changes in glucose, insulin and HOMA-IR levels were similar among groups. The reduction in HbA1c levels was significantly greater for patients allocated to the LCMD and TMD groups, compared with patients on the LFD ($p = 0.021$).
Itsiopoulos <i>et al.</i> [125]	Randomized cross-over interventional study: 27 T2DM subjects were assigned to either an <i>ad libitum</i> MD or their usual diet for 12 weeks and then cross over to the alternate diet.	Subjects in the MD group were provided with most of the meals and staple foods included in the traditional Cretan MD in excess of their energy requirements and advised to consume them <i>ad libitum</i> .	The <i>ad libitum</i> MD led to a significantly greater decrease in HbA1c, compared with the usual diet ($p = 0.012$). A similar trend for lower HOMA-IR values in the MG group was also observed ($p = 0.061$).

Reference	Study Sample and Design	MD Intervention Details	Results
Lasa <i>et al.</i> [126]	12-month randomized controlled clinical trial: 191 T2DM subjects were assigned to one of three diets; a low-fat diet (LFD) based on the 2000 AHA guidelines, a MD supplemented with 1 L/week of extra-virgin olive oil or a MD supplemented with 30 g/day of mixed tree nuts.	Both MD groups received education on: abundant use of olive oil for cooking and dressing; increased consumption of fruits, vegetables, legumes and fish; reduction in total meat consumption; preparation of home-made sauce for dressing; avoidance of butter, cream, fast food, sweets, pastries and sugar-sweetened beverages; in alcohol drinkers moderate consumption of red wine.	HOMA-IR levels were not modified by dietary interventions (all $p > 0.05$). The adiponectin/leptin ratio increased in all three trial arms (all $p < 0.05$), while the adiponectin/HOMA-IR ratio increased in the MD supplemented with olive oil group ($p = 0.027$) and showed a trend towards increase in the MD supplemented with nuts ($p = 0.069$) and the LFD ($p = 0.061$) groups.

Οι συγχρονικές (επιπολασμού) μελέτες που αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή και πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη είναι περιορισμένη. Όσον αφορά το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τα περισσότερα στοιχεία προέρχονται από δύο μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες α) τη μελέτη Attica, η οποία συμπεριέλαβε 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες, που ζούσαν στα προάστια της Αττικής, και στην οποία φάνηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή με τον κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [127]. β) τη μελέτη [Di@bet.es](#), μία εθνική μελέτη με στόχο τον προσδιορισμό του επιπολασμού της διαταραγμένης γλυκαιμικής ρύθμισης σε 5076 άτομα από την Ισπανία, και η οποία δεν κατάφερε να δείξει παρόμοια αποτελέσματα [128]. Αξίζει να αναφερθεί μία πρόσφατη, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης σε 1076 εγκύους από 10 Μεσογειακές χώρες, σύμφωνα με την οποία υποστηρίζεται αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη κύησης [129].

Ωστόσο, δεν μπορούμε να παραβλέψουμε το γεγονός ότι οι συγχρονικές μελέτες ενέχουν αρκετούς μεθοδολογικούς περιορισμούς [111]. Λόγω της ταυτόχρονης καταγραφής της μέτρησης (έκθεσης) και του αποτελέσματος (έκβασης), δεν εξασφαλίζεται η χρονική αλληλουχία, δηλαδή πρώτα η έκθεση στον παράγοντα και μετά η εκδήλωση της νόσου. Για παράδειγμα δεν είναι σαφές εάν οι παρατηρηθείσες διατροφικές συνήθειες προηγούνται της ανάπτυξης ΣΔ, ή αντανακλούν τροποποιήσεις των διατροφικών συνηθειών, μετά τη διάγνωση της ασθένειας. Γι' αυτό και τέτοιου είδους μελέτες δεν επιτρέπουν την αιτιολογική σύνδεση μεταξύ της προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή και τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ.

Πιο αξιόπιστα για συσχετίσεις είναι τα αποτελέσματα των προοπτικών μελετών, που δίνουν εκτιμήσεις κινδύνου εμφάνισης ΣΔ, ανάλογα με το επίπεδο προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή [111]. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών συνοψίζονται στον **πίνακα 25**. Όλες οι διαθέσιμες μελέτες [112-119] υποστηρίζουν τον προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής Διατροφής έναντι του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, με συνολική μείωση του κινδύνου να κυμαίνεται από **12-83%** για τα άτομα υψηλής προσκόλλησης συγκρινόμενοι με εκείνα χαμηλότερης προσκόλλησης, λαμβάνοντας υπόψιν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (όπως ηλικία, φύλο, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, BMI, φυσική δραστηριότητα, καθημερινή ενεργειακή πρόσληψη). Όλες οι μελέτες παρέχουν εκτιμήσεις κινδύνου σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, εκτός από μία που συγκεκριμένα μελετά τη συσχέτιση μεταξύ προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή προ της εγκυμοσύνης και του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κύησης [116]. Φαίνεται πως η Μεσογειακή διατροφή προστατεύει έναντι του σακχαρώδους διαβήτη, όχι μόνο τα υγιή άτομα [113-115, 119], αλλά και τις γυναίκες με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη κύησης [117] καθώς και τα άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο [112].

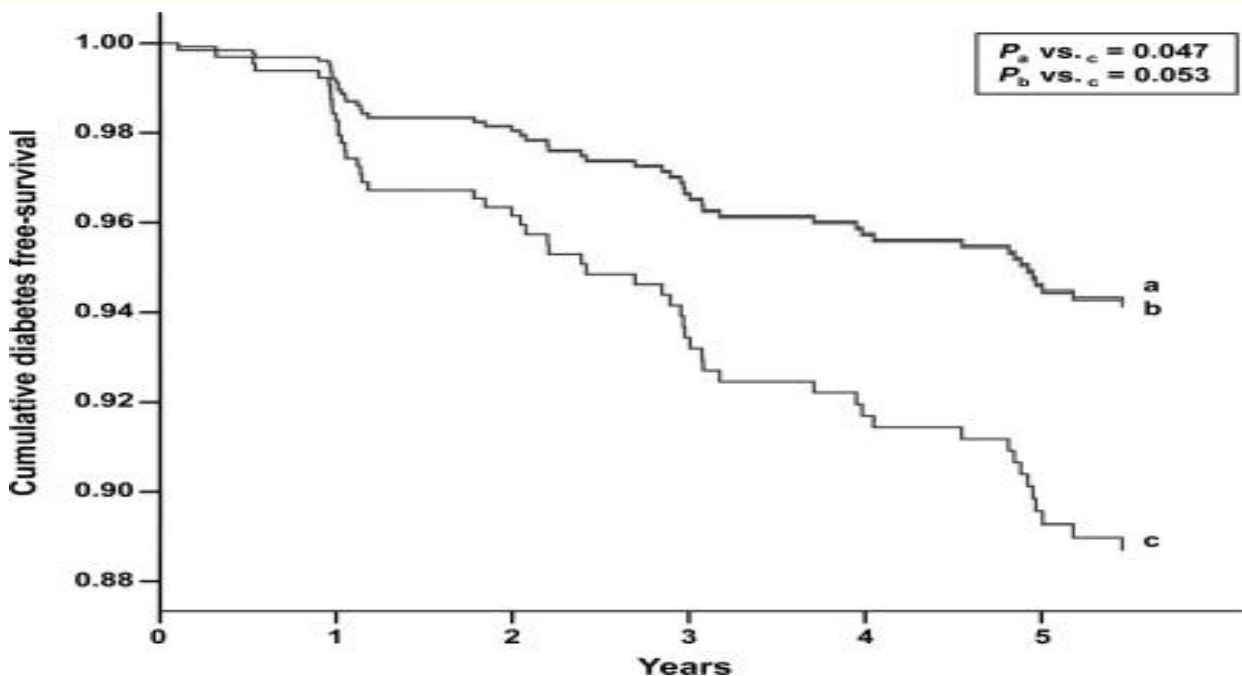
Όπως είναι γνωστό, οι κλινικές δοκιμές θεωρούνται gold standard όταν εξετάζεται η αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης δίνοντας αιτιολογικό χαρακτήρα. Εκτός των προοπτικών μελετών που έχουν ήδη αναφερθεί, υπάρχει μία κλινική δοκιμή που επιβεβαιώνει τη συσχέτιση μεταξύ Μεσογειακής διατροφής και χαμηλότερου κινδύνου ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [130]. Σε αυτή την παρέμβαση, μελέτη “**PREDIMED**”, 418 μη διαβητικοί υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες α) δίαιτα χαμηλού λίπους β) Μεσογειακή δίαιτα με συμπληρωματική πρόσληψη ελαιολάδου (1L/εβδομάδα) γ) Μεσογειακή δίαιτα με συμπληρωματική πρόσληψη ξηρών καρπών (30g /ημέρα). Μετά από ένα ενδιάμεσο follow up 4 χρόνων, οι συμμετέχοντες των ομάδων β και γ έδειξαν **51%** και **52%** αντίστοιχα μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη, συγκρινόμενοι με την ομάδα χαμηλού λίπους (**πίνακας 27**), μετά από διόρθωση αρκετών συγχυτικών παραγόντων (ηλικία, φύλο,

αρχική ενεργειακή πρόσληψη, περίμετρος μέσης, φυσική δραστηριότητα, καπνιστικές συνήθειες, γλυκόζη νηστείας, υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή, σκορ Μεσογειακής διατροφής και αλλαγές του βάρους κατά τη διάρκεια της μελέτης). Όταν οι ομάδες της Μεσογειακής διατροφής συγχωνεύτηκαν και συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου (ομάδα χαμηλού λίπους), η εμφάνιση διαβήτη ήταν κατά **52%** μειωμένη (**πίνακας 27**). Στο διάγραμμα 3 παρουσιάζονται οι καμπύλες επιβίωσης για τις τρεις ομάδες παρέμβασης.

Πίνακας 27: Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης) εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη ανά ομάδα παρέμβασης [130]

	MedDiet with VOO vs. control diet	MedDiet with nuts vs. control diet	Both MedDiets vs. control diet
Crude model	0.53 (0.27–1.09)	0.58 (0.31–1.10)	0.55 (0.32–0.95)
Age- and sex-adjusted model	0.52 (0.27–1.00)	0.55 (0.29–1.00)	0.53 (0.31–0.92)
Multivariate adjusted model*	0.49 (0.25–0.97)	0.48 (0.24–0.96)	0.48 (0.27–0.86)

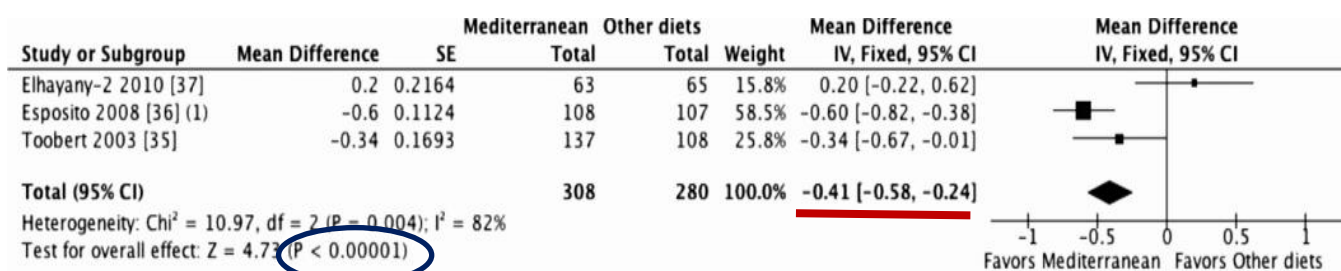
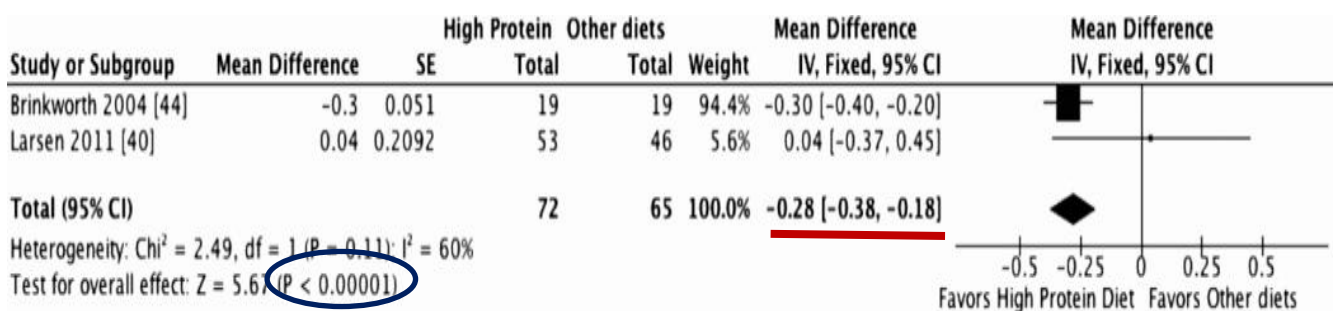
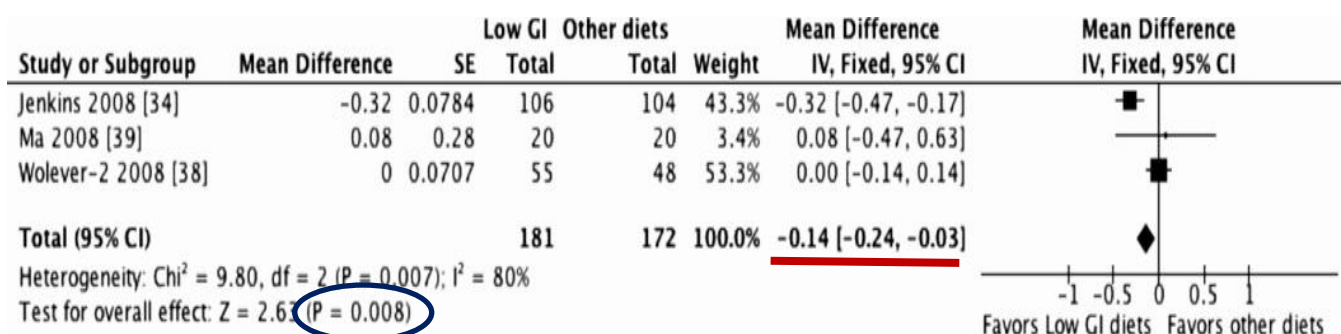
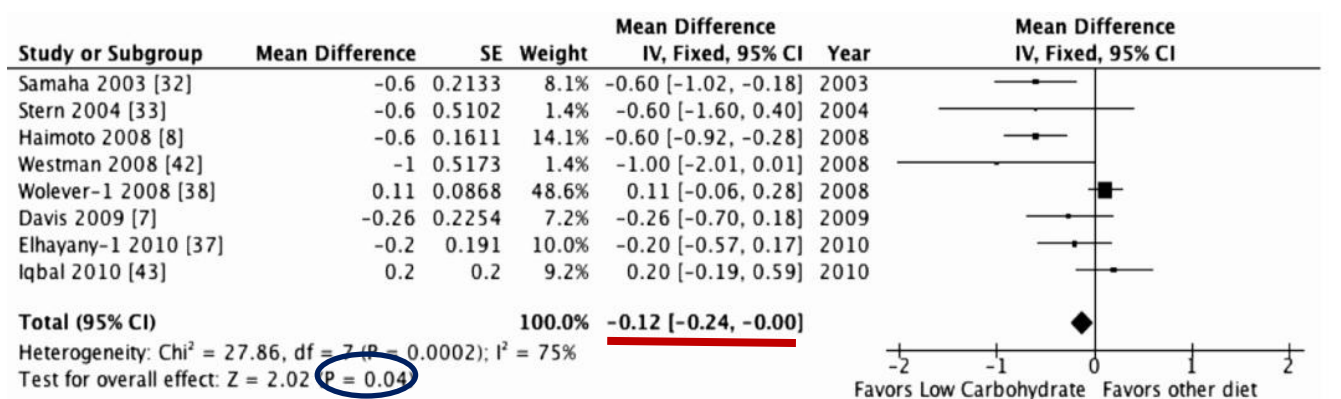
Διάγραμμα 3: Καμπύλες επιβίωσης για τις ομάδες παρέμβασης: **a.** Μεσογειακή δίαιτα με ελαιόλαδο **b.** Μεσογειακή δίαιτα με ξηρούς καρπούς **c.** δίαιτα χαμηλού λίπους [130]



Τα στοιχεία που αφορούν τον προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής στο γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ασθενών είναι διαθέσιμα από μερικές συγχρονικές μελέτες, οι οποίες δείχνουν καλύτερους δείκτες ομοιόστασης της γλυκόζης στους διαβητικούς ασθενείς, που ακολουθούν σε υψηλότερο ποσοστό τη Μεσογειακή διατροφή, συγκρινόμενοι με αυτούς που την ακολουθούν σε χαμηλότερο ποσοστό. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω πιο αξιόπιστες για αιτιολογικές συσχετίσεις είναι οι κλινικές δοκιμές που εξετάζουν την επίδραση του Μεσογειακού προτύπου διατροφής στους διαβητικούς ασθενείς και οι οποίες συνοψίζονται στον πίνακα 26. Από τις 7 διαθέσιμες μελέτες παρέμβασης, οι 4 σχεδιάστηκαν συγκεκριμένα για να εξετάσουν την επίδραση του Μεσογειακού μοντέλου διατροφής στον γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ασθενών [120, 123-125], ενώ στις υπόλοιπες 3, οι διαβητικοί ασθενείς ήταν υποομάδα του συνολικού πληθυσμού της εκάστοτε μελέτης [121, 122, 126].

