



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΤΟΜΕΑΣ ΑΘΛΗΤΙΑΤΡΙΚΗΣ & ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΚΙΡΚΑΔΙΑΣ
ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ
ΣΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2»**

Κακαρά Στέλλα

Επιβλέπων Καθηγητής: Μάλλιου Βασιλική, Ε.Ε.Π.

ΙΟΥΝΙΟΣ 2023

© Copyright

Κακαρά Στέλλα

Σημείωμα Συγγραφέα

Το δοκίμιο αυτό αποτελεί πτυχιακή εργασία που συντάχθηκε για το Προπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών του ΤΕΦΑΑ στη Σχολή Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του ΕΚΠΑ και υποβλήθηκε τον Ιούνιο του 2023.

Ο/Η συγγραφέας βεβαιώνει ότι το περιεχόμενο του παρόντος έργου είναι αποτέλεσμα προσωπικής εργασίας και ότι έχει γίνει η κατάλληλη αναφορά στην εργασία τρίτων -όπου κάτι τέτοιο ήταν απαραίτητο-, σύμφωνα με τους κανόνες της ακαδημαϊκής δεοντολογίας.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΚΙΡΚΑΔΙΑΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Περίληψη

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η διαχείριση της δυσλειτουργίας του κιρκάδιου ρυθμού σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 μπορεί να αποτελέσει έναν πολλά υποσχόμενο τρόπο πρόληψης και θεραπείας της νόσου. Η έρευνα ανέλυσε τις επιπτώσεις οποιασδήποτε εξασθένησης του κιρκάδιου ρυθμού και διαπίστωσε ότι προκαλεί μεταβολική δυσλειτουργία και αυξάνει τους κινδύνους αντίστασης στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμίας και δυσλειτουργίας των β-κυττάρων. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 επιδεινώνεται από άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως ο τρόπος ζωής, η διατροφή και οι διαταραχές του ύπνου, όπως η άπνοια και η αϋπνία, οι οποίες επίσης παρεμβαίνουν στους κιρκάδιους ρυθμούς. Η διαχείριση των κιρκαδιανών ρυθμών, όπως προτείνεται στη ανασκόπηση, θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 στους ασθενείς. Η χρονοθεραπεία, κατά την οποία χορηγείται φαρμακευτική αγωγή σε διαβητικούς ασθενείς σε συγκεκριμένες ώρες της ημέρας, μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος για τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης και τη μείωση των επιπλοκών για όσους πάσχουν από τη νόσο. Η τακτική άσκηση, η υγιεινή διατροφή και η διατήρηση μιας ρουτίνας ύπνου θα μπορούσαν επίσης να βοηθήσουν τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 να ρυθμίσουν τους κιρκάδιους ρυθμούς τους και να διαχειριστούν πιο ομοιόμορφα τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Η μελέτη αναδεικνύει τον κρίσιμο ρόλο της ρύθμισης του κιρκαδιανού ρυθμού και της μεταβολικής λειτουργίας και ενισχύει τα στοιχεία που προέρχονται από την ιατρική κοινότητα και υποδεικνύουν ότι αυτή η προσέγγιση θα πρέπει να λαμβάνεται πιο σοβαρά υπόψη από τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο απαιτείται περισσότερη έρευνα για την κατανόηση της πολύπλοκης σχέσης μεταξύ του κιρκάδιου ρυθμού και του μεταβολισμού της γλυκόζης και για τον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών γύρω από παρεμβάσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικά αποτελέσματα.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης, κιρκάδιοι ρυθμοί, ινσουλίνη

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη.....	i
Πίνακας Περιεχομένων	ii
Κατάλογος Σχημάτων	iii
Κατάλογος Πινάκων.....	iv
Κατάλογος Συμβόλων και Συντομογραφιών	v
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ. 1
II. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	σελ. 4
2.1. Σακχαρώδης Διαβήτης	σελ. 4
2.1.1. Γενικά στοιχεία - Ορισμός	σελ. 4
2.1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία Σακχαρώδη Διαβήτη.....	σελ. 5
2.1.3. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1	σελ. 7
2.2. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2	σελ. 8
2.2.1 Ορισμός - Επιδημιολογικά στοιχεία	σελ. 8
2.2.2. Η δράση της ινσουλίνης	σελ. 9
2.2.3 Διάγνωση και παράγοντες κινδύνου.....	σελ. 10
2.2.4. Διαβήτης Τύπου 2 στα παιδιά	σελ. 13
2.2.5. Ποιότητα ζωής.....	σελ. 14
2.3. Κιρκάδιος Ρυθμός.....	σελ. 16
2.3.1. Γενικά στοιχεία - Ορισμός.....	σελ. 16
2.3.2. Η αρχιτεκτονική των κιρκάδιων ρολογιών.....	σελ. 17
2.3.3. Μεταβολισμός της γλυκόζης	σελ. 18
2.3.4. Απορρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης και δυσλειτουργία των β-κυττάρων	σελ. 19
2.4. Διαταραχή κιρκάδιας ομοιόστασης.....	σελ. 21
2.4.1. Αποσυγχρονισμός κιρκάδιων ρολογιών	σελ. 21
2.4.2 Αποδιοργάνωση ύπνου και μεταβολικό σύνδρομο.....	σελ. 23
2.4.3. Το σύνδρομο του Jet lag	σελ. 25

III. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ, ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ, ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	σελ. 28
IV. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 30

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 2.3.1. Η αρχιτεκτονική του κερκαδιανού συστήματος	σελ. 17
Σχήμα 2.4.1. Διαταραχή του κερκαδικού ρυθμού: αιτίες και αποτελέσματα..	σελ. 21
Σχήμα 2.4.2. Διαταραχή του κύκλου φωτός/σκότους στην κερκάδια ρύθμιση της γλυκόζης	σελ. 25

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2.1.1. Σύγκριση μεταξύ φυσιολογικού, προ-διαβήτη και διαβήτη με βάση τρεις μεθόδους διάγνωσης..... σελ. 5

Πίνακας 2.2.1. Κύριοι παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σελ. 11

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ ΚΑΙ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Σύμβολο ή Συντομογραφία	Επεξήγηση
ΣΔΤ2	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
FPG	Fasting Plasma Glucose (Γλυκόζη πλάσματος νηστείας)
OGT	Oral Glucose Tolerance (Ανοχή γλυκόζης από το στόμα)
A1C	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
IR	Insulin Resistance (Αντίσταση ινσουλίνης)
QoL	Quality of Life (Ποιότητα ζωής)