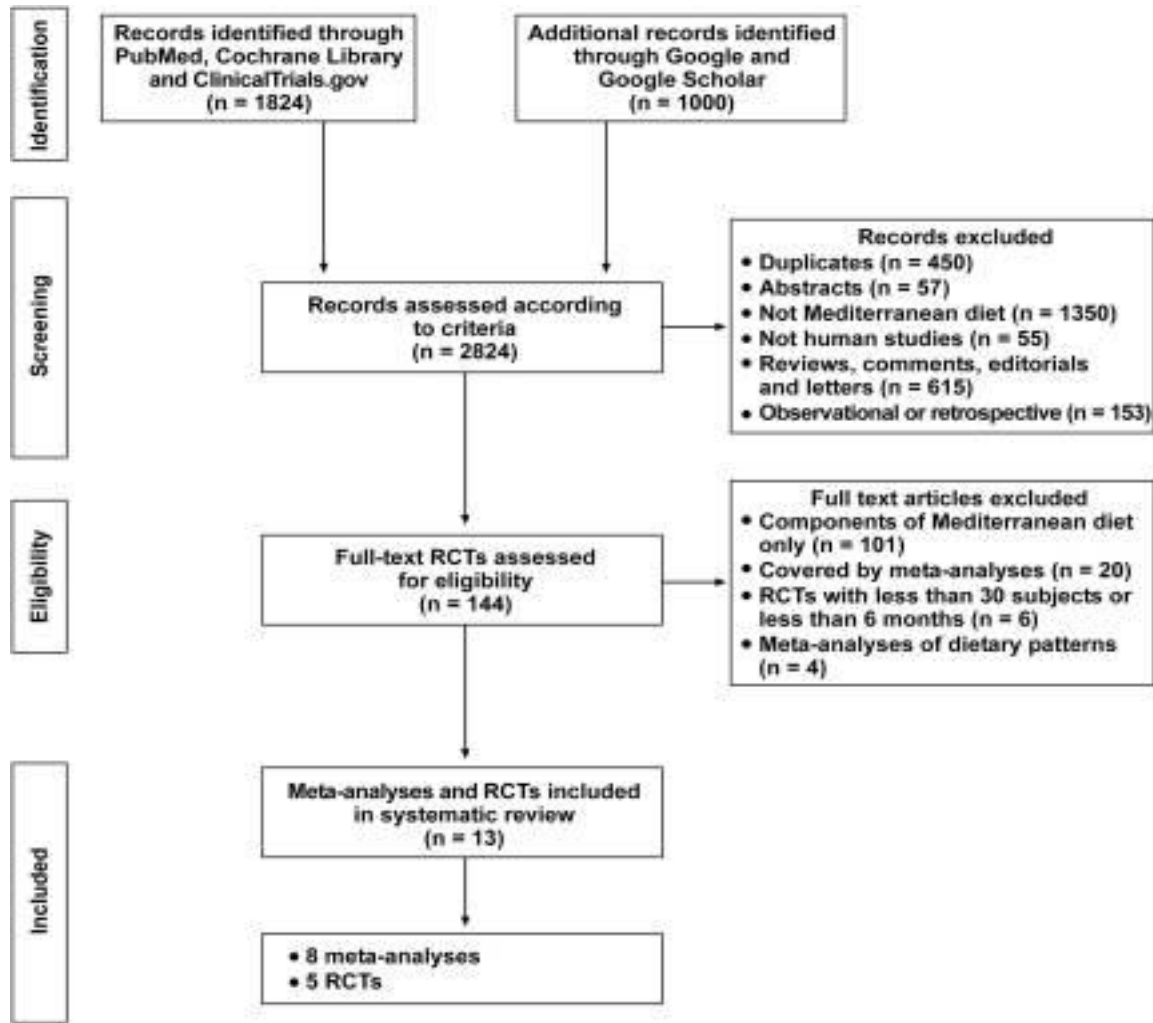
Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες δείχνουν τον προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής στον γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών και την ινσουλινοευαισθησία, καθώς και την υπεροχή της έναντι της δίαιτας ελέγχου (πχ δίαιτα χαμηλού λίπους ή συνήθεις διατροφικές συνήθειες). Αυτό υποστηρίζεται και από τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης από την Ajala [131], 20 κλινικών δοκιμών (συνόλου 3073 διαβητικών ασθενών), που μελετούν την επίδραση διαφορετικών διατροφικών προσεγγίσεων στην διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη. Σε αυτήν την μετα-ανάλυση συμπεριλαμβάνονται και 3 μελέτες παρέμβασης του πίνακα 26 [120, 123, 124]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων, χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, υψηλής πρωτεΐνης, και Μεσογειακού τύπου, όλες οδηγούν σε μεγαλύτερη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (μείωση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης - 0,12% με $p=0,04$, - 0,14% με $p=0,008$, -0,28% με $p<0,001$ και -0,41% με $p<0,001$ αντίστοιχα), συγκρινόμενες με της αντίστοιχες δίαιτες ελέγχου (*σχήμα 28*). Το μεγαλύτερο όφελος φάνηκε για τη Μεσογειακή διατροφή, όταν συγκρίθηκε με την συνήθη φροντίδα [120] ή με δίαιτα χαμηλού λίπους [123, 124].

Σχήμα 28: Δενδρογράμματα για τις διαφορές στην HbA1C για **α)** δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων **β)** χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη **γ)** υψηλής πρωτεΐνης **δ)** Μεσογειακής διατροφής [131]



Αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα μίας ακόμη συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης του 2015, που εξετάζει την αποτελεσματικότητα της Μεσογειακής Διατροφής στη διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 και κατά την προ-διαβητική κατάσταση [132]. Σε αυτήν συμπεριλαμβάνονται 8 μετα-αναλύσεις και 5 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Το διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης παρουσιάζεται στο **σχήμα 29**.

Σχήμα 29: Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης των μετα-αναλύσεων και τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αξιολογούν την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στο ΣΔ2 και την προ-διαβητική κατάσταση [132]



Τα χαρακτηριστικά των 8 συμπεριλαμβανομένων μετα-αναλύσεων και 5 κλινικών δοκιμών συνοψίζονται στον **πίνακα 28**, που ακολουθεί.

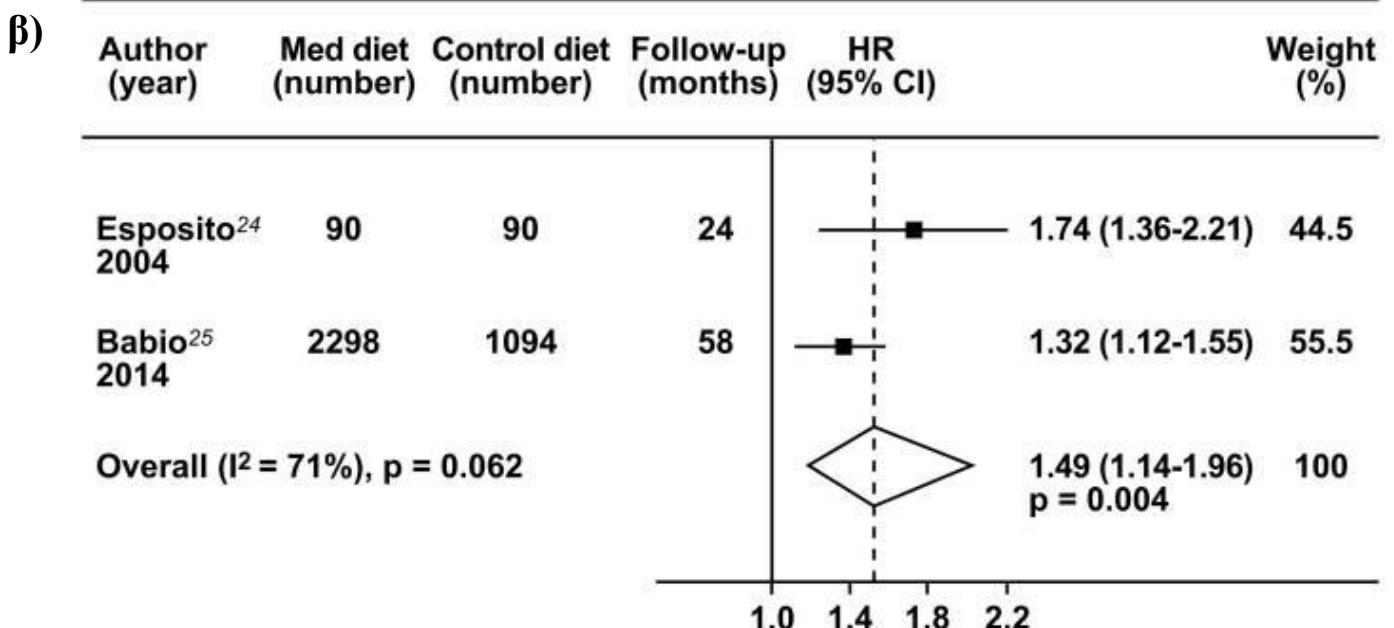
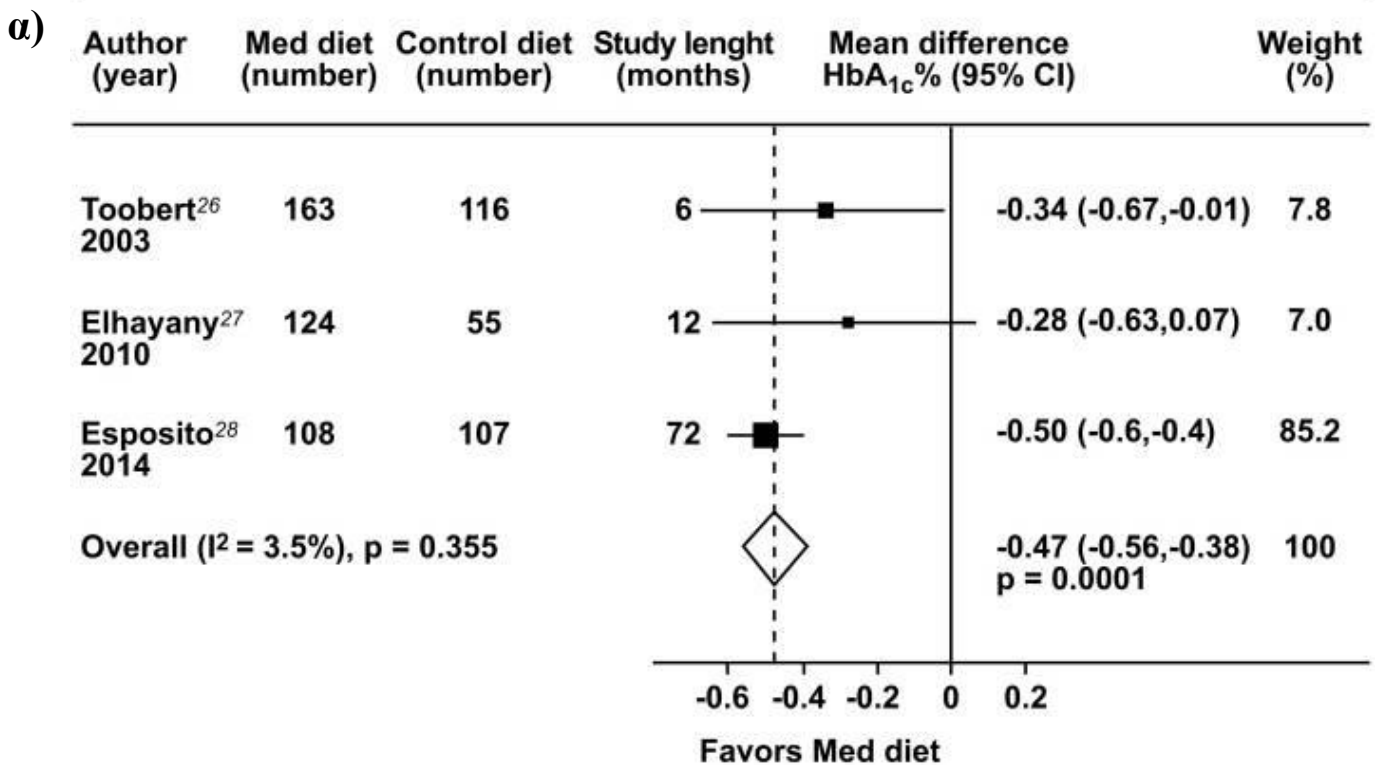
Πίνακας 28: Τα χαρακτηριστικά των 8 μετα-αναλύσεων και των 5 κλινικών δοκιμών [132]

Authors, year and reference	Design (meta-analysis or RCT)	Evaluation	Population	Outcome	Quality (meta-analyses), risk of bias (RCT)	Results (95% CI)
Esposito <i>et al</i> , 2011 ¹⁶	Meta-analysis (15 RCTs)	Body weight (kg)	Obese and/or type 2 diabetes	Mean difference	Moderate	-1.75 (-2.86 to -0.64)
Nordmann <i>et al</i> , 2011 ¹⁷	Meta-analysis (6 RCTs)	Body weight (kg) Cholesterol (mg/dL)	Mixed	Mean difference Mean difference	Moderate	-2.2 (-3.9 to -0.6) -7.4 (-10.3 to -4.4)
Ajala <i>et al</i> , 2013 ¹⁸	Meta-analysis (3 RCTs)	Body weight (kg) HbA1c (%) HDL-C (mg/dL)	Type 2 diabetes	Mean difference Mean difference Mean difference	Moderate	-1.84 (-2.54 to -1.15) -0.41 (-0.58 to -0.24) 1.54 (0.38 to 2.71)
Rees <i>et al</i> , 2013 ¹⁹	Meta-analysis (4 RCTs)	Cholesterol (mg/dL)	Mixed	Mean difference	Moderate/high	-8.9 (-10.4 to -7.7)
Huo <i>et al</i> , 2014 ²⁰	Meta-analysis (11 RCTs)	Body weight (kg) HbA1c Cholesterol (mg/dL) HDL-C (mg/dL)	Type 2 diabetes	Mean difference Mean difference Mean difference Mean difference	Moderate	-0.29 (-0.55 to -0.04) -0.30 (-0.61 to -0.38) -5.4 (-7.3 to -3.5) 2.31 (0.77 to 3.86)
Carter <i>et al</i> , 2014 ²¹	Meta-analysis (3 RCTs)	HbA1c (%)	Type 2 diabetes	Mean difference	Low/moderate	-0.30 (-0.61 to -0.03)
Koloverou <i>et al</i> , 2014 ²²	Meta-analysis (1 RCT, 9 cohorts)	Incidence of diabetes	Without diabetes at baseline	Relative risk	Moderate	0.77 (0.66 to 0.89)
Schwingshackl <i>et al</i> , 2015 ²³	Meta-analysis (1 RCT, 8 cohorts)	Incidence of diabetes	Without diabetes at baseline	Relative risk	Moderate	0.81 (0.73 to 0.90)
Esposito <i>et al</i> , 2004 ²⁴	RCT	Remission from MS	People with MS	HR	Low	1.74 (1.36 to 2.21)
Babio <i>et al</i> , 2014 ²⁵	RCT*	Remission from MS	People with MS	HR	Low	1.32 (1.12 to 1.55)
Toobert <i>et al</i> , 2003 ²⁶	RCT	HbA1c (%)	Type 2 diabetes	Mean difference	Unclear	-0.34 (-0.67 to -0.01)
Elhayany <i>et al</i> , 2010 ²⁷	RCT	HbA1c (%)	Type 2 diabetes	Mean difference	Low	-0.28 (-0.63 to -0.07)
Esposito <i>et al</i> , 2014 ²⁸	RCT	HbA1c (%)	Type 2 diabetes	Mean difference	Low	-0.50 (-0.60 to -0.40)
Salas-Salvado <i>et al</i> , 2014 ²⁹	RCT*	Incidence of diabetes	People without diabetes	HR	Low	0.60 (0.43 to 0.85)†
						0.82 (0.61 to 1.10)‡

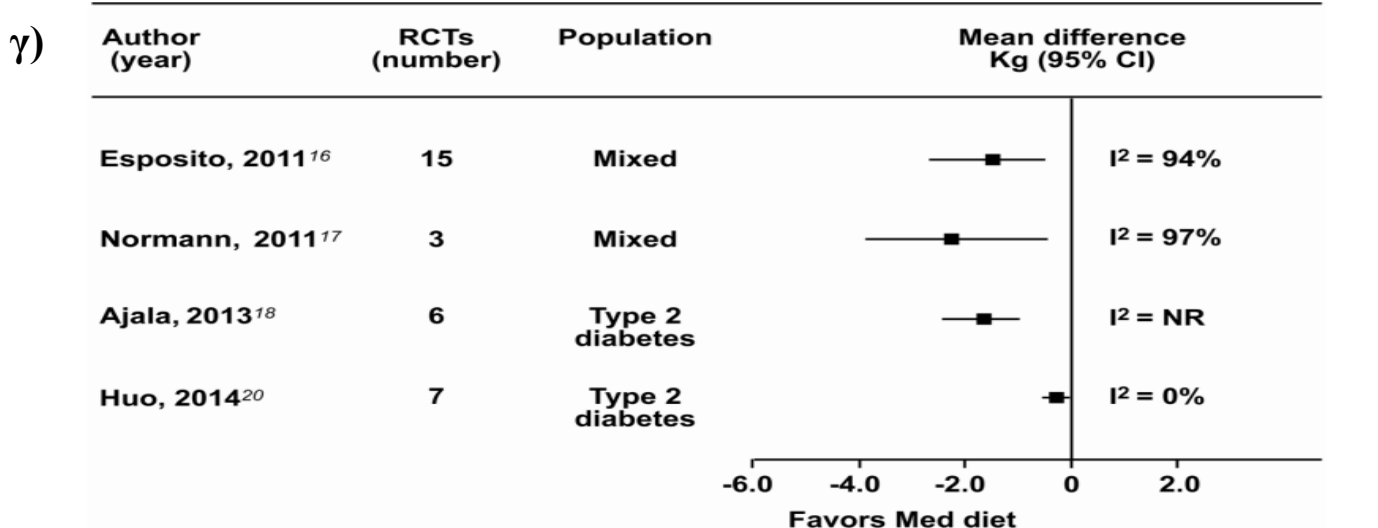
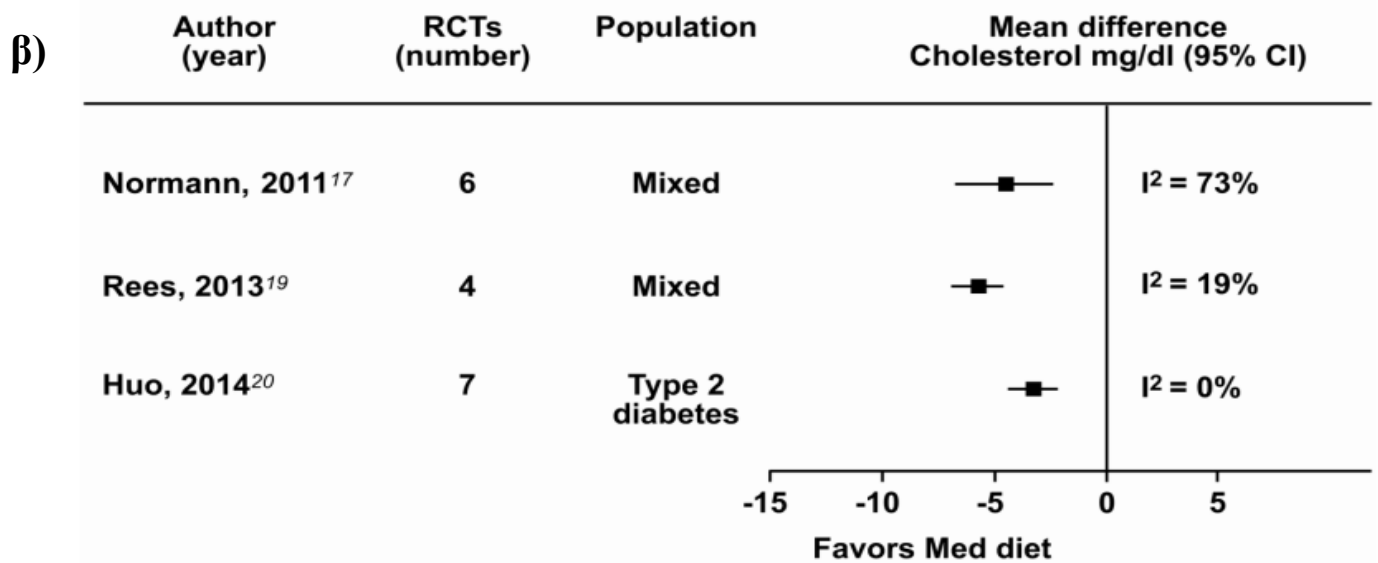
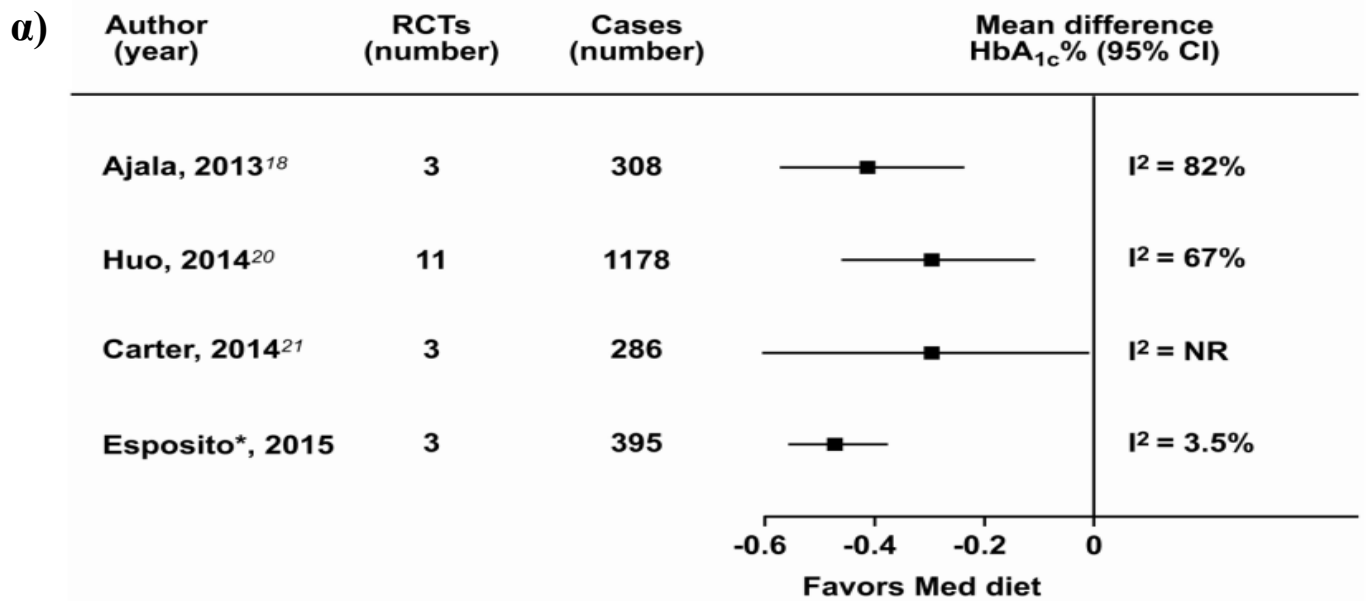
Όσον αφορά τα αποτελέσματα γλυκαιμικού ελέγχου του διαβήτη, πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση των τριών κλινικών δοκιμών [120, 124, 133] με μακροχρόνια διάρκεια (>6μήνες) και φάνηκε συνολική επίδραση **-0,47%** μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (95% διάστημα εμπιστοσύνης -0,56 έως -0,38) υπέρ της Μεσογειακής διατροφής συγκρινόμενη με τη συνήθη φροντίδα ή τη χαμηλή λίπους δίαιτα (**σχήμα 30 α**). Στο **σχήμα 30 β**, παρουσιάζεται η μετα-ανάλυση των δύο κλινικών δοκιμών που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ Μεσογειακής Διατροφής και υποχώρησης του μεταβολικού συνδρόμου[134, 135]. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο που ακολούθησαν το Μεσογειακό μοντέλο διατροφής, συγκρινόμενοι με αυτούς που ακολούθησαν μία δίαιτα ελέγχου, είχαν 49% μεγαλύτερη πιθανότητα υποχώρησης του μεταβολικού συνδρόμου κατά το follow-up 2-5 χρόνων[132]. Στο **σχήμα 31α** συνοψίζονται τα αποτελέσματα των 4 μετα-αναλύσεων [131, 132, 136, 137] που εξετάζουν την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στο γλυκαιμικό έλεγχο και έρχονται σε συμφωνία με τα παραπάνω ευρήματα. Όλες δείχνουν μεγαλύτερη μείωση της γλυκοζυλιωμένης στην περίπτωση της Μεσογειακής διατροφής, κυμαινόμενη από -0,3% έως -0,47%, συγκρινόμενη με τη δίαιτα ελέγχου. Στα **σχήματα 31 β** και **31 γ** συνοψίζονται τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων που εξετάζουν την επίδραση της Μεσογειακής σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, δηλαδή στην ολική χοληστερόλη [136, 138, 139] και το σωματικό βάρος[131, 136, 138, 140]. Η μείωση στην ολική χοληστερόλη ήταν στατιστικά

σημαντική, κυμαινόμενη από - 5,4 έως -8,9 mg / d L. Όλες οι μετα-αναλύσεις δείχνουν μείωση στο σωματικό βάρος που κυμαίνεται από -0,29 έως - 2,2 kg. Επίσης, δύο από τις μετα-αναλύσεις [131, 136] κατέληξαν σε σημαντική αύξηση της HDL, στην περίπτωση της Μεσογειακής διατροφής συγκρινόμενη με τις δίαιτες ελέγχου.

Σχήμα 30: α) Μετα-ανάλυση των τριών μακροχρόνιων κλινικών δοκιμών μεταξύ Μεσογειακής Διατροφής και γλυκαιμικού ελέγχου σε διαβητικούς ασθενείς β) Μετα-ανάλυση υποχώρησης του μεταβολικού συνδρόμου ακολουθώντας τη Μεσογειακή διατροφή [132]



Σχήμα 31: Σύνοψη των μετα-αναλύσεων για τη Μεσογειακή διατροφή με **α)** την HbA_{1c} **β)** την ολική χοληστερόλη **γ)** το σωματικό βάρος [132]



Η πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση μετα-αναλύσεων προοπτικών μελετών που αξιολογεί την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων, μεταξύ των οποίων και ο σακχαρώδης διαβήτης, δημοσιεύτηκε το 2018 στο *European Journal of Epidemiology* [141]. Βρέθηκαν 4 μετα-αναλύσεις που να εξετάζουν τη συσχέτιση προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2 [142-145], εκ των οποίων αναγνωρίστηκαν 11 προοπτικές μελέτες [110, 112-115, 117-119, 146, 147]. Συγκρίνοντας την κατηγορία υψηλότερης προσκόλλησης, με αυτή της χαμηλότερης παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση για τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. Ο κίνδυνος είναι μειωμένος μεταξύ 13% και 23% στην κατηγορία υψηλής προσκόλλησης. Οι αντίστοιχες μετα-αναλύσεις με τα αποτελέσματα τους παρουσιάζονται στον **πίνακα 29**.

Πίνακας 29: Γενικά και ειδικά χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανομένων μετα-αναλύσεων που αφορούν το καταληκτικό σημείο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. Τα αποτελέσματα αφορούν τη σύγκριση μεταξύ υψηλής και χαμηλής προσκόλλησης στο μοντέλο της Μεσογειακής διατροφής [141].

<i>Reference</i>	<i>Outcome & Summary of the estimates RR (95% CI)</i>	<i>No studies included</i>	<i>Sample size, Cases</i>	<i>Follow up years</i>
<i>Jannasch et al [142]</i>	<i>T2D incidence RR: 0,87 (0,82 - 0,97) I²= 26%</i>	<i>6 cohort studies</i>	<i>183.392 17.561</i>	<i>10-20</i>
<i>Schwinshacki [145]</i>	<i>T2D incidence RR: 0,83 (0,74 - 0,92) I²= 56%</i>	<i>8 cohort studies</i>	<i>129.647 19.463</i>	<i>3,2-20</i>
<i>Koloverou [143]</i>	<i>T2D incidence RR: 0,77 (0,66 - 0,89) I²= 58%</i>	<i>9 cohort studies</i>	<i>135.168 19.609</i>	<i>3,2-20</i>
<i>Esposito [144]</i>	<i>T2D incidence RR: 0,77 (0,66 - 0,89) I²= 58%</i>	<i>6 cohort studies</i>	<i>95.384 7129</i>	<i>3,2-20</i>

Σύγκριση διατροφικών προτύπων

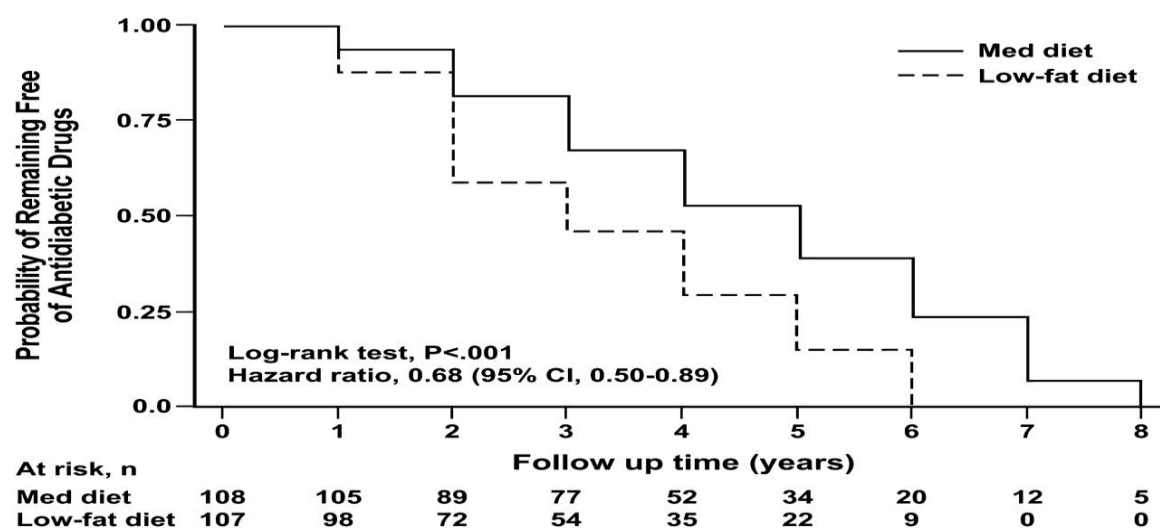
Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η βιβλιογραφία που συγκρίνει τα διάφορα διατροφικά πρότυπα μεταξύ τους ως προς την επίδραση τους στην γλυκαιμική ρύθμιση, αλλά και τη ρύθμιση παραγόντων κινδύνου. Μεταξύ αυτών, αξίζει να αναφερθεί η τυχαιοποιημένη μελέτη των Esposito και συνεργατών, δημοσιευμένη το 2014 στο *Diabetes Care*, η οποία συνέκρινε τη διαίτα χαμηλών υδατανθράκων Μεσογειακού τύπου με τη διαίτα χαμηλού λίπους σε νεοδιαγνωσθέντες υπέρβαρους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Μετά το πέρας των 4 χρόνων, οι ασθενείς που ήταν ακόμη ελεύθεροι αντιδιαβητικής φαρμακευτικής αγωγής παρακολούθηθηκαν μέχρι να συμβεί το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δηλ η ανάγκη λήψης αντιδιαβητικού φαρμάκου. Επιπλέον, έγινε παρακολούθηση για την ύφεση του διαβήτη (ολική

ή μερική), αλλαγές στο σωματικό βάρος, τον γλυκαιμικό έλεγχο καθώς και καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. [133]

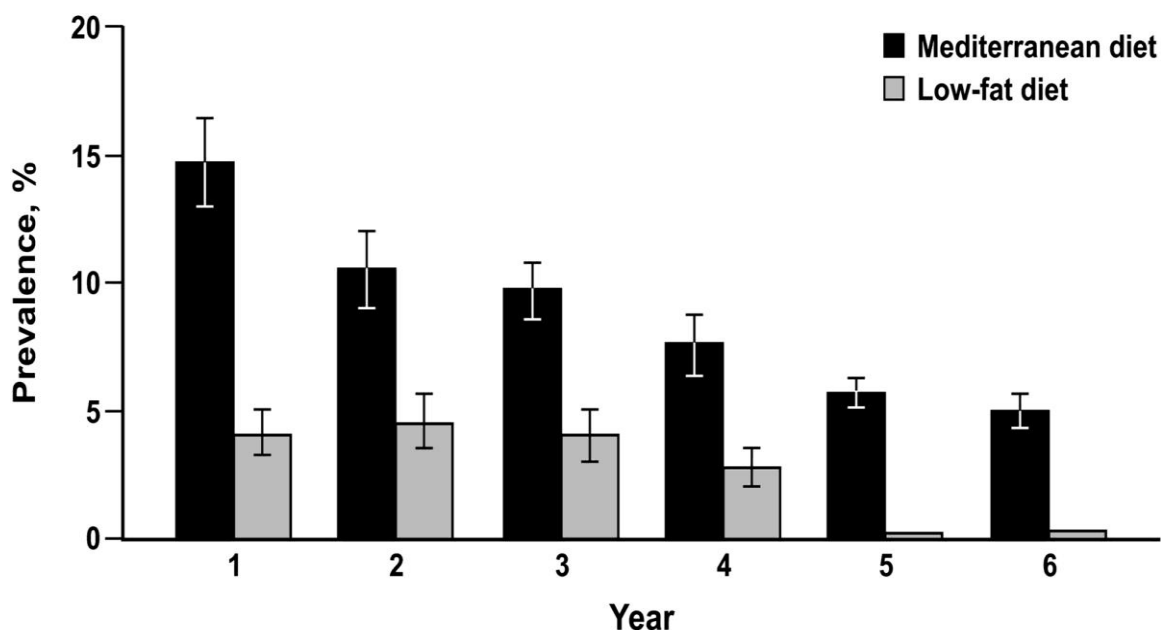
Και στις δύο ομάδες ο στόχος της διατροφικής παρέμβασης ήταν ο ενεργειακός περιορισμός στις 1500kcal/ γυναίκες και στις 1800 kcal/άνδρες και για τις δύο ομάδες. Η Μεσογειακού τύπου χαμηλών υδατανθράκων ήταν πλούσια σε λαχανικά και ολικής άλεσης δημητριακά και χαμηλή σε κόκκινο κρέας, το οποίο αντικαταστάθηκε από πουλερικά και ψάρια, με το στόχο όχι πάνω από 50% των θερμίδων να προέρχονται από υδατάνθρακες, και όχι κάτω από 30% των θερμίδων να προέρχονται από λίπος, με την κύρια πηγή προστιθέμενου λίπους να αποτελούν τα 30-50g ελαιολάδου. Η δίαιτα χαμηλού λίπους ήταν πλούσια σε ολικής άλεσης δημητριακά και περιορισμένη σε πρόσθετα λίπη, γλυκά, και σνακ υψηλού λίπους με το στόχο όχι πάνω από 30% των θερμίδων να προέρχονται από το λίπος και όχι πάνω από το 10% των θερμίδων να προέρχονται από κορεσμένα λίπη.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σημειώθηκε για όλους τους ασθενείς μετά από ένα συνολικό follow up 6,1 χρόνων στη δίαιτα χαμηλού λίπους και 8,1 χρόνων στη δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων Μεσογειακού τύπου (σχήμα 32). Ο μέσος χρόνος εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου ήταν 2,8 και 4,8 χρόνια αντίστοιχα. Ο σχετικός κίνδυνος (μη διορθωμένος) για το συνολικό follow-up ήταν 0,68 (0,5 -0,89, $p<0,001$). Οι ασθενείς της ομάδας χαμηλών υδατανθράκων Μεσογειακού τύπου ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν ύφεση του διαβήτη (ολική ή μερική), με επιπολασμό 14,7% (13 - 16,5%) κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου και 5% (4,4 – 5,6%) κατά τη διάρκεια του έκτου χρόνου, συγκρινόμενοι με το 4,1% (3,1 - 5%) στον πρώτο χρόνο και 0% στον έκτο χρόνο της ομάδας ασθενών με τη δίαιτα χαμηλού λίπους (σχήμα 33).