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιστροφή της γης γύρω από τον άξονα της, προκαλεί την εναλλαγή του κύκλου φωτός/σκότους, καθώς και πολλές άλλες περιβαλλοντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια ενός 24ωρου. Ο κύκλος αυτός έχει διαχωρίσει το 24ωρο σε ημέρα (φως) και νύχτα (σκοτάδι), υποβάλλοντας όλα τα έμβια όντα (άνθρωποι, ζώα, φυτά, μικροοργανισμοί) να προσαρμόσουν την ενεργή τους φάση στην ημέρα ή τη νύχτα. Ο τρόπος ζωής τους έχει προσαρμοστεί με τέτοιο τρόπο ώστε να οργανώνουν τις δραστηριότητές τους σε κύκλους 24 ωρών που καθορίζονται από την ανατολή και τη δύση του ηλίου. Για το λόγο αυτό, κάθε οργανισμός διαθέτει έναν εσωτερικό ρυθμιστή, ο οποίος, είναι υπεύθυνος για την προσαρμογή του στις αλλαγές αυτές και ονομάζεται κirkάδιος ρυθμιστής (ή κirkάδιο ρολόι) (Serin & Acar, 2019).

Ο όρος κirkάδιος προέρχεται από τις λατινικές λέξεις ‘circa’ και ‘diem’ δηλαδή ‘περίπου μια ημέρα’. Το κirkάδιο ρολόι γνωστό και ως σωματικό / βιολογικό ρολόι έχει ιδιαίτερα καθοριστικό και κρίσιμο ρόλο στον ανθρώπινο μεταβολισμό. Είναι αρμόδιο για την ισορροπία διαφόρων μεταβολικών διεργασιών, όπως ο κύκλος ύπνου/αφύπνισης και σίτισης/ασιτίας, η έκκριση ορμονών, η ομοιόσταση της γλυκόζης, η θερμοκρασία του σώματος, η ενεργειακή δαπάνη και άλλες σημαντικές λειτουργίες του σώματος. Ορισμένοι ερευνητές, τα τελευταία χρόνια, έχουν διαχωρίσει το κirkάδιο ρολόι στο κεντρικό ρολόι και τα περιφερικά ρολόγια. Το κεντρικό ρολόι εντοπίζεται στον εγκέφαλο και συγκεκριμένα στον υπερχιασματικό πυρήνα (SCN) του υποθαλάμου, αποτελεί το κέντρο των βιολογικών διεργασιών και καθοδηγεί όλες τις βασικές φυσιολογικές διεργασίες του σώματος. Κύριο ερέθισμα αυτού του πυρήνα είναι το φως ενεργοποιώντας ή απενεργοποιώντας τις λειτουργίες του. Υπάρχει ωστόσο κι ένα ευρύ φάσμα βοηθητικών ρυθμών και κύκλων, των περιφερειακών ρολογιών, τα οποία βρίσκονται σε όλα σχεδόν τα κύτταρα του σώματος καθώς και στους ιστούς όπως (ήπαρ, καρδιά, μύες, λιπώδης ιστός), ελέγχουν τις λειτουργίες του εκάστοτε κυττάρου ή ιστού που βρίσκονται και συγχρονίζονται από το κεντρικό ρολόι. Διάφορες περιβαλλοντικές αλλαγές, όπως μεταβολές στη θερμοκρασία, διατροφικές

αλλαγές, σωματική δραστηριότητα κλπ επιδρούν στη λειτουργία τους (Zimmet , Alberti , Stern , Bilu , El-Osta , Einat & Kronfeld-Schor, 2019).

Οι γρήγοροι ρυθμοί ζωής της σύγχρονης κοινωνίας, η ραγδαία εξέλιξη της επιστήμης και της τεχνολογίας, η μηχανοποίηση της εργασίας, η υπερπληροφόρηση έχουν υποβάλει τον άνθρωπο σε έναν αγχώδη τρόπο ζωής. Η αύξηση των δραστηριοτήτων και η πολύωρη έκθεση στο ‘τεχνητό’ φως, λόγω της συνεχούς χρήσης του διαδικτύου, της τηλεόρασης και των κινητών έχουν οδηγήσει σε διαταραχές του ύπνου. Μάλιστα σε μια επιδημιολογική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η διάρκεια του νυχτερινού ύπνου έχει μειωθεί κατά 18 λεπτά τα τελευταία 30 χρόνια (Serin Y. & Acar Tek, 2019). Οι διαταραχές αυτές, έχουν κατηγοριοποιηθεί με βάση τη Διεθνή Ταξινόμηση των Διαταραχών του ύπνου στις εξής ομάδες: αϋπνία, σχετιζόμενες με την αναπνοή του ύπνου (σύνδρομο άπνοιας-υπόπνοιας), διαταραχή κικκάδιου ρυθμού (κύκλος ύπνου-αφύπνισης), παραϋπνίες και διαταραχές της κίνησης που σχετίζονται με τον ύπνο (Schipper, Van Veen, Elders, Straten, Van Der Werf, Knutson & Rutters, 2021).

Η εμπλοκή του κικκαδιανού συστήματος με τις παραπάνω διαταραχές, έχει απασχολήσει ιδιαίτερα τους ερευνητές τα τελευταία χρόνια, λόγω της αμφίδρομης σχέσης του σχεδόν με όλες τις πτυχές του μεταβολισμού (Zimmet et al., 2019). Πρόσφατες έρευνες συνδέουν την μακροχρόνια ύπαρξη του κικκάδιου συνδρόμου με πολλές παθολογικές καταστάσεις, όπως, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, η πρόωρη θνησιμότητα, οι ψυχιατρικές διαταραχές, το άγχος και η εξέλιξη του καρκίνου, ενώ τη βραχυχρόνια με μειωμένη ευεξία, κόπωση και απώλεια συγκέντρωσης (Zimmet et al., 2019). Πολλά από τα παραπάνω αποτελούν συστατικά του Μεταβολικού Συνδρόμου, γεγονός που καθιστά τη διαταραχή του κικκαδιανού συστήματος αιτιολογικό παράγοντα αυτού. Το μεταβολικό σύνδρομο αντιπροσωπεύει ένα σύνολο μεταβολικών παραγόντων που σχετίζονται με τις παγκόσμιες επιδημίες των καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD) και του διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) (Zimmet et al., 2019).