Σχήμα 32: Πιθανότητα παραμονής χωρίς αντιδιαβητική φαρμακευτική αγωγή. Υπολογισμός σχετικού κινδύνου εμφάνισης πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου[133]

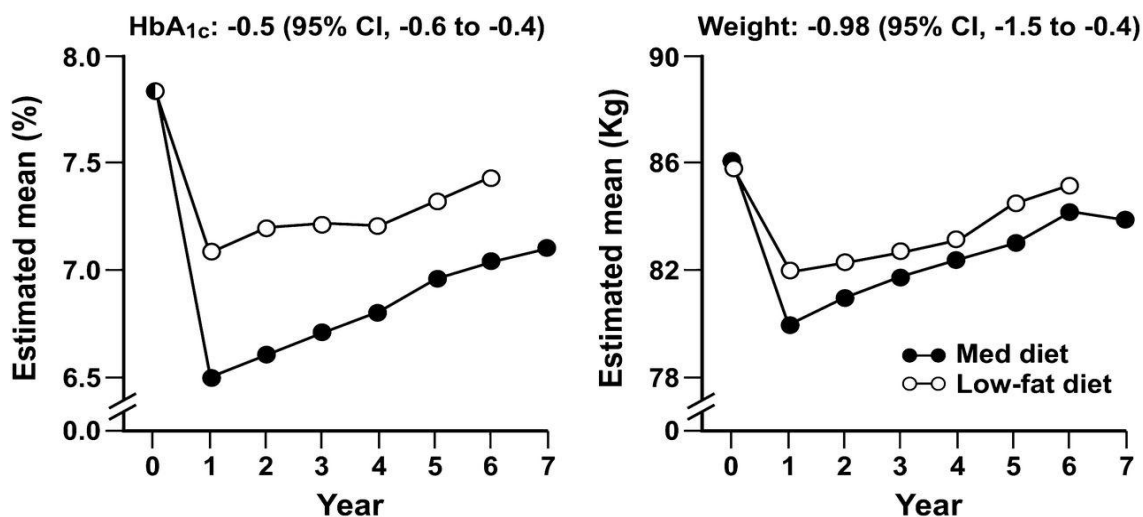


Σχήμα 33: Επιπολασμός ύφεσης ανά παρέμβαση και χρόνο [133]



Οι ασθενείς της ομάδας χαμηλών υδατανθράκων Μεσογειακού τύπου σημείωσαν σημαντικά υψηλότερη μείωση του βάρους συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας χαμηλού λίπους κατά τον πρώτο χρόνο, με μία απόλυτη διαφορά μεταξύ των ομάδων, της τάξης των 2kg, χωρίς να παρατηρείται διαφορά στο φύλο (*σχήμα 34*). Η διαφορά αυτή διατηρήθηκε και τον δεύτερο χρόνο, ενώ τον έκτο χρόνο η μέση διαφορά των δύο ομάδων ήταν της τάξης των 0,4 kg (0,1 – 0,7 kg), με την ποσοστιαία τους διαφορά να παραμένει στατιστικά σημαντική (- 0,98 kg με διάστημα εμπιστοσύνης -1,5 έως -0,4 και $p < 0,001$).

Σχήμα 34: Αλλαγές στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (αριστερά) και το βάρος (δεξιά) κατά τη διάρκεια των χρόνων παρακολούθησης για τις δύο ομάδες (Μεσογειακού τύπου και χαμηλού λίπους) [133]



Όπως φαίνεται στο **σχήμα 34** κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου παρακολούθησης, οι ασθενείς της ομάδας χαμηλών υδατανθράκων - Μεσογειακού τύπου είχαν καλύτερες βελτιώσεις συγκριτικά της ομάδας χαμηλού λίπους στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (- 0,5 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης -0,6 έως - 0,4% και $p < 0,001$). Παρόμοιες μεταβολές παρατηρήθηκαν και για τους άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου που μετρήθηκαν, μεταξύ των οποίων η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τα επίπεδα HDL να παρουσιάζουν τις πιο παρατεταμένες διαφορές. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τους στόχους της ADA αναφορικά με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και τα επίπεδα LDL αυξήθηκε και στις δύο ομάδες, αλλά η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική μόνο για την HbA1C, στην περίπτωση της Μεσογειακής διατροφής. Η αύξηση του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν και τους τρεις στόχους της ADA, ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη, στην ομάδα της Μεσογειακής δίαιτας τα πρώτα τρία χρόνια της μελέτης (*σχήμα 35*)

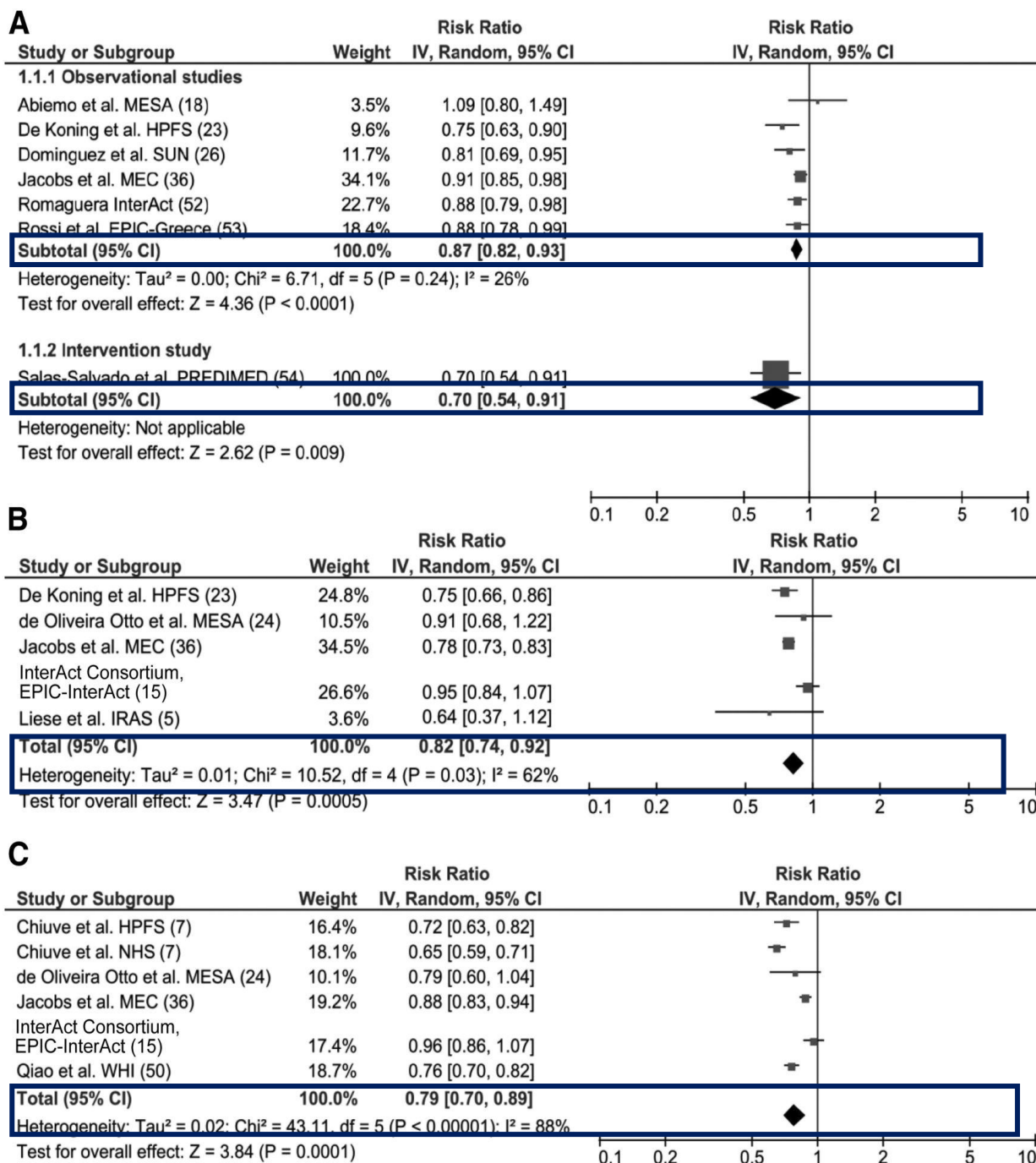
Σχήμα 35: Ποσοστά των ασθενών που επιτυγχάνουν τους στόχους της ADA κατά τη διάρκεια των χρόνων παρακολούθησης[133].

Variable	Med diet (n=108)	Low-fat diet (n=107)	Difference (95% CI)
HbA1c <7%			
Year 1	71	53	19 (14 to 23)
Year 3	53	38	15 (9 to 21)
Year 6	35	11	24 (15 to 33)
Blood pressure <140/80 mmHg			
Year 1	74	68	6 (-2 to 14)
Year 3	75	70	5 (-3 to 13)
Year 6	69	65	5 (-2 to 12)
LDL cholesterol <100 mg/dL			
Year 1	39	36	3 (-2 to 6)
Year 3	36	35	1 (-3 to 4)
Year 6	40	38	2 (-2 to 6)
All 3 goals			
Year 1	34	23	11 (4 to 16)
Year 3	33	26	7 (1 to 14)
Year 6	25	20	5 (-3 to 13)

Σύγκριση μεταξύ των διατροφικών προτύπων έχουμε στην πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Jannasch και συνεργατών που δημοσιεύτηκε το 2017 στο *Nutritional Epidemiology* [142]. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή, η δίαιτα DASH, και ο δείκτης AHEI (Alternative Healthy Eating Index)

συσχετίστηκαν με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη με σχετικούς λόγους αντίστοιχα 0,87 (διάστημα εμπιστοσύνης 0,82 - 0,93), 0,82 (διάστημα εμπιστοσύνης 0,72-0,92) και 0,79 (0,69 – 0,90). Τα αντίστοιχα δενδρογράμματα απεικονίζονται στο **σχήμα 36**.

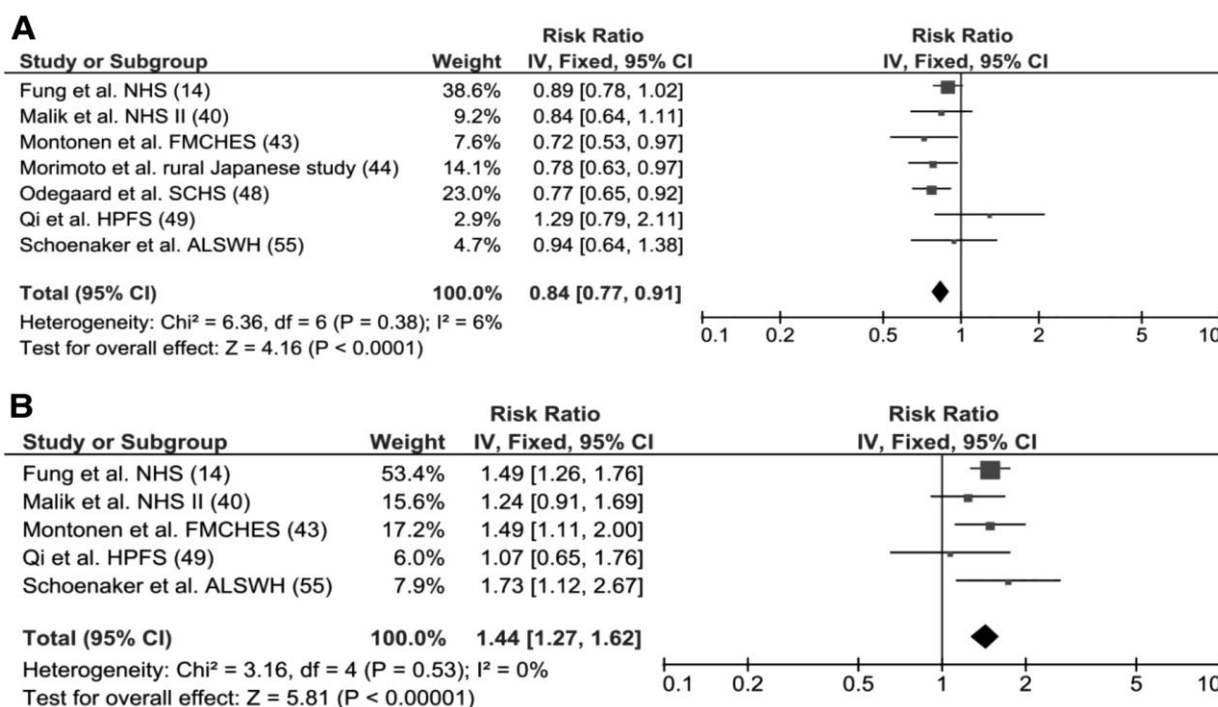
Σχήμα 36: Δενδρογράμματα μετα-ανάλυσης για τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ, συγκρίνοντας την υψηλότερη έναντι της χαμηλότερης προσκόλλησης για α) τη Μεσογειακή Διατροφή β) τη δίαιτα DASH γ) το δείκτη AHEI (alternative healthy eating index) [142]



Η βιβλιογραφία που έχει περιγραφεί παραπάνω παρουσιάζει τα αποτελέσματα “a priori” διατροφικών δεικτών. Στην παρούσα μετα-ανάλυση ωστόσο παρουσιάζονται και τα αποτελέσματα “a posteriori” προσεγγίσεων που διερευνούν νέα διατροφικά πρότυπα που συσχετίζονται θετικά ή αρνητικά με τον κίνδυνο του σακχαρώδους διαβήτη.

Η PCA (principal component analyses - ανάλυση κύριων συνιστωσών) έδειξε ότι διατροφικά πρότυπα αποτελούμενα από κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, επεξεργασμένα δημητριακά, πλήρη γαλακτοκομικά, αβγά, και τηγανητά καλούμενα « ανθυγιεινά » συσχετίζονται θετικά με τον διαβήτη (σχετικός κίνδυνος 1,44 με διάστημα εμπιστοσύνης 1,27 – 1,62), ενώ διατροφικά πρότυπα αποτελούμενα από λαχανικά, όσπρια, φρούτα, λαχανικά, ψάρια καλούμενα « υγιεινά » συσχετίζονται αντίστροφα με τον κίνδυνο διαβήτη (σχετικός κίνδυνος 0,84 με διάστημα εμπιστοσύνης 0,77 - 0,91). Τα αντίστοιχα δενδρογράμματα παρουσιάζονται στο *σχήμα 37*.

Σχήμα 37: Δενδρογράμματα μετα- αναλύσεων για τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 συγκρίνοντας την υψηλότερη έναντι της χαμηλότερης προσκόλλησης σε α) «υγιεινά» διατροφικά πρότυπα β) « ανθυγιεινά » διατροφικά πρότυπα [142]

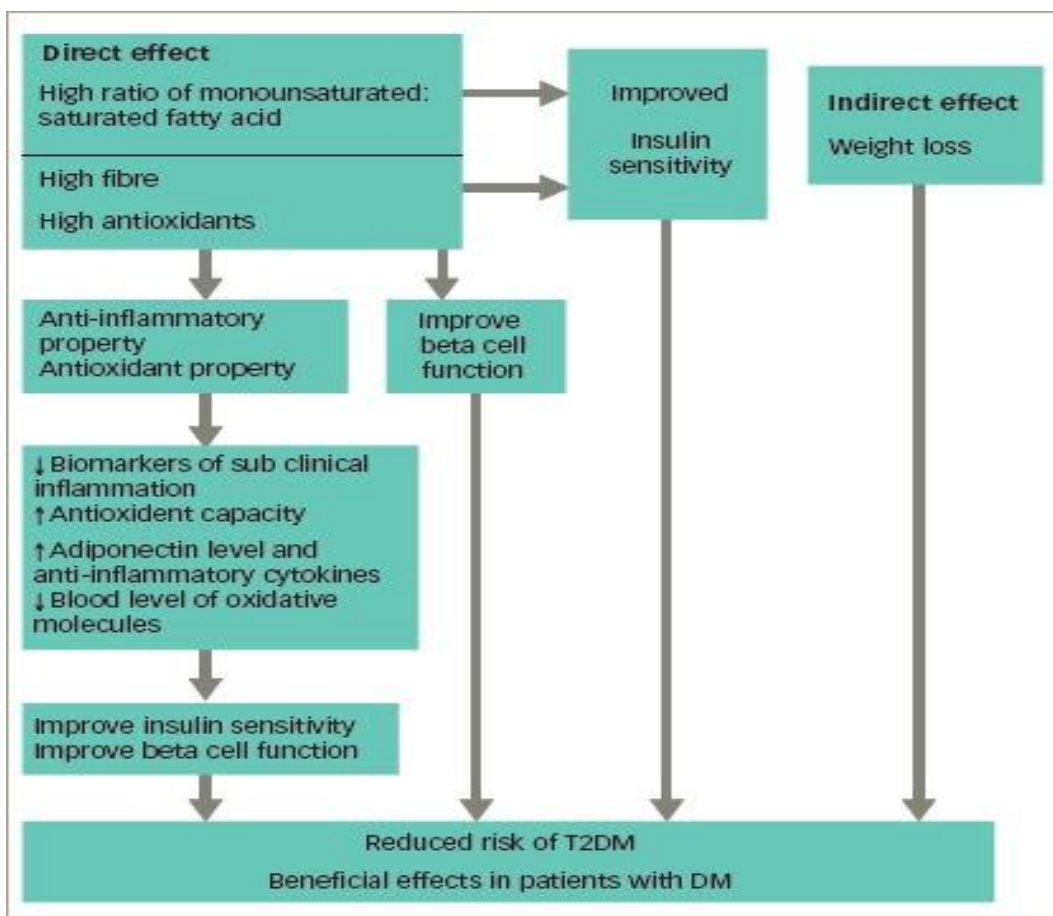


Επιπλέον, για την εύρεση νέων διατροφικών προτύπων πραγματοποιήθηκε ειδική πολυπαραγοντική πολλαπλή παλινδρόμηση “ reduced rank regression”, που αξιοποιεί βιοδείκτες που σχετίζονται με τον διαβήτη. Τα διατροφικά πρότυπα που χαρακτηρίζονται από υψηλή πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών, αναψυκτικά με ζάχαρη και επεξεργασμένο κρέας συσχετίστηκαν ομοίως θετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη.

ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟΝ ΣΔ2

Όπως φαίνεται και στο **σχήμα 32**, αρκετά χαρακτηριστικά της Μεσογειακής διατροφής έχουν προταθεί ως εξήγηση της ευεργετικής της επίδρασης στον Σακχαρώδη Διαβήτη [38, 108]. Το 2007 ο Schroder πρότεινε τόσο την έμμεσες (μέσω της απώλειας βάρους), όσο και τις άμεσες (μέσω της κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε θρεπτικά συστατικά) επιδράσεις της Μεσογειακής διατροφής έναντι της νόσου [148].

Σχήμα 32: Πιθανοί μηχανισμοί ευεργετικών επιδράσεων του Μεσογειακού μοντέλου διατροφής στον ΣΔ2[38].

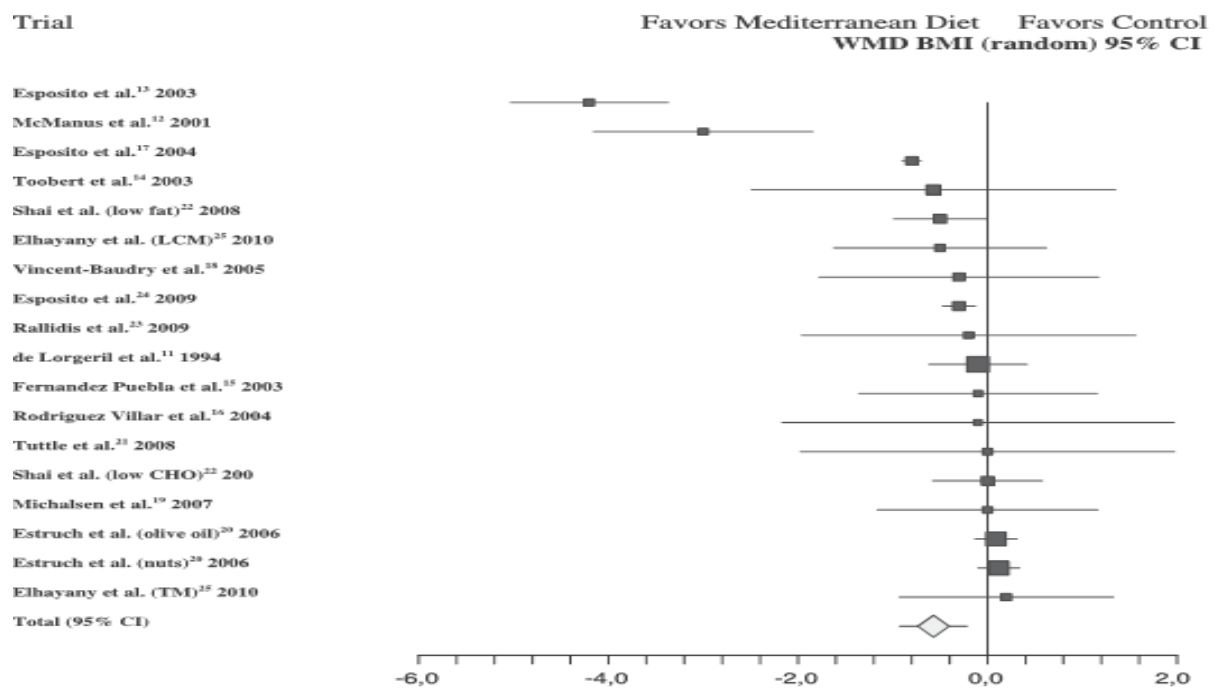


Είναι καλά τεκμηριωμένο πως το υπερβάλλον σωματικό βάρος, και κυρίως η σπλαχνική εναπόθεση λίπους, καταλήγουν σε ινσουλινοαντίσταση, έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη[18, 149]. Συνεπώς, οι δίαιτες που αποτρέπουν την πρόσληψη βάρους έχουν μία έμμεση προστατευτική επίδραση έναντι της νόσου. Η συσχέτιση μεταξύ της Μεσογειακής διατροφής με τους ανθρωπομετρικούς δείκτες έχει μελετηθεί σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες, και αν και τα αποτελέσματα παραμένουν μη καταληκτικά, υπάρχει αρκετή βιβλιογραφία που υποστηρίζει την αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή και του κινδύνου παχυσαρκίας [140, 150]. Επιπλέον,

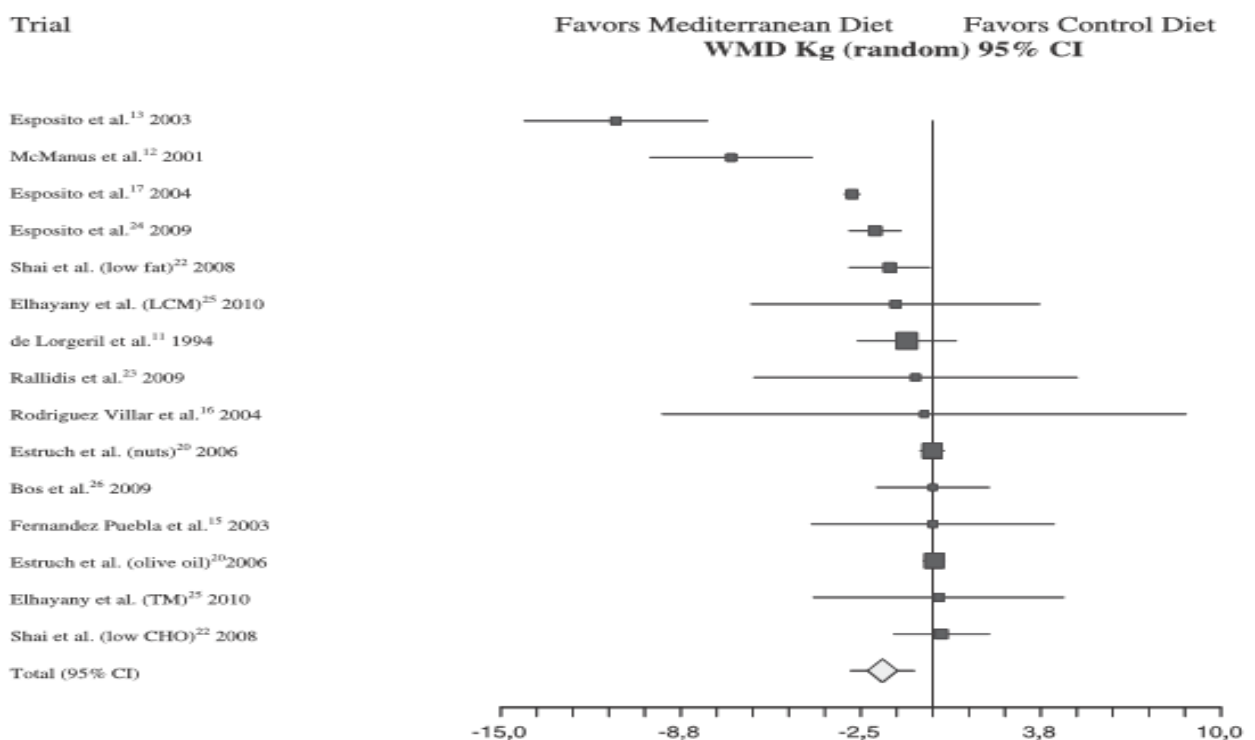
σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης από τον Esposito et al, η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να καταλήγει σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους (**σχήμα 33**), συγκρινόμενη με δίαιτα ελέγχου (κυρίως τη δίαιτα χαμηλού λίπους), και αυτό εντονότερα όταν συνδυάζεται με ενεργειακό περιορισμό, σωματική δραστηριότητα ή όταν υιοθετείται για περισσότερο από 6 μήνες (**πίνακας 29**)[140].

Σχήμα 33: Δενδρογράμματα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αξιολογούν την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής **A)** στο Δείκτη Μάζα Σώματος **B)** στο Σωματικό Βάρος [140]

A



B



Πίνακας 29: Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στο σωματικό βάρος και το BMI, σε υπο-ομάδες ανάλυσης **1)** ενεργειακός περιορισμός (ναι /όχι) **2)** σωματική δραστηριότητα (ναι /όχι) **3)** αρχικό BMI **4)** φύλο **5)** περίοδος follow – up [140]

	<i>Trials number (subjects)</i>	<i>Body weight (kg)</i>	<i>P value</i>	<i>Trials number (subjects)</i>	<i>Body mass index (kg/m²)</i>	<i>P value</i>
Energy restriction						
Yes	4 (758)	-3.88 (-6.54, -1.21) ^a	0.022	5 (859)	-1.34 (-2.41, -0.27) ^a	0.015
No	8 (1925)	-0.67 (-2.04, 0.71) ^a		10 (2478)	-0.18 (-0.59, 0.23) ^a	
Physical activity						
Yes	5 (795)	-4.01 (-5.79, -2.23) ^a	<0.001	8 (1276)	-1.09 (-1.66, -0.53) ^a	<0.001
No	7 (1888)	-0.05 (-0.30, 0.21)		7 (2061)	0.03 (-0.11, 0.16)	
BMI at base line						
≥30 kg/m ²	5 (812)	-3.10 (-6.15, -0.06) ^a	0.132	6 (1091)	-1.12 (-2.28, 0.03) ^a	0.055
<30 kg/m ²	7 (1871)	-0.90 (-2.25, 0.44) ^a		9 (2246)	-0.18 (-0.55, 0.18) ^a	
Gender						
Males (>50%)	7 (1625)	-1.41 (-2.36, -0.47) ^a	0.274	9 (1827)	-0.32 (-0.61, -0.04) ^a	0.064
Females (≥50%)	5 (1058)	-2.36 (-3.89, -0.83) ^a		6 (1510)	-1.18 (-2.12, -0.24) ^a	
Follow up						
>6 months	7 (1722)	-2.69 (-3.99, -1.38) ^a	0.002	10 (2203)	-0.81 (-1.25, -0.37) ^a	0.005
≤6 months	5 (961)	0.02 (-0.25, 0.29) ^a		5 (1134)	0.09 (-0.06, 0.25) ^a	

^aSignificant heterogeneity ($P < 0.01$).

Τα στοιχεία αυτά, σε συνδυασμό ότι η Μεσογειακή διατροφή είναι πολύ εύγευστη και συνεπώς καλά ανεκτή από αυτούς που ακολουθούν δίαιτα[150], υποδεικνύουν τον ευεργετικό της ρόλο στη διατήρηση ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους, και συνεπώς στην πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη.

Επιπλέον της προστατευτικής επίδρασης στο σωματικό βάρος, ο μοναδικός συνδυασμός τροφίμων και θρεπτικών συστατικών, έχουν προταθεί ευεργετικά στην πρόληψη και αντιμετώπιση της νόσου του διαβήτη. Συγκεκριμένα, η υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, οσπρίων και ξηρών καρπών, δημητριακών ολικής άλεσης και ελαιόλαδου, οδηγούν σε υψηλό λόγο μονοακόρεστων / κορεσμένα λιπαρά οξέα, χαμηλή κατανάλωση trans λιπαρών, και υψηλή κατανάλωση διαιτητικών ινών και αντιοξειδωτικών[148]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί για το διαιτητικό λίπος, η αντικατάσταση των κορεσμένων και τρανς με ακόρεστα (μονο- και πολύ- ακόρεστα), φαίνεται να έχει ευεργετικά οφέλη στην ινσουλινο-ευαισθησία, καθώς και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ[151]. Επίσης, σύμφωνα με επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα, η υψηλή κατανάλωση διαιτητικών ινών (κυρίως δημητριακών ολικής), και αντιοξειδωτικών, καθώς και η υψηλή κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν αυτά τα θρεπτικά συστατικά, όπως φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ξηροί καρποί, συσχετίζονται με βελτιωμένη ινσουλινοευαισθησία, βελτιωμένη εκκριτική ικανότητα από το β-κύτταρο και μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ (πίνακας 30) [152, 153].

Πίνακας 30: Προοπτικές μελέτες που αφορούν τα δημητριακά ολικής άλεσης (κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ2)[152]

Whole-grain intake						
Author, year	No. of cases	Highest	Lowest	RR	95% CI	P-trend
de Munter et al (2007)		<i>g/d</i>				
NHSI	4747	36.9	3.2	0.63	0.57, 0.69	<0.001
NHS II	1739	45.6	5.5	0.68	0.57, 0.81	<0.001

Εκτός από τις ευεργετικές ιδιότητες των κάθε αυτών συστατικών της Μεσογειακής διατροφής, το συνολικό διατροφικό μοντέλο επίσης παρουσιάζει ισχυρές αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή έχει συσχετιστεί με χαμηλότερους βιοδείκτες υποκλινικής φλεγμονής[154], και αυξημένα επίπεδα αδιπνεκτίνης, τόσο σε υγιή (πίνακας 31)[155] όσο και σε διαβητικούς ασθενείς (πίνακας 32)[156]. Τα στοιχεία που αφορούν την αδιπνεκτίνη είναι υψηλότερης σημασίας, καθώς τα αυξημένα επίπεδα αυτής της μεταβολικά ενεργής αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης, έχουν συσχετιστεί αντίστροφα με τον κίνδυνο Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 (σχήματα 34 και 35)[157]. Επιπλέον, η Μεσογειακή διατροφή έχει προταθεί να προστατεύει τα άτομα από οξειδωτικό στρες, το οποίο ορίζεται ως σταθερή ανισορροπία μεταξύ σχηματισμού ελευθέρων ριζών και αντιοξειδωτικής άμυνας, το οποίο με τη σειρά του φαίνεται να παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και τη δυσλειτουργία του β-κυττάρου[153]. Πράγματι, η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα οξειδωτικών μορίων (πχ οξειδωμένη LDLκλπ) και υψηλότερη αντιοξειδωτική ικανότητα (σχήμα 36)[158, 159]. Τα στοιχεία αυτά υποστηρίζουν τον προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής έναντι παθολογικών καταστάσεων, στις οποίες εμπλέκονται το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή, όπως συμβαίνει και στην περίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

Πίνακας 31: Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που αξιολογεί την συσχέτιση μεταξύ αδιπονεκτίνης ορού (εξαρτημένη μεταβλητή) και προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφής (ανεξάρτητη μεταβλητή) σε υγιείς ενήλικες. [155]

	$\beta \pm \text{S.E.}$	<i>P</i>
Mediterranean diet score		
1st compared with 3rd tertile	-1.05 ± 0.27	.001
2nd compared with 3rd tertile	-0.99 ± 0.22	.001
Age (per 1 year)	0.04 ± 0.08	<.001
Male vs. female gender	-0.80 ± 0.20	<.001
Waist-to-hip ratio	-1.05 ± 0.75	.05
Physical activity (yes/no)	0.16 ± 0.12	.15
Smoking (yes/no)	-0.32 ± 0.15	.03
Hypertension (yes/no)	-0.46 ± 0.20	.01
Diabetes mellitus (yes/no)	-0.88 ± 0.32	.03
Hypercholesterolemia (yes/no)	-0.006 ± 0.18	.97
Triglycerides (per 1 mg/dl)	-0.005 ± 0.001	.001
Tumor necrosis factor- α (per 1 pg/ml)	-0.06 ± 0.04	.10

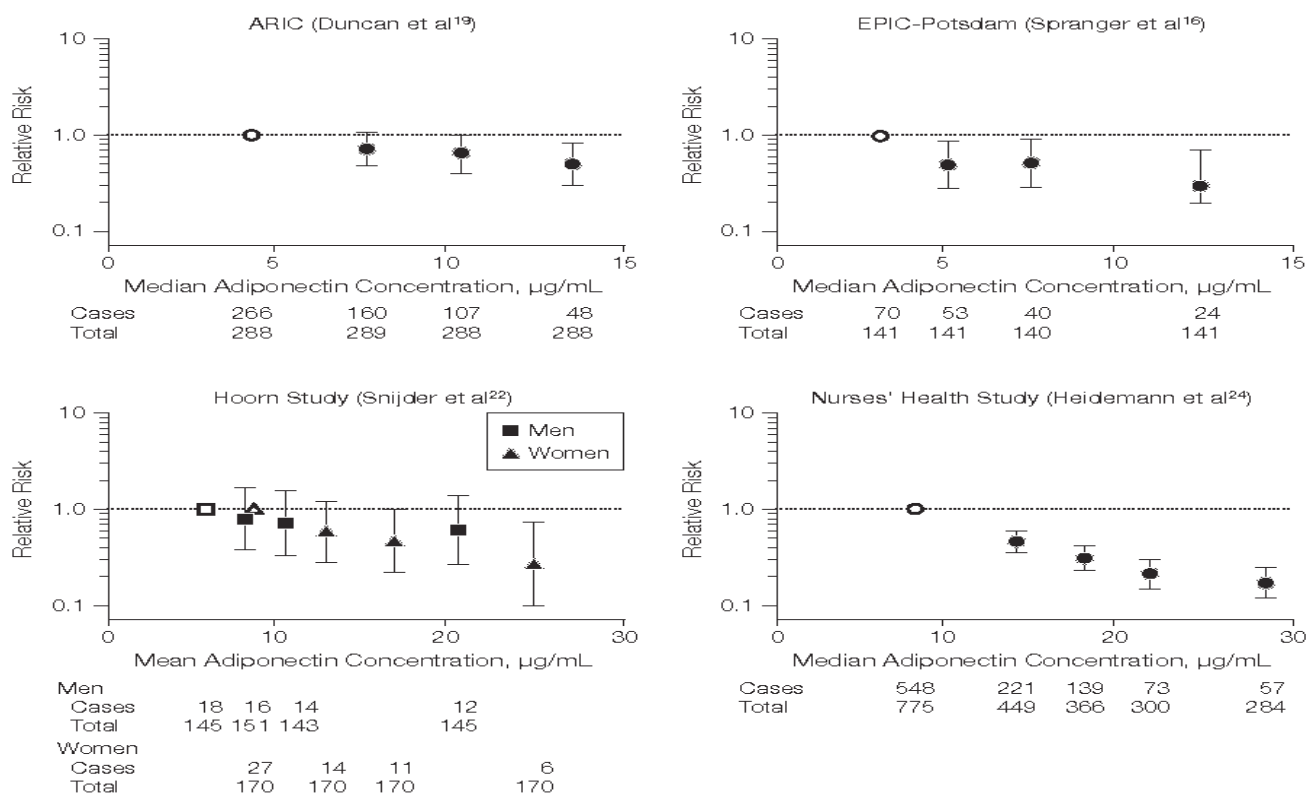
Πίνακας 32: Συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης πλάσματος στις διαβητικές γυναίκες ανά σκορ προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή [156]

Adiponectin	Mediterranean dietary pattern score ²			<i>P</i> for trend
	0-3	4-5	6-9	
	$\mu\text{g/mL}$			
Model 1	5.54 ± 1.04	5.56 ± 1.03	6.88 ± 1.06	<0.01
Model 2	5.52 ± 1.04	5.50 ± 1.03	6.73 ± 1.06	0.01
Model 3	5.49 ± 1.04	5.57 ± 1.03	6.91 ± 1.06	<0.01
Model 4	5.64 ± 1.04	5.58 ± 1.03	6.66 ± 1.06	0.03
Model 5	5.75 ± 1.04	5.61 ± 1.03	6.38 ± 1.06	0.05
Model 6	5.53 ± 1.04	5.40 ± 1.04	6.39 ± 1.06	0.05
Model 7	6.65 ± 1.04	6.50 ± 1.04	7.39 ± 1.06	0.09

¹ All values are medians \pm SE. Model 1, unadjusted; model 2, adjusted for age; model 3, adjusted for age and total energy intake; model 4, adjusted for age, total energy intake, and BMI; model 5, adjusted for age, total energy intake, BMI, and waist circumference; model 6, adjusted for age, total energy intake, BMI, waist circumference, physical activity, and smoking status; model 7, adjusted for age, total energy intake, BMI, waist circumference, physical activity, smoking status, hypertension, insulin and oral diabetic medication use, and HDL-cholesterol, triacylglycerol, and glycated hemoglobin concentrations.