Ο ύπνος, ο κικκάδιος ρυθμός και ο μεταβολισμός συνθέτουν μία αναπόσπαστη τριάδα. Ο ανεπαρκής ύπνος έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί εμπόδιο στη λειτουργικότητα της

ημέρας προκαλώντας επιζήμιες επιπτώσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στη ρύθμιση του σωματικού βάρους (Schipper et al, 2021). Επιδημιολογικές μελέτες της τελευταίας δεκαετίας δείχνουν ότι οι εργαζόμενοι κατά τη διάρκεια της νύχτας έχουν αυξημένο κίνδυνο αύξησης βάρους και σακχαρώδη διαβήτη (Zimmet et al., 2019). Η αποκατάσταση της κανονικότητας της παραπάνω τριάδας, λοιπόν, μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην καλύτερη ποιότητα ζωής και υγείας του ανθρώπου (Schipper et al, 2021). Στην παρούσα εργασία γίνεται ανασκόπηση της νεότερης βιβλιογραφίας, σχετικά με το ρόλο του κερκάδιου συστήματος και τον αντίκτυπο των διαταραχών του στο γλυκαιμικό έλεγχο και πιο συγκεκριμένα στο διαβήτη τύπου 2.

II. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

2.1. Σακχαρώδης διαβήτης

2.1.1. Γενικά στοιχεία - Ορισμός

Ο Σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια μεταβολική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, λόγω υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, οφειλόμενη σε μερική ή ολική ανεπάρκεια παραγωγής ινσουλίνης από το πάγκρεας. Κατηγοριοποιείται σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, τύπου II και διαβήτη κύησης με βάση την παθογένεια του. Ο διαβήτης τύπου I, αποκαλούμενος και ως ινσουλινοεξαρτώμενος, προκαλείται από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, έτσι ο οργανισμός δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη. Ο διαβήτης τύπου II, συναντάται συχνότερα από τον τύπου I και σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση σε συνδυασμό με την ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης και ο διαβήτης κύησης αναφέρεται σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χρόνια μη ελεγχόμενη ρύθμιση του διαβήτη απειλεί την υγεία και θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς προκαλώντας μικροαγγειακές και μακροαγγειακές βλάβες. Μερικές τυπικές επιπλοκές είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια, η νευροπάθεια, οι διαταραχές του διαβητικού ποδιού καθώς και επιπλοκές στο καρδιαγγειακό σύστημα (Khan, Chua, Tan, Yang, Liao & Zhao , 2019).

Ο προ-διαβήτης είναι μια κατάσταση που προηγείται του διαβήτη και η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική, ώστε να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά και επομένως να προληφθεί η εξέλιξη του σε κλινικά έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η διάγνωση τόσο του διαβήτη όσο και του προ-διαβήτη με βάση την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη (ADA) γίνεται με 4 μεθόδους. Με τη μέτρηση γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG), όπου η νηστεία αναφέρεται στην απουσία πρόσληψης υγρών και τροφίμων, εκτός από νερό, για τουλάχιστον 8 ώρες πριν από την εξέταση. Με τη μέτρηση ανοχής γλυκόζης από το στόμα (OGTT), όπου ο ασθενής καταναλώνει διάλυμα σιροπιού γλυκόζης που περιέχει 75 g γλυκόζης, πριν από την οποία πραγματοποιείται εξέταση αίματος για τον προσδιορισμό της γλυκόζης πλάσματος (PG) 2 ωρών. Με βάση τα επίπεδα A1C

(γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ή αιμοσφαιρίνη συνδεδεμένη με γλυκόζη) μέσω εργαστηριακής εξέτασης και με τυχαία μέτρηση PG μεγαλύτερη ή ίση με 200 mg/dL ή 11,1 mmol/L σε ασθενείς που εμφάνισαν συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμικής κρίσης. Στον Πίνακα 2.1.1 γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων των τριών πρώτων μεθόδων διάγνωσης ΣΔ και αναφέρονται οι φυσιολογικές τιμές και οι τιμές προ-διαβήτη και διαβήτη (Khan et al., 2019).

Πίνακας 2.1.1 Σύγκριση μεταξύ φυσιολογικού, προ-διαβήτη και διαβήτη με βάση τρεις μεθόδους διάγνωσης (Khan et al., 2019).

	FPG	PG in OGTT	A1C
Φυσιολογικό	<100 mg/dL ή 5.5 mmol/L	<140 mg/dL 7.8 mmol/L	<5.7% ή 39 mmol/mol
Προ-διαβήτης	≥100 mg/dL ή 5.5 mmol/L	≥140 mg/dL 7.8 mmol/L	≥5.7% ή 39 mmol/mol
Διαβήτης	≥126 mg/dL ή 7.0 mmol/L	≥200 mg/dL 11.1 mmol/L	≥6.5% ή 48 mmol/mol

2.1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία σακχαρώδη διαβήτη

Ο διαβήτης είναι μια ασθένεια που προσβάλλει μεγάλη μερίδα του πληθυσμού και ο επιπολασμός της αυξάνεται. Σε παγκόσμιο επίπεδο, περίπου 1 στους 11 ενήλικες έχει ΣΔ και περίπου το 90% έχει ΣΔΤ2. Η ανάπτυξη αυτής της πάθησης ξεκινά από τη γέννηση και κορυφώνεται περίπου στα 4 με 6 έτη. Περίπου το 45% των παιδιών προσβάλλονται πριν φτάσουν στην ηλικία των δέκα ετών. Η εξάπλωση της σε άτομα κάτω των 20 ετών είναι περίπου 2,3 ανά χίλια άτομα. Αν και είναι πιο συχνή στις γυναίκες, δεν υπάρχει εμφανής διαφορά φύλου στη συχνότητα εμφάνισης του παιδικού ΣΔΤ1. Για τα άτομα με ευρωπαϊκή καταγωγή, όπως τα αγόρια άνω των 13 ετών, η πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔΤ1 είναι μεγαλύτερη από εκείνη των κοριτσιών (Sapra & Bhandari, 2022).

Η συχνότητα εμφάνισης της πάθησης αυτής αυξάνεται παγκοσμίως. Σε χώρες όπως η Αυστραλία, η Μέση Ανατολή και η Ευρώπη, το ποσοστό του ΣΔΤ1 αυξάνεται ετησίως. Ο επιπολασμός του ΣΔΤ1 στις ΗΠΑ αυξήθηκε κατά περίπου 2% ετησίως από το 2007 έως το 2012. Είναι επίσης υψηλότερος στους ισπανόφωνους νέους. Αν και ο ακριβής λόγος για την αύξηση αυτή δεν είναι γνωστός, διάφορες μετρήσεις δείχνουν ότι η επίπτωση της πάθησης αυτής έμεινε στάσιμη από το 2007 έως το 2012. Για παράδειγμα, το αποθετήριο δεδομένων του Στρατιωτικού Συστήματος Υγείας των ΗΠΑ ανέφερε ότι ο επιπολασμός αυτής της πάθησης ήταν στο 1,5 ανά χίλια άτομα από το 2007 έως το 2012 (Sapra & Bhandari, 2022).