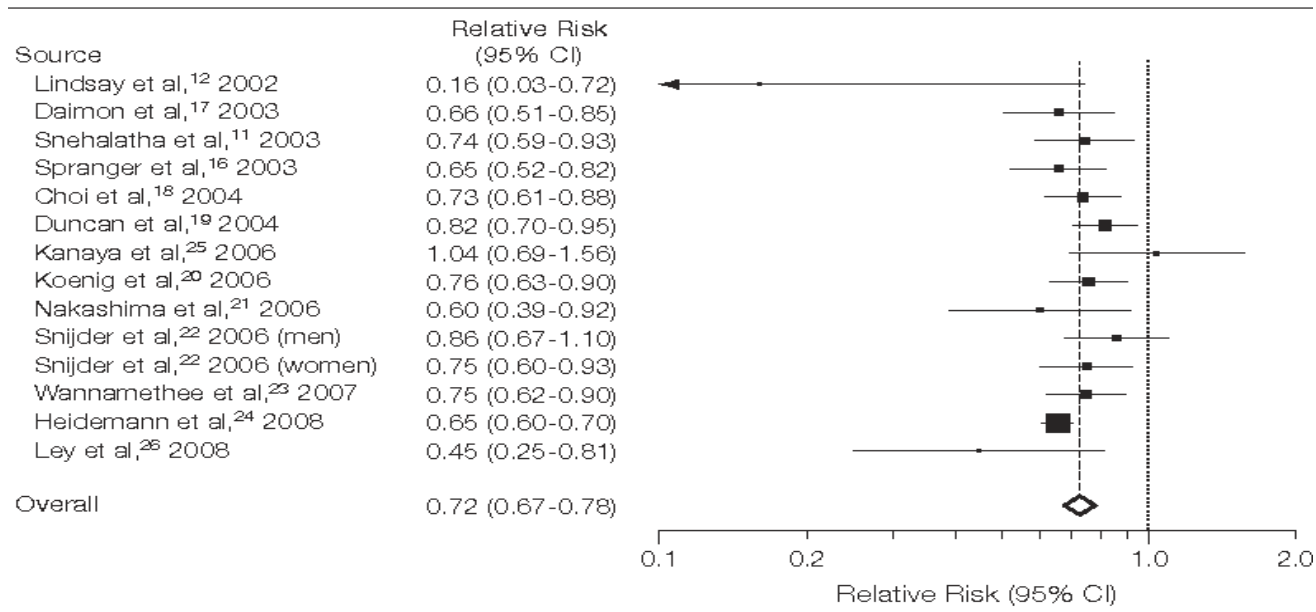
² Calculated by using the cumulative average of dietary data from 1980, 1984, 1986, and 1990 and ranged from 0 to 9 points; participants scored a point for consuming less than the median amount of red and processed meats and a point each for consuming more than the median amount of the other listed food categories.

Σχήμα 34: Κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ σύμφωνα με τις κατηγορίες (τουλάχιστον τέσσερις) επιπέδων αδιπονεκτίνης [157]

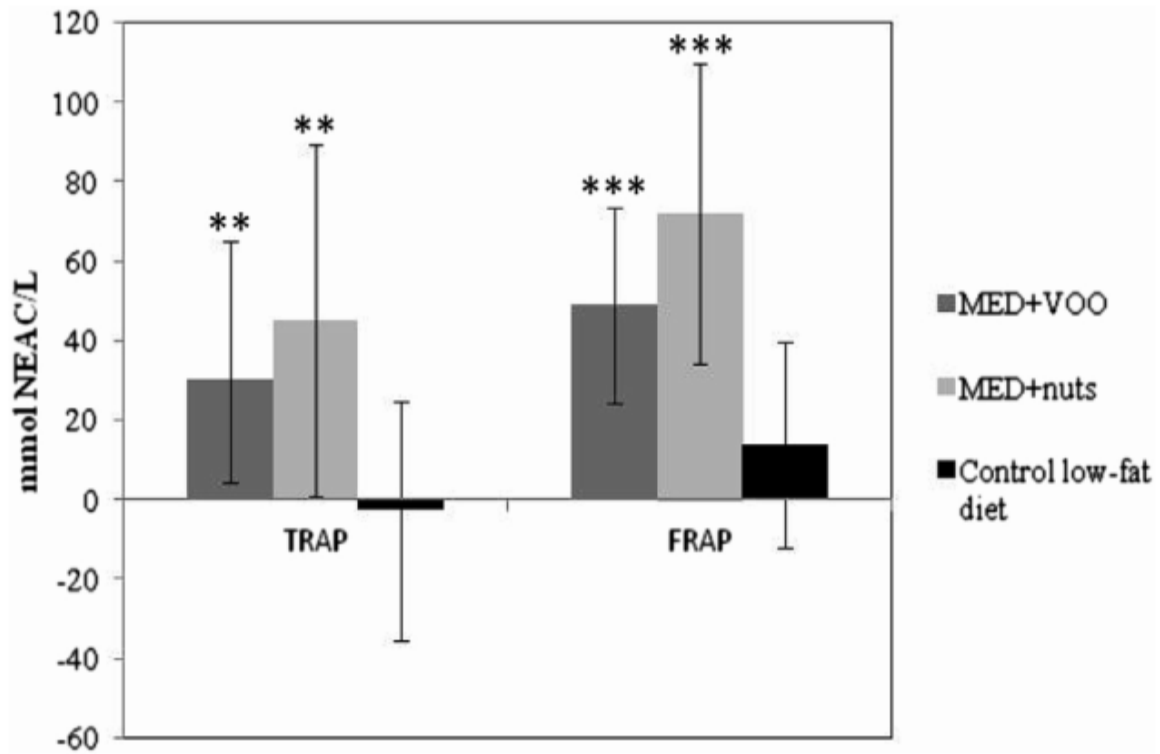


Open data markers indicate reference values for each plot; error bars, 95% confidence intervals. ARIC indicates Atherosclerosis Risk in Communities; EPIC, European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition.

Σχήμα 35: Δενδρόγραμμα σχετικού κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ ανά Log µg/ml επιπέδων αδιπονεκτίνης για τις 13 μελέτες [157]



Σχήμα 36: Μέση αλλαγή στα αντιοξειδωτικά μόρια του πλάσματος TRAP & FRAP, μετά από 1 χρόνο παρέμβασης με α) Μεσογειακή διατροφή με ελαιόλαδο (MED + VOO) β) Μεσογειακή διατροφή με ξηρούς καρπούς (MED + nuts) γ) δίαιτα ελέγχου χαμηλή σε λίπος (control low-fat diet) ** $p < 0,01$ *** $P < 0,001$ [158]



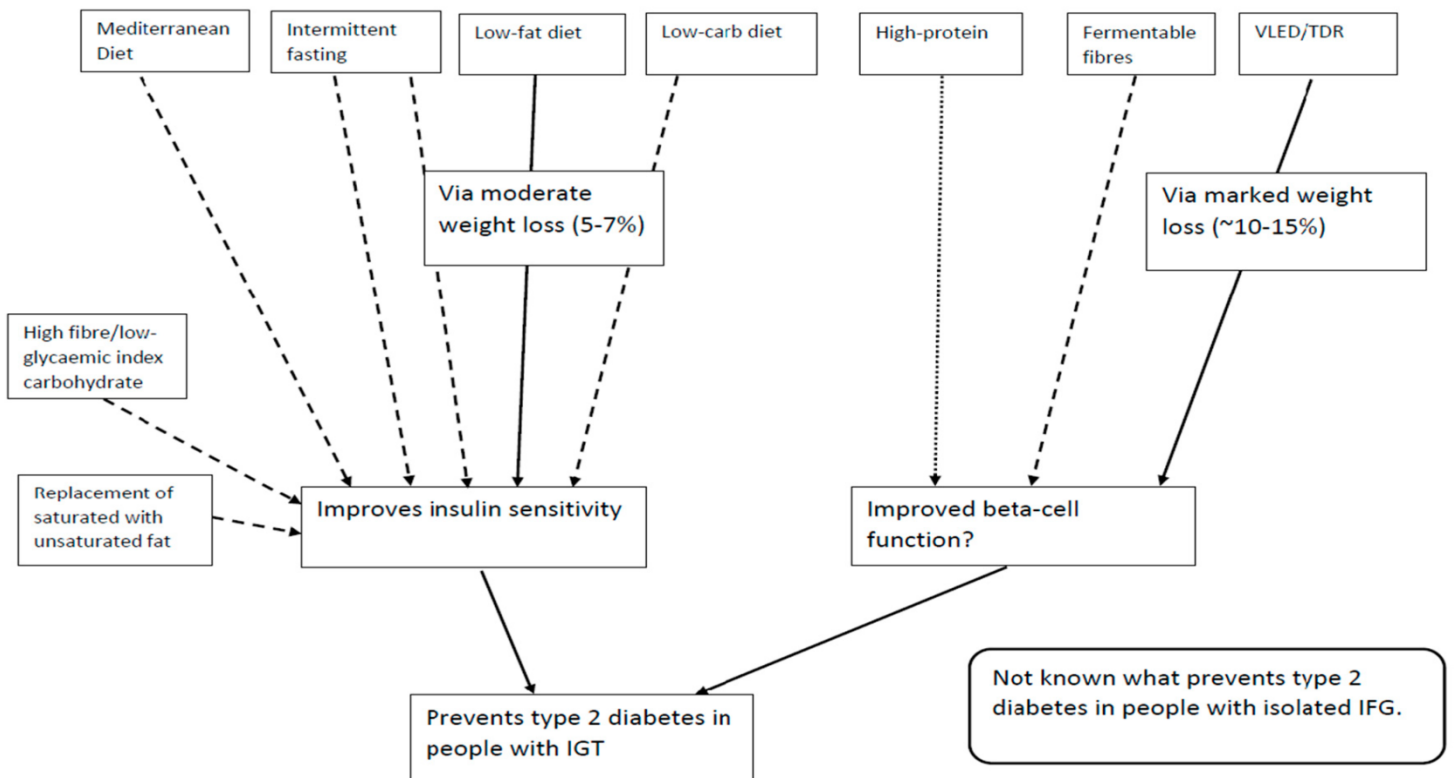
TRAP: total radical – trapping antioxidant parameter

FRAP: ferric reducing antioxidant potential

ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΣΔ2

Στην πρόσφατη ανασκόπηση των Guess και συνεργατών που δημοσιεύτηκε στο Nutrients το 2018, περιγράφονται πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων οι διάφορες διατροφικές παρεμβάσεις έχουν μια προστατευτική επίδραση σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για διαβήτη (σχήμα 37)[160]. Σημειώνεται επίσης, ότι η προδιαβητική κατάσταση είναι ένας γενικός όρος που περικλείει διαφορετικές προδιαβητικές καταστάσεις, με ξεχωριστό παθοφυσιολογικό μηχανισμό η κάθε μία. Πιο συγκεκριμένα, η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) χαρακτηρίζεται από σημαντική ηπατική ινσουλινοαντίσταση, αυξημένη έξοδο γλυκόζης από το ήπαρ, με φυσιολογική μυική ινσουλινοευαισθησία. Αντίστροφα, στη διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT) ίσως υπάρχει ήπια ηπατική ινσουλινοαντίσταση αλλά σημαντική μυική ινσουλινοαντίσταση. Υπάρχουν επίσης διαφοροποιήσεις στην έκκριση της ινσουλίνης. Στην διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης υπάρχει έλλειψη τόσο στην πρώτη όσο και στην δεύτερη φάση απόκρισης της ινσουλίνης, ενώ στην διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας η πρώτη φάση απόκρισης είναι ελαττωματική, αλλά η δεύτερη φάση παραμένει άθικτη. Συνεπώς, εύλογη μελλοντική στόχευση είναι η βελτιστοποίηση της διατροφής με βάση την επίδραση της στην εκάστοτε παθοφυσιολογία της νόσου.

Σχήμα 37: Πιθανοί μηχανισμοί ενεργητικών επιδράσεων των διαφόρων διατροφικών παρεμβάσεων στην εξέλιξη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [160].



Δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων

Δεδομένα μετα-αναλύσεων δείχνουν ότι οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων (ο ορισμός ποικίλει αλλά τυπικά αφορά < 30% της ενέργειας από υδατάνθρακες) είναι εξίσου αποτελεσματικές με τις δίαιτες χαμηλού λίπους (<30% της ενέργειας από λίπος) στην απώλεια βάρους[161, 162]. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα drop-outs από όλες τις παρεμβάσεις απώλειας βάρους είναι της τάξης του 35- 50%[162, 163], και ο ακρογωνιαίος λίθος του εάν οι συμμετέχοντες ολοκληρώνουν την παρέμβαση είναι εάν θα καταφέρουν να προσκολληθούν τελικά στην αλλαγή του τρόπου ζωής τους.

Πέραν της απώλειας βάρους, υπάρχουν και άλλοι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων αυτού του τύπου δίαιτες θα μπορούσαν θεωρητικά να καθυστερήσουν την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη. Η γλυκοτοξικότητα χαρακτηρίζεται ως η φυσιολογική και τελικά μη αντιστρεπτή ζημιά του β-κυττάρου, προκαλούμενη από τη χρόνια έκθεση σε άνω του φυσιολογικού συγκεντρώσεις γλυκόζης[164]. Τα ανθρώπινα νησίδα που πειραματικά εκτίθενται σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης (11mmol/L), οδηγούνται σε μειωμένη βιοσύνθεση ινσουλίνης, μειωμένη έκκριση ινσουλίνης σε απόκριση της αυξημένης συγκέντρωσης γλυκόζης, και αυξημένα επίπεδα απελευθέρωσης ινσουλίνης επί χαμηλών επιπέδων γλυκόζης[165]. Όλα αυτά είναι χαρακτηριστικά της έκκρισης ινσουλίνης in vivo, σε προ-διαβητική κατάσταση. Κάποιες από αυτές τις επιδράσεις μπορούν να αναστραφούν, αναλόγως του βαθμού της έκθεσης [166].

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε αυτά τα πειράματα, η έκθεση στην υπεργλυκαιμία ήταν συνεχής, και πιθανόν να μην αντανάκλα τα καθημερινά in vivo προφίλ γλυκόζης [166]. Ωστόσο, σε ήπιες προδιαβητικές καταστάσεις, οι συγκεντρώσεις γλυκόζης ίσως να παραμένουν πάνω από 7,8 mmol/L για μια εκτεταμένη μετα-γευματική περίοδο [167, 168]. Έχει παρατηρηθεί ότι η τυπική κατανάλωση τριών γευμάτων την ημέρα (χωρίς τα επιπλέον σνακ ή υδατανθρακούχα ροφήματα) σημαίνει ότι οι άνθρωποι μπορεί να περνούν πάνω από την μισή μέρα σε μία μετα-γευματική ή μετα-απορροφητική κατάσταση[169]. Ο σημαντικός περιορισμός των υδατανθράκων (~8% της συνολικής ενέργειας από υδατάνθρακες) είναι δυνατόν άμεσα να κατεβάσει τις μετα-γευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης σε μη διαβητικά άτομα [170]. Συνεπώς, αν και αυτό αναμένεται να επιβεβαιωθεί και σε προοπτικές μελέτες, διατροφικές παρεμβάσεις που μειώνουν τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, ίσως φανούν ιδιαίτερα αποτελεσματικές στην πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη δια της προστασίας της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος. Μένει να καθοριστεί ο βαθμός περιορισμού των υδατανθράκων στον οποίον επιτυγχάνεται αυτή η σημαντική μείωση των μετα-γευματικών συγκεντρώσεων γλυκόζης.

Οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων θα μπορούσαν θεωρητικά να προστατεύσουν τα β-κυττάρια, μειώνοντας την ανάγκη ινσουλίνης. Έχει προταθεί ότι η εξάντληση του β-κυττάρου συμβαίνει εξαιτίας της συνεχούς ανάγκης έκκρισης, επαγόμενη από τα συνεχή και παρατεταμένα επεισόδια υπεργλυκαιμίας[165]. Στα ανθρώπινα νησίδια που είναι εκτεθειμένα σε συνεχή υπεργλυκαιμία, η χρήση διαζοξειδης για την αποτροπή έκκρισης ινσουλίνης, συμβάλλει στην πρόληψη της βλάβης των νησιδίων, επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία, και προστατεύει την ικανότητα σύνθεσης και απελευθέρωσης ινσουλίνης[171]. Από την άλλη πλευρά, τα βραχυχρόνια ερευνητικά δεδομένα που σήμερα υπάρχουν προτείνουν ότι η δίαιτα υψηλού λίπους, θα μπορούσε να βλάψει τη λειτουργία του β-κυττάρου[172], με τα *in vitro* δεδομένα, να προτείνουν ότι το κορεσμένο λίπος, είναι ιδιαίτερα επιβλαβές[173]. Δεδομένης της σημαντικότητας της λειτουργίας των β-κυττάρων στην πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη, το πεδίο αυτό αποτελεί αντικείμενο έντονου ερευνητικού ενδιαφέροντος για τη διενέργεια μακροχρόνιων follow - up.