Αν και η εθνικότητα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΔΤ2, άλλοι παράγοντες, όπως οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, μπορούν επίσης να επηρεάσουν την ανάπτυξη αυτής της πάθησης. Για παράδειγμα, στο Μεξικό, οι Ινδιάνοι Pima είναι λιγότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη αυτής της νόσου από ό,τι στις ΗΠΑ. Οι ειδικοί πιστεύουν ότι ο αριθμός των ατόμων με ΣΔ θα αυξηθεί από 415 σε 642 εκατομμύρια έως το 2040, με τη μεγαλύτερη αύξηση να αφορά άτομα από ομάδες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Αν και η ανάπτυξη αυτής της πάθησης συμβαίνει συνήθως αργότερα στη ζωή, είναι πιο συχνή στους εφήβους λόγω της επιδημίας της παχυσαρκίας. Στις ΗΠΑ, ο ΣΔΤ2 είναι διαδεδομένος σε περίπου 9% του πληθυσμού, αλλά είναι πιο συχνός σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας από ό,τι σε νεότερα (Sapra & Bhandari, 2022).

Σύμφωνα με τα στοιχεία του IDF Diabetes Atlas για το 2021, 537 εκατομμύρια ενήλικες, 1 στους 10, μεταξύ 20-79 ετών πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη με τον αριθμό αυτόν να προβλέπεται ότι θα αυξηθεί σε 643 εκατομμύρια έως το 2030 και σε 783 εκατομμύρια έως το 2045. Στην Ελλάδα συγκεκριμένα για το 2021 ο αριθμός των ενηλίκων που έχουν διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη, μεταξύ 20-79 ετών, ανέρχεται στα 736.100 και εκτιμάται ότι το 2030 θα φτάσει στα 780.800 και έως το 2045 στα 783.200 άτομα (IDF).

Μια μεγάλης κλίμακας μελέτη διεξήχθη πρόσφατα στην Ελλάδα, συλλέγοντας δεδομένα από τον Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ), για τον

υπολογισμό του επιπολασμού του διαβήτη στην Ελλάδα. Η πρώτη εθνική μελέτη για τον επιπολασμό του διαβήτη στην Ελλάδα, διεξήχθη με βάση τις Έρευνες Εξέτασης Υγείας (Health Examination Surveys - HES) και ανέλυσε τα δεδομένα από 4393 συμμετέχοντες εκ των οποίων υπήρχε ίση εκπροσώπηση και των δύο φύλων, οι περισσότεροι προέρχονταν από τη δευτεροβάθμια εκπαίδευση και από αστικούς οικισμούς και η μέση ηλικία τους ήταν 49,3 έτη και ο ΔΜΣ τους ήταν 28,2 kg/m². Η μελέτη αποκάλυψε ότι ο διαβήτης επηρεάζει περίπου το 11% του γενικού πληθυσμού. Έδειξε επίσης ότι ο αριθμός των ατόμων με άγνωστο διαβήτη αυξήθηκε σημαντικά στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Η αύξηση του αριθμού των ατόμων με αυτή την πάθηση ήταν πιο εμφανής στις ηλικίες 60-69 ετών και στις ηλικίες 70 ετών και άνω. Παρόλο που ο επιπολασμός του προδιαβήτη και του διαβήτη στον ελληνικό πληθυσμό ήταν υψηλός, τα χαμηλά ποσοστά του αδιάγνωστου διαβήτη εξακολουθούσαν να ήταν σχετικά χαμηλά. Επισημάναν, ωστόσο, ότι ο αριθμός των ατόμων με καλό έλεγχο του διαβήτη τους ήταν επίσης ενθαρρυντικός (Makrilakis, Kalpourtzi, Ioannidis, Iraklianos, Raptis, Sotiropoulos, Gavana, Vantarakis, Kantzanou, Hadjichristodoulou, Chlouverakis, Trypsianis, Voulgari, Alamanos, Touloumi & Liatis, 2021).

2.1.3. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου I

Η ανάπτυξη του ΣΔΤ1 είναι μια χρόνια αυτοάνοση ασθένεια που εμφανίζεται όταν τα β-κύτταρα του παγκρέατος του οργανισμού καταστρέφονται. Η πάθηση αυτή προκαλείται από το συνδυασμό περιβαλλοντικών παραγόντων και γενετικής ευαισθησίας. Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες σχετικά με τη σχέση μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων της πρώιμης ηλικίας και της ανάπτυξης του ΣΔΤ1. Οι μελέτες αυτές επικεντρώνονται στον εντοπισμό των ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν αυτή τη νόσο. Αν και ο διαβήτης τύπου I προσβάλλει συνήθως νεότερα άτομα, μπορεί να εκδηλωθεί και σε μεταγενέστερη ηλικία. Σοβαρά μεταβολικά συμβάντα, όπως η κετοξέωση, μπορεί μερικές φορές να εμφανιστούν σε ποσοστό περίπου 15 έως 30 % των περιπτώσεων (Primavera M., Giannini C. & Chiarelli F., 2020). Έως και το 50% των περιπτώσεων μπορεί να εμφανιστούν στην ενήλικη ζωή.

Πολλά άτομα με αυτή την πάθηση μπορεί αρχικά να χαρακτηριστούν λανθασμένα ως πάσχοντες από διαβήτη τύπου 2. Τα παιδιά με διαβήτη τύπου 1 εμφανίζουν συχνά πολουρία, απώλεια βάρους και πολυδιψία. Περίπου το ένα τρίτο από αυτά εμφανίζει επίσης διαβητική κετοξέωση. Οι ενήλικες με αυτή την πάθηση μπορεί να μην εμφανίζουν τα ίδια συμπτώματα με τα παιδιά. Επιπλέον, καθώς ο αριθμός των παιδιών με παχυσαρκία συνεχίζει να αυξάνεται, ο διαβήτης τύπου 2 γίνεται επίσης όλο και πιο συχνός στους εφήβους (DiMeglio, Evans-Molina & Oram, 2018).