Η έκτοπη εναπόθεση λίπους συσχετίζεται πιο ισχυρά με τον κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 παρά το BMI αυτό καθ' αυτό, και ίσως παίζει ρόλο στην ανάπτυξη ή επιδείνωση της ινσουλινοαντίστασης και της δυσλειτουργίας του β-κυττάρου [174]. Παρά τους ισχυρισμούς ότι οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων ίσως βοηθούν στη μείωση της έκτοπης εναπόθεσης λίπους, η τρέχουσα βιβλιογραφία είναι ακόμη μη καταληκτική. Ο σημαντικός περιορισμός των υδατανθράκων <30g την ημέρα, φαίνεται να μειώνει τα ηπατικά τριγλυκερίδια μάλιστα επί απουσία απώλειας βάρους, αλλά δεν είναι σαφές αν αυτό οφείλεται στο υψηλό πρωτεϊνικό περιεχόμενο των παρεμβάσεων[175, 176], με τον τύπο του λίπους [177] πιθανότατα να παίζει πρόσθετο ρόλο.

Παρεμβάσεις βελτίωσης της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος

Οι δύο κύριες βλάβες που προκαλούν την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη είναι η ινσουλινοαντίσταση και η δυσλειτουργία του β-κυττάρου[178]. Η μέτρια απώλεια βάρους μέσω της δίαιτας χαμηλού λίπους (<30% της συνολικής ενέργειας προερχόμενη από λίπος) και της μέτριας φυσικής δραστηριότητας βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία[179-181], το οποίο πιθανότατα συμβάλλει στην προστασία του β-κυττάρου αποτρέποντας την αντισταθμιστική υπερινσουλιναίμια[182]. Ωστόσο, δεδομένα από τις μελέτες πρόληψης του σακχαρώδους διαβήτη “Finnish” και “US” δεν έδειξαν ανεξάρτητη επίδραση της παρέμβασης στην κατά απόλυτη τιμή έκκρισης της ινσουλίνης, όταν οι αλλαγές στην ινσουλινο-ευαισθησία λήφθηκαν υπόψιν[179, 181]. Αυτό είναι σημαντικό, διότι το κρίσιμο γεγονός της μετατροπής από τον προδιαβήτη στο σακχαρώδη διαβήτη είναι η ανεπάρκεια του β-κυττάρου [183]. Οι ποιοτικές πλευρές της λειτουργίας των β-κυττάρων τόσο στην κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά δεν είναι πλήρως κατανοητά. Ωστόσο, η φυσιολογική σημασία τόσο της παλμικής, όσο και της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης είναι ξεκάθαρη.

Η επίδραση των διατροφικών παρεμβάσεων στην παλμική έκκριση της ινσουλίνης δεν είναι σαφής και υπάρχει σχεδόν απουσία μελετών παρέμβασης που να το μελετούν[184]. Υπάρχει περιορισμένη αλλά αυξανόμενη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση των διαιτών και των θρεπτικών συστατικών στην απόκριση της πρώτης φάσης έκκρισης. Έχει φανεί ότι ο σημαντικός ενεργειακός περιορισμός και/ή η απώλεια βάρους μπορούν να επαναφέρουν την πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη[185-187], αλλά η μέτρια απώλεια βάρους ή η μέτρια φυσική δραστηριότητα δεν φαίνεται να δρουν αντίστοιχα [179, 180, 188-190]. Ο μηχανισμός δεν είναι έως σήμερα γνωστός, αλλά ίσως να αποδίδεται στη μείωση της έκτοπης εναπόθεσης λίπους[187], στη μείωση της γλυκοτοξικότητας [164, 165] καθώς και την δυνατότητα “ξεκούρασης” του β-κυττάρου[191].

Υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία που προτείνει ότι οι διαιτητικές ίνες ίσως να βελτιώνουν τη λειτουργία των β-κυττάρων[192-195], αλλά αυτό δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Η επίδραση τους ίσως να ενεργείται δια μέσω του αυξημένου GLP 1[195] ή δια της άμεσης δράσης των βραχείας αλύσου λιπαρών οξέων (παραγόμενα από την εντερική ζύμωση των διαιτητικών ινών) στα β-κύτταρα [196]. Έως σήμερα, δεν είναι σαφής ο τύπος των ινών ή ο συνδυασμός αυτών με την πιο αποτελεσματική δράση[160].

Η πρωτεΐνη ίσως να ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης δια της ινκρετινικής ορμόνης GIP (gastric inhibitory polypeptide) και του GLP 1 (glucagon like peptide 1) [197]. Επιπλέον, ειδικά αμινοξέα έκκρισης ινσουλίνης ίσως να παίζουν κάποιο ρόλο. Τα αμινοξέα δρουν αυτά καθ' αυτά ή συνεργικά με τη γλυκόζη για να ενισχύσουν την απελευθέρωση ινσουλίνης [198], και ενώ τα ινσουλινο-εκκριτικά αμινοξέα μοιράζονται μερικά κοινά μονοπάτια με την γλυκοζο - εξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης, μερικά εξ' αυτών είναι ξεχωριστά [199]. Υπάρχουν μελέτες οξείας και χρόνιας διάρκειας που εκτιμούν την έκκριση ινσουλίνης, με τη χρήση από του στόματος τεστ ανοχής γλυκόζης, σύμφωνα με το οποίο τα πρωτεϊνικά τρόφιμα ίσως να βοηθούν την έκκριση της ινσουλίνης μεταγευματικά [200, 201]. Ασφαλώς απαιτείται επιπλέον βιβλιογραφία που να το επιβεβαιώνει. Φαίνεται πως μία διατροφή υψηλότερης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία επαγόμενη από την απώλεια βάρους, συγκριτικά με μία διατροφή χαμηλότερης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη [202]. Ωστόσο, η κλινική σημασία της μακροχρόνιας υιοθέτησης της δεν είναι γνωστή.

Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω, φαίνεται πως δεν υπάρχουν έως σήμερα επιστημονικά τεκμηριωμένες ενδείξεις που να οδηγούν σε κατευθυντήριες οδηγίες διατροφής για τη βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων. Δεδομένου της σημασίας της στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη, αυτό το πεδίο έρευνας οφείλει να αποτελέσει πρόκληση και προτεραιότητα στον τομέα της διατροφής για την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου.

2.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η μελέτη του διατροφικού λίπους, αποτελεί ανοιχτό πεδίο έρευνας, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον όσον αφορά την επίδραση του σε μεταβολικές διαταραχές, μεταξύ των οποίων και ο σακχαρώδης διαβήτης. Εξετάζοντας το λίπος ως προς τις δομικές του μονάδες δηλαδή τα λιπαρά οξέα, παρατηρείται και διαφορετική βιολογική επίδραση ανάλογα με τον τύπο του λιπαρού οξέος. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, με έμφαση στα ω3 των ιχθυελαίων, φαίνεται στο σύνολο τους να ασκούν προστατευτική επίδραση, όσον αφορά την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη και τις επιπλοκές αυτού, ενώ αρνητική επίδραση όσον αφορά την ινσουλινοαντίσταση και την ανοχή γλυκόζης σημειώνεται σε πολύ υψηλές προσλήψεις, πάνω από 10g/ημέρα ιχθυελαίων. Υπάρχει βιβλιογραφία που δεν επιβεβαιώνει την ωφέλιμη επίδραση μέσω μέτριας συμπληρωματικής πρόσληψης ιχθυελαίων, ενώ μετα-αναλύσεις αναδεικνύουν την ωφέλιμη επίδραση του ψαριού ως τρόφιμο. Συμπληρωματική πρόσληψη εικοσαπενταενοϊκού οξέος (EPA) σε διαβητικούς, φαίνεται να βελτιώνει την ενεργότητα και έκφραση του ενζύμου παραοξονάση 1 (PON1), ενισχύοντας τις ήδη καλά τεκμηριωμένες αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές επιδράσεις του πολυακόρεστου λιπαρού οξέος στη μείωση του οξειδωτικού στρες, και συνεπώς στην αναστροφή χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη. Για πολλά χρόνια το κορεσμένο λίπος ανήκε στα λεγόμενα κακά λιπαρά, με αρνητικές επιδράσεις στην ινσουλινοαντίσταση και τον σακχαρώδη διαβήτη, ωστόσο σήμερα η βιβλιογραφία φαίνεται να το διαχωρίζει και να εξετάζει τις επιδράσεις μεμονωμένων κορεσμένων λιπαρών οξέων. Κορεσμένα λιπαρά οξέα αρτίου αριθμού ατόμων άνθρακα, φαίνεται να συσχετίζονται θετικά με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και γενικότερα με ένα πιο φλεγμονώδες προφίλ λιποκυτταροκινών, ενώ λιπαρά οξέα περιττού αριθμού ατόμων άνθρακα, τα μακράς και πολύ μακράς αλύσου φαίνεται να συσχετίζονται αρνητικά με την νόσο και γενικότερα να συσχετίζονται με ένα πιο ευνοϊκό προφίλ λιποκυτταροκινών. Αντιστοίχως τα τρανς λιπαρά οξέα, ανάλογα με την πηγή προέλευσης τους, φαίνεται να ασκούν διαφορετική βιολογική επίδραση, με τα βιομηχανικά τρανς να είναι επιβαρυντικά και των μηρυκαστικών να είναι προστατευτικά, χωρίς αυτά τα ευρήματα να είναι καταληκτικά. Όσον αφορά τις αντικαταστάσεις θρεπτικών συστατικών μεταξύ τους, φαίνεται πως η αντικατάσταση κορεσμένων με πολυακόρεστα, μονοακόρεστα ή υδατάνθρακες υψηλής ποιότητας (ολικής άλεσης) συσχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, ολικής θνησιμότητας και άλλων καταληκτικών σημείων, καθώς και η αντικατάσταση επεξεργασμένων υδατανθράκων με μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ή υδατάνθρακες υψηλής ποιότητας συσχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο.

Εξετάζοντας το λίπος, ως προς το ποσό της ενέργειας που καλύπτει στο σύνολο της ενεργειακής πρόσληψης, διαμορφώνοντας τα επικρατέστερα διατροφικά πρότυπα, από πλήθος βιβλιογραφικών δεδομένων υποστηρίζεται ο προστατευτικός ρόλος της Μεσογειακής διατροφής τόσο για την πρόληψη, όσο και για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη. Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων δείχνουν πως οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων, χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, υψηλής πρωτεΐνης, δίαιτα DASH, Μεσογειακού τύπου, όλες οδηγούν σε καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση, συγκρινόμενες με δίαιτες ελέγχου. Το μεγαλύτερο, όμως, όφελος φαίνεται για την Μεσογειακή διατροφή, όταν συγκρίνεται με την συνήθη φροντίδα ή με δίαιτα χαμηλού λίπους. Έχουν περιγραφεί αρκετοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η Μεσογειακή διατροφή ασκεί τις ωφέλιμες επιδράσεις της στον ΣΔ2, μεταξύ των οποίων οι έμμεσες (μέσω της απώλειας βάρους), και οι άμεσες, μέσω της κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε θρεπτικά συστατικά, φυτικές ίνες, αντιοξειδωτικά, υψηλό λόγο μονοακόρεστων/ κορεσμένα, χαμηλή πρόσληψη τρανς. Απόρροια αυτών είναι η βελτίωση των δεικτών φλεγμονής, η αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας καθώς και η αύξηση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, με αποτέλεσμα την βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, έναν από τους δύο κύριους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου. Ο δεύτερος μηχανισμός είναι η δυσλειτουργία του β-κυττάρου. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες ενδείξεις που να οδηγούν σε διατροφικές οδηγίες για την βελτίωση της λειτουργίας του, αποτελώντας ανοιχτό πεδίο έρευνας.

3 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kahn, *PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES: PERSPECTIVES ON THE PAST, PRESENT AND FUTURE*. Lancet, 2014.
2. Temesgen, *Adverse Effect of Fat Intake on Insulin Sensitivity and Associated Risk of Non-Communicable Diseases (NCD): A Review* Advances in Life Science and Technology, 2015. **29**.
3. ΚΑΤΣΙΛΑΜΠΡΟΣ, *Ο Σακχαρώδης Διαβήτης στην κλινική πράξη*. 2005: ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΛΙΤΣΑ
4. ADA, *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. Diabetes Care, 2018.
5. ΚΑΖΑΚΟΣ, *ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ* ed. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ. 2016: BROKEN HILL PUBLISHERS LTD
6. Piya, *Emerging treatment options for type 2 diabetes*. Br J Clin Pharmacol., 2010: p. 631–644.
7. TheHAPOStudyCooperativeResearchGroup, *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*. N Engl J Med 2008.
8. *IDF DIABETES ATLAS, Eighth edition 2017*. 2017.
9. *IDF DIABETES ATLAS, Seventh Edition 2015*. 2015.
10. *IDF DIABETES ATLAS, Fifth edition 2011*. 2011.
11. Liatis, *The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2016. **118**(August 2016): p. 162-167.
12. Peng, *Environmental factors in the development of Type 1 diabetes*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2006.
13. Norris, *Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity*. JAMA, 2003.
14. Lamb, *The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young*. Pediatr Diabetes, 2015.
15. DeFronzo, *Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2009.
16. ΜΥΓΔΑΛΛΗΣ, ed. *Στρατηγικές στο Σακχαρώδη Διαβήτη 2016*. ed. ΖΗΤΑ. 2016.
17. Mitrou, *Rates of Glucose Uptake in Adipose Tissue and Muscle in Vivo after a Mixed Meal in Women with Morbid Obesity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009.
18. Dimitriadis, *The Importance of Adipose Tissue in Diabetes Pathophysiology and Treatment*. Hormone and Metabolic Research, 2007.
19. Dimitriadis, *Restoration of early insulin secretion after a meal in type 2 diabetes: effects on lipid and glucose metabolism*. Eur J Clin Invest, 2004.
20. Coelho, *Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ*. Arch Med Sci, 2012.
21. Lambadiari, *Increases in muscle blood flow after a mixed meal are impaired at all stages of type 2 diabetes*. Clin Endocrinol (Oxf), 2012.
22. Lambadiari, *Insulin action in muscle and adipose tissue in type 2 diabetes: The significance of blood flow*. World J Diabetes, 2015.
23. Giorgino, *Multifactorial intervention in Type 2 diabetes: The promise of incretin-based therapies*. J. Endocrinol. Invest, 2011.
24. Gerich, *Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications*. Diabet Med., 2010.
25. Kyrou, ed. *Stress, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes*. ed. G. Fink. 2017, Academic Press. 351-358.
26. Chawla, *Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?* Indian J Endocrinol Metab., 2016.
27. Brownlee, *The Pathobiology of Diabetic Complications*. Diabetes, 2005.

28. Brownlee, *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature 2001: p. 813-20.
29. AmericanDiabetesAssociation, *Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. Diabetes Care, 2018.
30. Melanie, *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA)andtheEuropeanAssociation for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care 2018.
31. AACE/ACE, *CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM – 2018 EXECUTIVE SUMMARY*. ENDOCRINE PRACTICE, 2018. **24**.
32. Evert, *Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes*. Diabetes Care 2014.
33. ΕΔΕ, ed. *Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς* 2018.
34. Franz, *Success of nutrition-therapy interventions in persons with type 2 diabetes: challenges and future directions*. Diabetes Metab Syndr Obes., 2018.
35. Bach, *Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates*. Public Health Nutrition, 2011.
36. Moore, *DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension*. Hypertension, 2001.
37. Sacks, *Dietary Therapy in Hypertension*. N Engl J Med, 2010.
38. Raveendran, *Non-pharmacological Treatment Options in the Management of Diabetes Mellitus*. European Endocrinology, 2018.
39. Centis, *The effect of lifestyle changes in non-alcoholic fatty liver disease*. Dig Dis, 2010.
40. Peng, *Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2011.
41. Janssen, *Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials* European Journal of Preventive Cardiology 2012.
42. Moscatiello, *Cognitive-behavioral treatment of nonalcoholic Fatty liver disease: a propensity score-adjusted observational study*. Obesity, 2011.
43. Vannice, *Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Dietary Fatty Acids for Healthy Adults*. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2014. **114**(1): p. 136-153.
44. Ratnayake, *Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper*. Ann Nutr Metab, 2009.
45. *Food And Nutrition Board Institute Of Medicine: Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. 2005, National Academies Press Washington. 422-541.
46. USDA, ed. *DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS 2010*. 2010.
47. USDA, ed. *DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS 2015-2020, EIGHTH EDITION*. 2015.
48. AmericanHeartAssociationNutritionCommittee, *Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006, A Scientific Statement From the Circulation*, 2006.
49. NationalCholesterolEducationProgram(NCEP), *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. Circulation, 2002.
50. USDA, *Nutrient Intakes from Food: Mean Amounts Consumed per Individual,by Gender and Age, What We Eat in America, NHANES 2009-2010* 2010.
51. Khaw, *Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk prospective study*. PLoS Med, 2012.
52. Elmadfa, *Fats and fatty acid requirements for adults*. Ann Nutr Metab, 2009.
53. USDA, *US Department of Agriculture’s Nutrient Database*, <http://ndb.nal.usda.gov>.
54. *Ευ Δια...Τροφήν ΕΘΝΙΚΟΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΣ ΟΔΗΓΟΣ ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ*. 2014. 51.
55. Misra, *Obesity, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes in developing countries: role of dietary fats and oils*. Journal of the American College of Nutrition, 2010.
56. Mozaffarian, *Components of a cardioprotective diet: new insights*. Circulation, 2011.

57. Albert, *Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death*. N Engl J Med, 2002.
58. Mozaffarian, *Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death*. Am J Clin Nutr, 2008.
59. Mozaffarian, *Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics*. Am J Cardiol, 2006.
60. Tur, *Dietary sources of omega 3 fatty acids: public health risks and benefits*. British Journal of Nutrition 2012.
61. Neff, *Algal docosahexaenoic acid affects plasma lipoprotein particle size distribution in overweight and obese adults*. J Nutr, 2011.
62. Feskens, *Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study*. Diabetes Care, 1995.
63. Patel, *Association between type of dietary fish and seafood intake and the risk of incident type 2 diabetes: the European prospective investigation of cancer (EPIC)-Norfolk cohort study*. Diabetes Care, 2009.
64. Feskens, *Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women*. Diabetes Care 1991.
65. Kaushik, *Long chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus*. Am J Clin Nutr 2009.
66. Djousse, *Dietary omega-3 fatty acids and fish consumption and risk of type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr 2011.
67. Giacco, *Fish oil, insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in healthy people: is there any effect of fish oil supplementation in relation to the type of background diet and habitual dietary intake of n-6 and n-3 fatty acids?* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007.
68. Mostad, *Addition of n-3 fatty acids to a 4-hour lipid infusion does not affect insulin sensitivity, insulin secretion, or markers of oxidative stress in subjects with type 2 diabetes mellitus*. Metabolism, 2009.
69. Navas-Carretero, *An oily fish diet increases insulin sensitivity compared to a red meat diet in young iron-deficient women*. . Br J Nutr 2009.
70. Rame, *Effects of weight loss and seafood consumption on inflammation parameters in young, overweight and obese European men and women during 8 weeks of energy restriction*. . Eur J Clin Nutr 2010.
71. Zhang, *Inclusion of Atlantic salmon in the Chinese diet reduces cardiovascular disease risk markers in dyslipidemic adult men*. . Nutr Res 2010.
72. Lankinen, *Fatty fish intake decreases lipids related to inflammation and insulin signalling: a lipidomics approach*. PLoS One 2009.
73. Mori, *Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects*. Am J Clin Nutr 1999.
74. Gunnarsdottir, *Inclusion of fish or fish oil in weight-loss diets for young adults: effects on blood lipids*. . Int J Obes 2008.
75. Parra, *A diet rich in long chain omega-3 fatty acids modulates satiety in overweight and obese volunteers during weight loss*. . Appetite, 2008.
76. Takkunen, *Longitudinal associations of serum fatty acid composition with type 2 diabetes risk and markers of insulin secretion and sensitivity in the Finnish Diabetes Prevention Study*. Eur J Nutr 2016.
77. Zhang, *Fish and marine omega-3 polyunsaturated fatty acid consumption and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Int J Endocrinol, 2013.
78. Golzari, *The Effect of Eicosapentaenoic Acid on the Serum Levels and Enzymatic Activity of Paraoxonase 1 in the Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. Acta Medica Iranica, 2017.
79. Woodman, *Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension*. . Am J Clin Nutr 2002.
80. Guasch-Ferré, *Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease*. Am J Clin Nutr 2015.

81. Forouhi, *Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014.
82. Postic, *The role of the lipogenic pathway in the development of hepatic steatosis*. Diabetes Metab., 2008.
83. Maedler, *Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function*. . Diabetes, 2001.
84. Kurotani, *Even- and odd-chain saturated fatty acids in serum phospholipids are differentially associated with adipokines*. PLoS ONE 2017.
85. Guzik, *Adipocytokines—novel link between inflammation and vascular function?* . J Physiol Pharmacol., 2006.
86. Ma, *Prospective association of fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of type 2 diabetes: the Cardiovascular Health Study*. . Am J Clin Nutr, 2015.
87. Holman, *Patients with anorexia nervosa demonstrate deficiencies of selected essential fatty acids, compensatory changes in nonessential fatty acids and decreased fluidity of plasma lipids*. . J Nutr, 1995.
88. Holman, *Deficiencies of polyunsaturated fatty acids and replacement by nonessential fatty acids in plasma lipids in multiple sclerosis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989.
89. Heshka, *A role for dietary fat in leptin receptor, OB-Rb, function*. . Life Sci. , 2001.
90. Crown, *Catabolism of Branched Chain Amino Acids Contributes Significantly to Synthesis of Odd-Chain and Even-Chain Fatty Acids in 3T3-L1 Adipocytes*. . PLOS ONE. , 2016.
91. Batch, *Branched chain amino acids are novel biomarkers for discrimination of metabolic wellness*. Metabolism, 2013.
92. Wang, *Metabolite Profiles and the Risk of Developing Diabetes*. Nat Med, 2011.
93. Green, *Branched-chain amino acid catabolism fuels adipocyte differentiation and lipogenesis*. Nat Chem Biol. , 2016.
94. Karki, *The multi-level action of fatty acids on adiponectin production by fat cells*. PLoS ONE, 2011.
95. Lee, *Saturated Fatty Acids, but Not Unsaturated Fatty Acids, Induce the Expression of Cyclooxygenase-2 Mediated through Toll-like Receptor 4*. J Biol Chem. , 2001.
96. Lee, *Differential modulation of Tolllike receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids*. J Lipid Res. , 2003.
97. Hollenberg, *Functional antagonism between CCAAT/enhancer binding protein-alpha and peroxisome proliferator-activated receptorgamma on the leptin promoter*. J Biol Chem., 1997.
98. Souza, *Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies* BMJ 2015.
99. Li, *Saturated Fat as Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study*. J Am Coll Cardiol. , 2016.
100. Bhupathiraju, *Quantity and variety in fruit and vegetable intake and risk of coronary heart disease*. Am J Clin Nutr, 2013.
101. Wang, *Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality*. . JAMA, 2016.
102. O’Keefe, *Evidence, not evangelism, for dietary recommendations*. Mayo Clin. Proc., 2018.
103. Billingsley, *Dietary Fats and Chronic Noncommunicable Diseases*. Nutrients, 2018.
104. Dehghan, *Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study* Lancet 2017.
105. Malhotra, *Diet and Nutrition after the PURE study*. Eur Heart J., 2018.
106. HarvardChanScoolofPublicHealth *PURE study makes headlines, but the conclusions are misleading*. 2018.
107. Gianos, *How Pure is PURE? Dietary Lessons Learned and Not Learned From the PURE Trials*., T.A.J.o. Medicine, Editor. 2018.
108. Preedy, ed. *The Mediterranean Diet: An Evidence-Based Approach* ed. A. Press. 2014.
109. InterActConsortium, *MediterraneanDietandType2Diabetes RiskintheEuropeanProspective InvestigationIntoCancerandNutrition (EPIC)Study*. Diabetes Care 2011.

110. Domínguez, *Similar prediction of total mortality, diabetes incidence and cardiovascular events using relative- and absolute-component Mediterranean diet score: the SUN cohort*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. , 2013.
111. Georgoulis, *Mediterranean Diet and Diabetes: Prevention and Treatment* Nutrients 2014.
112. Mozaffarian, *Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors*. Lancet 2007.
113. Martinez-Gonzalez, *Adherence to mediterranean diet and risk of developing diabetes: Prospective cohort study*. BMJ 2008.
114. DeKoning, *Diet-quality scores and the risk of type 2 diabetes in men*. . Diabetes Care 2011.
115. Romaguera, *Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study: The interact project*. . Diabetes Care 2011.
116. Tobias, *Prepregnancy adherence to dietary patterns and lower risk of gestational diabetes mellitus*. . Am. J. Clin. Nutr. , 2012.
117. Tobias, *Healthful dietary patterns and type 2 diabetes mellitus risk among women with a history of gestational diabetes mellitus*. Arch. Intern. Med., 2012.
118. Abiemo, *Relationships of the mediterranean dietary pattern with insulin resistance and diabetes incidence in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)*. Br. J. Nutr. , 2013.
119. Rossi, *Mediterranean diet and glycaemic load in relation to incidence of type 2 diabetes: Results from the greek cohort of the population-based european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)*. Diabetologia, 2013.
120. Toobert, *Biologic and quality-of-life outcomes from the mediterranean lifestyle program: A randomized clinical trial*. Diabetes Care 2003.
121. Estruch, *Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial*. Ann. Intern. Med, 2006.
122. Shai, *Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet*. . N. Engl. J. Med. , 2008.
123. Esposito, *Effects of a mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial*. . Ann. Intern. Med., 2009.
124. Elhayany, *A low carbohydrate mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: A 1-year prospective randomized intervention study*. . Diabetes Obes. Metab., 2010.
125. Itsiopoulos, *Can the mediterranean diet lower hba1c in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over study*. . Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis, 2011.
126. Lasa, *Comparative effect of two mediterranean diets vs. a low-fat diet on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes*. Eur. J. Clin. Nutr., 2014.
127. Panagiotakos, *The epidemiology of type 2 diabetes mellitus in greek adults: The attica study*. . Diabetes Med, 2005.
128. Ortega, *Mediterranean diet adherence in individuals with prediabetes and unknown diabetes: The di@bet.Es study*. . Ann. Nutr. Metab., 2013.
129. Karamanos, *Relation of the mediterranean diet with the incidence of gestational diabetes*. Eur. J. Clin. Nutr. , 2013.
130. Salas-Salvado, *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the mediterranean diet: Results of the predimed-reus nutrition intervention randomized trial*. . Diabetes Care 2011.
131. Ajala, *Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes*. . Am. J. Clin. Nutr., 2013.
132. Esposito, *A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses*. BMJ, 2015.
133. Esposito, *The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial*. . Diabetes Care, 2014.
134. Esposito, *Effect of Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial*. . JAMA, 2004.
135. Babio, *Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial*. . CMAJ, 2014.
136. Huo, *Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis*. . Eur J Clin Nutr 2014.

137. Carter, *A Mediterranean diet improves HbA1c but not fasting blood glucose compared to alternative dietary strategies: a network meta-analysis*. *J Hum Nutr Diet* 2014.
138. Normann, *Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors*. *Am J Med*, 2011.
139. Rees, *'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013.
140. Esposito, *Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Metab Syndr Relat Disord* 2011.
141. Galbete, *Evaluating Mediterranean diet and risk of chronic disease in cohort studies: an umbrella review of meta-analyses*. *European Journal of Epidemiology* 2018.
142. Jannasch, *Dietary patterns and type 2 diabetes: a systematic literature review and meta-analysis of prospective studies*. *J Nutr*, 2017.
143. Koloverou, *The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants*. *Metabolism*, 2014.
144. Esposito, *Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies*. *Endocrine*, 2014.
145. Schwingshackl, *Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Public Health Nutrition*, 2015.
146. deLeon, *Impaired fasting glucose, ancestry and waist-to-height ratio: main predictors of incident diagnosed diabetes in the Canary Islands*. *Diabet Med*. , 2012.
147. Brunner, *Dietary patterns and 15-y risks of major coronary events, diabetes, and mortality*. *Am J Clin Nutr*, 2008.
148. Schroder, *Protective mechanisms of the mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes*. *J. Nutr. Biochem*, 2007.
149. Eckel, *Obesity and type 2 diabetes: What can be unified and what needs to be individualized?* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011.
150. Buckland, *Obesity and the mediterranean diet: A systematic review of observational and intervention studies*. *Obes. Rev.* , 2008.
151. Riseru, *Dietary fats and prevention of type 2 diabetes*. *Prog. Lipid Res.*, 2009.
152. Cho, *Consumption of cereal fiber, mixtures of whole grains and bran, and whole grains and risk reduction in type 2 diabetes, obesity, and cardiovascular disease*. *Am. J. Clin. Nutr.* , 2013.
153. Victor, *Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes*. *Curr. Pharm. Des.* , 2011.
154. Barbaresko, *Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: A systematic literature review*. *Nutr. Rev.*, 2013.
155. Fragopoulou, *The association between adherence to the mediterranean diet and adiponectin levels among healthy adults: The attica study*. *J. Nutr. Biochem*, 2010.
156. Mantzoros, *Adherence to the mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women*. *Am. J. Clin. Nutr.* , 2006.
157. Li, *Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. *JAMA* 2009.
158. Zamora-Ros, *Mediterranean diet and non enzymatic antioxidant capacity in the predimed study: Evidence for a mechanism of antioxidant tuning*. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* , 2013.
159. Bullo, *Mediterranean diet and oxidation: Nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants*. *Curr. Top. Med. Chem.* , 2011.
160. Guess, *Dietary Interventions for the Prevention of Type 2 Diabetes in High-Risk Groups: Current State of Evidence and Future Research Needs*. *Nutrients*, 2018.
161. Mansoor, *Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomised controlled trials*. *Br. J. Nutr.*, 2016.
162. Foster, *Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: A randomized trial*. *Ann. Intern. Med.* , 2010.
163. Delahanty, *Maximizing retention in long-term clinical trials of a weight loss agent: Use of a dietitian support team*. *Obes. Sci. Pract.*, 2016.
164. Robertson, *Glucose toxicity in beta-cells: Type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection*. *Diabetes* 2003.

165. Eizirik, *Prolonged exposure of human pancreatic islets to high glucose concentrations in vitro impairs the beta-cell function.* . J. Clin. Investig., 1992.
166. Federici, *High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: A potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program.* Diabetes 2001.
167. Hanefeld, *Differences in Glycemic Variability Between Normoglycemic and Prediabetic Subjects.* . J. Diabetes Sci. Technol., 2014.
168. Hall, *Glucotypes reveal new patterns of glucose dysregulation.* . PLoS Biol., 2018.
169. Monnier, *Target for glycemic control: Concentrating on glucose.* . Diabetes Care, 2009.
170. Noakes, *Comparison of isocaloric very low carbohydrate/high saturated fat and high carbohydrate/low saturated fat diets on body composition and cardiovascular risk.* Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 2006.
171. Song, *Diazoxide attenuates glucose-induced defects in first-phase insulin release and pulsatile insulin secretion in human islets.* . Endocrinology 2003.
172. Numao, *Short-term low carbohydrate/high-fat diet intake increases postprandial plasma glucose and glucagon-like peptide-1 levels during an oral glucose tolerance test in healthy men.* . Eur. J. Clin. Nutr., 2012.
173. Maedler, *Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function.* . Diabetes 2001.
174. Sattar, *Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat?* . BMC Med. , 2014.
175. Mardinoglu, *An Integrated Understanding of the Rapid Metabolic Benefits of a Carbohydrate-Restricted Diet on Hepatic Steatosis in Humans.* Cell Metab. , 2018.
176. Browning, *Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: Evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction.* Am. J. Clin. Nutr., 2011.
177. Pepa, *Isocaloric Dietary Changes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High Cardiometabolic Risk Individuals.* . Nutrients, 2017.
178. Fonseca, *Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes.* DiabetesCare, 2009.
179. deMello, *Insulin secretion and its determinants in the progression of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in impaired glucose-tolerant individuals: The Finnish Diabetes Prevention Study.* Diabetes Care 2012.
180. Kitabchi, *Diabetes Prevention Program Research Group. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: Effects of lifestyle intervention and metformin.* Diabetes, 2005.
181. Penn, *Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: The European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK.* BMC Public Health 2009.
182. Kim, *Insulin resistance and hyperinsulinemia: You can't have one without the other.* . Diabetes Care 2008.
183. Kahn, *The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes.* . J. Clin. Endocrinol. Metab. , 2001.
184. Zarkovic, *Effect of weight loss on the pulsatile insulin secretion.* . J. Clin. Endocrinol. Metab. , 2000.
185. Malandrucco, *Very-low-calorie diet: A quick therapeutic tool to improve β cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes.* . Am. J. Clin. Nutr. , 2012.
186. Jackness, *Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and β -cell Function in type 2 diabetic patients.* . Diabetes, 2013.
187. Lim, *Reversal of type 2 diabetes: Normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol.* . Diabetologia 2011.
188. Escalante-Pulido, *Effects of weight loss on insulin secretion and in vivo insulin sensitivity in obese diabetic and non-diabetic subjects.* . Diabetes Nutr. Metab. , 2003.
189. Carr, *A reduced-fat diet and aerobic exercise in Japanese Americans with impaired glucose tolerance decreases intra-abdominal fat and improves insulin sensitivity but not beta-cell function.* . Diabetes 2005.
190. Uusitupa, *Finnish Diabetes Prevention Study Group. Long-term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance: 4-year results from the Finnish Diabetes Prevention Study.* . Diabetes 2003.

191. Brown, *Effects of beta-cell rest on beta-cell function: A review of clinical and preclinical data.* . *Pediatr. Diabetes* 2008.
192. Bodinham, *Dietary fibre improves first-phase insulin secretion in overweight individuals.* . *PLoS ONE* 2012.
193. Kahleova, *A Plant-Based Dietary Intervention Improves Beta-Cell Function and Insulin Resistance in Overweight Adults: A 16-Week Randomized Clinical Trial.* . *Nutrients*, 2018.
194. Juntunen, *High-fiber rye bread and insulin secretion and sensitivity in healthy postmenopausal women.* *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003.
195. Freeland, *Adaptation of colonic fermentation and glucagon-like peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects.* . *Br. J. Nutr.* , 2010.
196. Pingitore, *The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro.* . *Diabetes Obes. Metab.* , 2017.
197. VanDerKlaauw, *High protein intake stimulates postprandial GLP1 and PYY release.* . *Obesity*, 2013.
198. Iverson, *Ingestion of leucine + phenylalanine with glucose produces an additive effect on serum insulin but less than additive effect on plasma glucose.* . *J. Amino Acids* 2013.
199. Newsholme, *New insights into amino acid metabolism, beta-cell function and diabetes.* . *Clin Sci.* , 2005.
200. Kitabchi, *Effects of high-protein versus high-carbohydrate diets on markers of β -cell function, oxidative stress, lipid peroxidation, proinflammatory cytokines, and adipokines in obese, premenopausal women without diabetes: A randomized controlled trial.* . *Diabetes Care*, 2013.
201. Tricò, *The insulinotropic effect of a high-protein nutrient preload is mediated by the increase of plasma amino acids in type 2 diabetes.* . *Eur. J. Nutr.* , 2018.
202. Smith, *High-Protein Intake during Weight Loss Therapy Eliminates the Weight-Loss-Induced Improvement in Insulin Action in Obese Postmenopausal Women.* . *Cell Rep.* , 2016.