Πολυάριθμοι παράγοντες έχουν προταθεί ως πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη του ΣΔΤ1, αλλά οι πιο σημαντικοί είναι οι γενετικοί, οι χημικοί και οι διαιτητικοί παράγοντες. Δεδομένου ότι η νόσος έχει πολυπαραγοντικό χαρακτήρα, θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως ένας αλληλεπιδραστικός και φασματικός παράγοντας που θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Primavera et al., 2020).

2.2. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου II

2.2.1. Ορισμός-Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι ο επικρατέστερος τύπος διαβήτη παγκοσμίως. Προκαλείται από ένα συνδυασμό παραγόντων, όπως η ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης από τα κύτταρα του παγκρέατος και η αδυναμία των ιστών αυτών να ανταποκριθούν σωστά στην ινσουλίνη. Για την αποτελεσματική κάλυψη της μεταβολικής ζήτησης, οι μοριακοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την απελευθέρωση και την ανταπόκριση της ινσουλίνης πρέπει να ελέγχονται αυστηρά. Οι βλάβες στους μοριακούς μηχανισμούς που ρυθμίζουν την απόκριση και την απελευθέρωση της ινσουλίνης μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του ΣΔΤ2. Σε ποσοστό περίπου 90% των περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη, έχουν διαγνωστεί ως ΣΔΤ2 (Galicia-Garcia, Benito-Vicente, Jebari, Larrea-Sebal, Siddiqi, Uribe, Ostolaza & Martín, 2020). Περίπου 462 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από διαβήτη τύπου 2, που αντιστοιχεί στο 6,28% του παγκόσμιου πληθυσμού. Το 2017, πάνω από ένα εκατομμύριο άνθρωποι πέθαναν εξαιτίας αυτής της πάθησης. Πρόκειται για σημαντική

αύξηση σε σχέση με το 1990, όταν θεωρούνταν μία από τις κύριες αιτίες θανάτου. Όσον αφορά τον ανθρώπινο πόνο, ο διαβήτης θεωρείται σήμερα η έβδομη πιο κοινή αιτία θανάτου. Αν και ο επιπολασμός της νόσου στους άνδρες είναι υψηλότερος από αυτόν των γυναικών, το περιθώριο αβεβαιότητας εξακολουθεί να είναι σημαντικό. Η έναρξη της νέας νόσου είναι επίσης νωρίτερα στους άνδρες και κορυφώνεται περίπου στα 55 έως 59 έτη. Από το 1990 δεν έχει σημειωθεί σημαντική μεταβολή στην ηλικιακή κατανομή (Khan, Hashim, King, Govender, Mustafa & Al Kaabi, 2020). Η ανάπτυξη του ΣΔΤ2 οδηγεί σε αδυναμία διατήρησης σταθερής παροχής γλυκόζης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία. Οι περισσότεροι ασθενείς με αυτή την πάθηση είναι παχύσαρκοι ή έχουν υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους, καθώς η αύξηση της παχυσαρκίας και η καθιστική ζωή είναι οι κύριοι παράγοντες που έχουν αυξήσει τον επιπολασμό και τη συχνότητα εμφάνισης του ΣΔΤ2 (Galicia-Garcia et al., 2020).

2.2.2. Η Δράση της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη αποτελείται από ένα διπεπτίδιο 51 αμινοξέων που συνδέεται με 2 δισουλφιδικούς δεσμούς σε μια αλυσίδα Β και μια αλυσίδα Α και περιέχει περίπου 21 αμινοξέα και 30 αμινοξέα αντίστοιχα (Rachdaoui, 2020). Η εξασφάλιση της ακεραιότητας των β-κυττάρων αποτελεί ζωτικό στοιχείο της διατήρησης της λειτουργίας τους. Τα μονοπάτια και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη φυσιολογία του κυττάρου πρέπει επίσης να ρυθμίζονται αυστηρά. Η παραγωγή ινσουλίνης γίνεται μέσω της σύνθεσης της προ-προϊνσουλίνης, η οποία υφίσταται μια τροποποίηση προκειμένου να προκύψει η προϊνσουλίνη. Αφού μεταφερθεί από το ενδοπλασματικό δίκτυο στη συσκευή Golgi, η προ-ινσουλίνη στη συνέχεια διασπάται σε ινσουλίνη και C-πεπτίδιο (Galicia-Garcia et al., 2020). Η ινσουλίνη είναι ένας τύπος ορμόνης που συμβάλλει στη διατήρηση ενός επιπέδου γλυκόζης στο αίμα με ομοιοστατικό τρόπο. Μπορεί να ενεργοποιηθεί από την πρόσληψη γλυκόζης στους ιστούς-στόχους της ινσουλίνης, όπως οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός, και την αναστολή της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ. Ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης ινσουλίνης είναι το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα. Τα β-κύτταρα μπορούν να αντιληφθούν και να

εκκρίνουν ινσουλίνη για να διατηρήσουν ένα φυσιολογικό επίπεδο γλυκόζης στο αίμα. Καθώς το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα αυξάνεται, μπορεί να μεταφερθεί στα β-κύτταρα μέσω ενός μεταφορέα γλυκόζης, γνωστού ως GLUT2. Μόνο το GLUT2 μπορεί να μεταφέρει γλυκόζη στα β-κύτταρα και έχει χαμηλή συγγένεια με το υπόστρωμα που εξασφαλίζει υψηλή εισροή. Αφού εισέλθει στο κύτταρο, η γλυκόζη μπορεί να φωσφορυλιωθεί από το ένζυμο γλυκοκινάση. Το ένζυμο αυτό είναι ένας αισθητήρας γλυκόζης και δεν αναστέλλεται από άλλες εξακινάσες. Μέσω του κύκλου του Krebs, η γλυκόζη μετατρέπεται σε ATP μέσω της γλυκόλυσης και αυτή η διαδικασία ενεργοποιεί στη συνέχεια τα κανάλια Ca^{2+} και κλείνει τα κανάλια K^{+} . Αποπολώνει επίσης την πλασματική μεμβράνη και αποτρέπει την οξείδωση του φωσφορικού άλατος. Η αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} στο περιβάλλον και η απελευθέρωση εξωκυτταρικών κοκκίων μέσω της πλασματικής μεμβράνης είναι μερικοί από τους παράγοντες που πυροδοτούν την απελευθέρωση εξαμερών ινσουλίνης (Rachdaoui, 2020).

2.2.3. Διάγνωση και παράγοντες κινδύνου

Οι διάφοροι περιβαλλοντικοί, γενετικοί και μεταβολικοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη και τη διατήρηση του ΣΔΤ2 είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στον επιπολασμό του. Αν και η γενετική προδιάθεση του ατόμου για την πάθηση αυτή έχει ισχυρή βάση, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι κύριοι παράγοντες που μπορούν να προλάβουν τον ΣΔΤ2 είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η διατήρηση μιας υγιεινής διατροφής. Η κύρια αιτία αυτής της πάθησης είναι οι δυσλειτουργικοί βρόχοι ανατροφοδότησης μεταξύ των δράσεων της ινσουλίνης και της έκκρισης της ινσουλίνης. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ικανότητας του οργανισμού να διατηρεί ένα σταθερό επίπεδο γλυκόζης. Επιπλέον, η αντίσταση της ινσουλίνης (IR) μπορεί να αυξήσει την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ και να μειώσει την πρόσληψη της ουσίας αυτής στους διάφορους ιστούς του σώματος. Ακόμη και αν αυτές οι δύο διαδικασίες συμβαίνουν στα αρχικά στάδια της νόσου, η δυσλειτουργία των β-κυττάρων μπορεί να είναι ακόμη πιο σοβαρή. Όταν υπάρχει IR και

δυσλειτουργία των β-κυττάρων, μπορεί να αυξηθεί η υπεργλυκαιμία, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη του ΣΔΤ2 (Galicia-Garcia et al., 2020).

Πίνακας 2.2.1 Κύριοι παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Florence & Yeager, 1999).

Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη (γονείς ή αδέρφια με διαβήτη)
Παχυσαρκία ($\geq 120\%$ πάνω από το επιθυμητό σωματικό βάρος ή ΔΜΣ ≥ 27 kg ανά m ²)
Φυλή/εθνοτική καταγωγή (π.χ. έγχρωμοι, ισπανόφωνοι, ιθαγενείς Αμερικανοί, Αμερικανοί της Ασίας, κάτοικοι των νησιών του Ειρηνικού)
Ηλικία ≥ 45 ετών
Προηγουμένως διαπιστωμένη IFG ή IGT
Υπέρταση ($\geq 140/90$ mm Hg)
Επίπεδο HDL χοληστερόλης ≤ 35 mg ανά dL (0,90 mmol ανά L) ή/και επίπεδο τριγλυκεριδίων ≥ 250 mg ανά dL (2,83 mmol ανά L)
Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη κύησης ή τοκετού βρεφών άνω των 4.032 g (9 lb)

Εθνικότητα και οικογενειακό ιστορικό/γενετική προδιάθεση

Ο επιπολασμός και η επίπτωση του ΣΔΤ2 ποικίλλουν ανάλογα με την εθνικότητα και την περιοχή. Στις ΗΠΑ, οι ισπανόφωνοι, οι ιθαγενείς Αμερικανοί και οι Ιάπωνες έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της νόσου. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι στους Ασιάτες, το ποσοστό επίπτωσης είναι υψηλότερο από αυτό του λευκού πληθυσμού. Ο έγχρωμος πληθυσμός στο Ηνωμένο Βασίλειο κινδυνεύει να αναπτύξει αυτή τη νόσο (Galicia-Garcia et al, 2020). Αν και δεν είναι ακόμη σαφές γιατί ορισμένες γενετικές παραλλαγές μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του ΣΔΤ2, είναι γνωστό ότι η νόσος έχει γενετική συνιστώσα. Σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκαν τα υψηλά ποσοστά συμφωνίας μεταξύ μονοζυγωτικών και διζυγωτικών διδύμων. Αυτό υποδηλώνει ότι η γενετική συνιστώσα είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη αυτής της πάθησης. Περίπου το 40% των συγγενών των

ασθενών με αυτή την πάθηση αναμένεται να αναπτύξουν διαβήτη (Wu, Ding, Tanaka & Zhang, 2014).

Συσχέτιση παραγόντων του τρόπου ζωής

Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 κινδυνεύουν να αναπτύξουν διάφορους παράγοντες του τρόπου ζωής που μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξή τους, όπως το υπερβολικό βάρος ή η αδράνεια (Wu et al, 2014). Ένας από τους πιο κοινούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔΤ2 είναι η παχυσαρκία, η οποία συνδέεται με μεταβολικές ανωμαλίες. Υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της ηλικίας στην οποία διαγιγνώσκεται κάποιος και του ΔΜΣ (Galicia-Garcia et al, 2020). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, περίπου το 90% των ασθενών με διαβήτη αναπτύσσουν ΣΔΤ2 κυρίως λόγω του υπερβολικού σωματικού τους βάρους. Επίσης, η παχυσαρκία είναι μια κοινή κληρονομική κατάσταση. Παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να προκληθεί αυτή η κατάσταση παραμένουν ασαφείς, είναι γνωστό ότι διάφοροι παράγοντες, όπως η επικοινωνία μεταξύ των οργάνων και οι κυτταρικοί αυτόνομοι μηχανισμοί, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία. Έρευνες έχουν δείξει ότι η καθιστική ζωή αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔΤ2 (Wu et al, 2014). Στη μελέτη Women's Health Study διαπιστώθηκε ότι το περπάτημα τουλάχιστον 40 λεπτών την εβδομάδα και η έντονη σωματική δραστηριότητα σχετίζονταν με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης ΣΔΤ2 (Galicia-Garcia et al., 2020).

Σε μια μελέτη που διεξήγαγαν οι Pamidi et al. ανακάλυψαν ότι η άπνοια ύπνου, μια διαταραχή του ύπνου που μπορεί να αντιμετωπιστεί με φαρμακευτική αγωγή, μπορεί να αποτελέσει έναν νέο παράγοντα κινδύνου που μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του ΣΔΤ2 και του προδιαβήτη. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι μεταξύ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ο επιπολασμός της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου είναι υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού. Η διατροφή είναι ένας τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου που μπορεί να επιδεινώσει την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2. Μελέτες έχουν δείξει μια σύνδεση μεταξύ μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες και υψηλού γλυκαιμικού δείκτη και μεγαλύτερης

πιθανότητας εμφάνισης ΣΔΤ2. Επιπλέον, ορισμένα διαιτητικά λιπαρά οξέα μπορούν να επηρεάσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη ενός ατόμου. Για παράδειγμα, μεταξύ των νεότερων ανδρών, η κατανάλωση περισσότερου λινολεϊκού οξέος σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2. Η υψηλή κατανάλωση αναψυκτικών είναι επίσης γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και ΣΔΤ2. Τα άτομα αυτά είναι πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη μακροχρόνιων και βραχυχρόνιων επιπλοκών. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν διάφορους τύπους αγγειακών παθήσεων, όπως καρδιακές προσβολές, εγκεφαλικά επεισόδια, υπέρταση και στεφανιαία νόσο. Μπορούν επίσης να αναπτύξουν άλλες ασθένειες, όπως περιφερική αγγειακή νόσο και μικροαγγειακές διαταραχές (Wu et al., 2014).

2.2.3. Διαβήτης τύπου 2 στα παιδιά

Ο διαβήτης τύπου 2 στα παιδιά μπορεί να είναι ασυμπτωματικός ή συμπτωματικός. Όπως και στον τύπου 1, τα συμπτώματα αυτής της πάθησης περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, υπεργλυκαιμία και πολυουρία. Η πρόιμη παρουσίαση του διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της κετοξέωσης, είναι επίσης γνωστό ότι περιλαμβάνει και παιδιά. Περίπου το 40% των περιπτώσεων αυτής της πάθησης είναι ασυμπτωματικές. Συχνά ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια ενός ελέγχου για υπεργλυκαιμία λόγω της παρουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου. Τα παιδιά τόσο με διαβήτη τύπου 1 όσο και με διαβήτη τύπου 2 έχουν ξεχωριστά χαρακτηριστικά. Παρόλο που είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος συνδέονται με τον διαβήτη τύπου 2, περίπου το 24% των παιδιών που διαγιγνώσκονται με την πάθηση είναι υπέρβαρα κατά τη στιγμή της διάγνωσής τους (Xu & Verge, 2018). Ορισμένοι από τους παράγοντες που μπορούν να βοηθήσουν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης του διαβήτη τύπου 1 περιλαμβάνουν την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης και του κυτταροπλάσματος των νησιδιακών κυττάρων. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει καμία διαγνωστική εξέταση για τα παιδιά με διαβήτη τύπου 2. Η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη προτείνει να αρχίσουν τα παιδιά να ελέγχονται περίπου στην ηλικία των 10 ετών. Θα πρέπει επίσης να ελέγχονται για άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως το υπερβολικό βάρος ή το ιδανικό

ύψος. Για τα παιδιά με διαβήτη τύπου 2, τα διαγνωστικά κριτήρια είναι παρόμοια με εκείνα που χρησιμοποιούνται για τους ενήλικες. Για παράδειγμα, απαιτείται ένα επίπεδο γλυκόζης αίματος νηστείας που είναι τουλάχιστον 126 mg/dL ή ένα επίπεδο πλάσματος δύο ωρών άνω των 200 mg/dL. Λαμβάνονται επίσης υπόψη επίπεδα A1C μεγαλύτερα από 6,5% ή τυχαίο επίπεδο πλάσματος τουλάχιστον 200 mg/dL. Μπορούν επίσης να εξεταστούν με δοκιμή ανοχής γλυκόζης από το στόμα (Xu & Verre, 2018).

2.2.4. Ποιότητα ζωής

Η διάγνωση του διαβήτη μπορεί να οδηγήσει σε διάφορα μακροπρόθεσμα και βραχυπρόθεσμα προβλήματα υγείας, τα οποία επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ανθρώπων (Jing, Chen, Dong, Han, Zhao, Wang, Gao, Li, Cui, Liu & Ma, 2018). Η ποιότητα ζωής έχει γίνει ένας ολοένα και πιο σημαντικός παράγοντας στη θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Αυτό συμβαίνει επειδή η έννοια της ιατρικής στοχεύει στην αποκατάσταση της αξιοπρέπειας και της υγείας των ασθενών. Επηρεάζει επίσης την ποσότητα της ζωής. Ένα επίπεδο ευημερίας που περιλαμβάνει τις ψυχολογικές, πνευματικές, κοινωνικές και σωματικές πτυχές μπορεί να αναφέρεται ως Quality of Life (QoL). Η έννοια της QoL είναι συγκρίσιμη με την αξιολόγηση της ζωής ενός ατόμου με βάση τους εξωτερικούς παράγοντες που την επηρεάζουν. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή της ποιότητας ζωής των ατόμων με χρόνιες ασθένειες. Πολλαπλοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής των ατόμων με διαβήτη, ορισμένοι από αυτούς περιλαμβάνουν την παρουσία κατάθλιψης, τη δυσφορία του διαβήτη και τη βελτίωση με τη φαρμακευτική αγωγή (Zurita-Cruz, Manuel-Apolinar, Arellano-Flores, Gutierrez-Gonzalez, Najera-Ahumada & Cisneros-González, 2018). Στα άτομα με προδιαβήτη, οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής που βιώνουν. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η αποδοτικότητά τους δεν λαμβάνονται πάντα υπόψη όταν πρόκειται να ληφθούν αποφάσεις σχετικά με την εφαρμογή αυτών των προγραμμάτων. Οι Leal et al, σε μια μελέτη τους με στόχο τη σύγκριση της ποιότητας ζωής των ατόμων με προδιαβήτη και διαβήτη τύπου 2 με τη χρήση του εργαλείου EQ-5D/3L, έδειξαν ότι η ύπαρξη διαβήτη

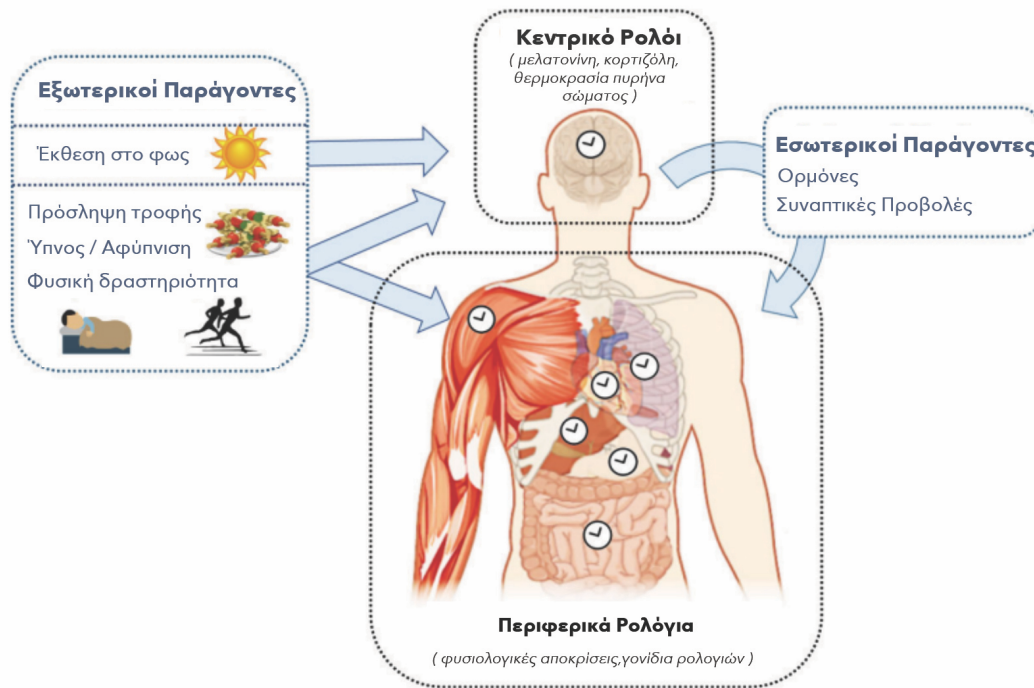
και προδιαβήτη μείωσε σημαντικά την ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων. Συνδέθηκε επίσης με υψηλότερα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα άτομα με αυτές τις παθήσεις είχαν περισσότερες δυσκολίες με διάφορες πτυχές της καθημερινής ζωής, όπως ο πόνος και η δυσφορία (Leal, Becker, Feenstra, Pagano, Jensen, Vistisen, Witte & Jorgensen, 2022). Οι Jing et al στην ανασκόπηση τους που πραγματοποιήθηκε με στόχο να προσδιοριστούν οι διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής (QoL) των ατόμων με διαβήτη τύπου 2, ανέφεραν ότι η σχέση μεταξύ της ποιότητας ζωής και του διαβήτη ήταν ακόμη αμφιλεγόμενη. Κάποιες μελέτες έδειξαν ότι όσο περισσότερο καιρό ένα άτομο έχει διαβήτη, τόσο χειρότερη είναι η ποιότητα ζωής του. Άλλες μελέτες έδειξαν επίσης ότι όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια του διαβήτη, τόσο χειρότερος είναι ο έλεγχος της γλυκαιμίας τους. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στη μείωση της λειτουργίας των β-κυττάρων και στη στάση των ασθενών απέναντι στη θεραπεία τους. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι ο έλεγχος της γλυκαιμίας ήταν ζωτικός παράγοντας για την ποιότητα ζωής. Ωστόσο, στη μελέτη τους, ο συχνός έλεγχος της γλυκόζης θα μπορούσε να αποτελέσει προληπτικό μέτρο. Η σωματική άσκηση ήταν επίσης ευεργετική για την QoL στην κλίμακα SF-36 (Jing et al., 2018). Ο στόχος της θεραπείας του διαβήτη είναι η δημιουργία αρμονίας μεταξύ των διαφόρων στοιχείων της ζωής του ασθενούς. Αυτό περιλαμβάνει την ψυχική του υγεία, την οικογένειά του και τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα του. Αν και έχουν γίνει αρκετές μελέτες σχετικά με την ποιότητα ζωής (QoL) σε ασθενείς με ΣΔΤ2, λίγες μελέτες έχουν διεξαχθεί σχετικά με τους παράγοντες που την επηρεάζουν στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η πρόκληση αυτή αναδεικνύει την ανάγκη για περισσότερες μελέτες σχετικά με τις επιπτώσεις των κοινωνικοπολιτισμικών συνθηκών στην ποιότητα ζωής των ατόμων με ΣΔΤ2 (Zurita-Cruz et al., 2018).

2.3. Κιρκάδιος ρυθμός

2.3.1. Γενικά στοιχεία - Ορισμός

Οι καθημερινές διακυμάνσεις της βιολογικής δραστηριότητας και της συμπεριφοράς που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι γνωστές ως κιρκάδιοι ρυθμοί. Πρόκειται για τα βιολογικά ρολόγια που ελέγχουν διάφορες πτυχές της ανθρώπινης φυσιολογίας. Είναι το αποτέλεσμα της λειτουργίας των οργανισμών να ευθυγραμμίζονται με έναν 24ωρο κύκλο φωτός και σκότους (Haspel, Anafí, Brown, Cermakian, Depner, Desplats, Gelman, Haack, Jelic, Kim, Laposky, Lee, Mongodin, Prather, Prendergast, Reardon, Shaw, Sengupta, Szentirmai, ... Solt, 2020). Αυτά τα βιολογικά ρολόγια έχουν σχεδιαστεί για να καθοδηγούν την προσαρμογή και την ανταπόκριση στις αλλαγές του περιβάλλοντος. Οι διάφορες φυσιολογικές διεργασίες που συμβαίνουν σε όλο το σώμα, όπως οι κύκλοι ύπνου-αφύπνισης, η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος και η καρδιαγγειακή λειτουργία, είναι συχνά ρυθμικές. Ορισμένες από αυτές περιλαμβάνουν την ανάπτυξη της αυξητικής ορμόνης και την παραγωγή κορτιζόλης. Τα κιρκάδια ρολόγια λειτουργούν ακόμη και σε περιβάλλοντα με περίπου 24ωρη περίοδο. Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε ότι οι περιβαλλοντικές ενδείξεις φωτός, οι κύκλοι ύπνου και οι κύκλοι αφύπνισης δεν προκαλούν τον κύκλο των βιολογικών ρολογιών. Αντίθετα, χρησιμεύουν ως χρονοδότες (zeitgebers) ή συγχρονιστές (entrainments) της περιόδου και των φάσεων του ενδογενούς ρολογιού. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι διαταραγμένοι κιρκάδιοι ρυθμοί μπορούν να οδηγήσουν σε διάφορες ασθένειες, όπως ο καρκίνος και το μεταβολικό σύνδρομο (Ayyar & Sukumaran., 2021).

2.3.2. Η αρχιτεκτονική των κιρκάδιων ρολογιών



Σχήμα 2.3.1. Η αρχιτεκτονική του κιρκαδιανού συστήματος (Poggiogalle E. et al, 2018).

Το κιρκάδιο σύστημα, όπως φαίνεται και στο σχήμα 2.3.1, αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο είναι ένα κεντρικό ρολόι που βρίσκεται στον υποθάλαμο και το δεύτερο είναι ένα σύνολο ρολογιών που βρίσκονται σε διάφορους άλλους περιφερικούς ιστούς του σώματος, όπως το ήπαρ, το γαστρεντερικό σύστημα και οι σκελετικοί μύες. Το κεντρικό ρολόι πιστεύεται ότι ρυθμίζει τον μεταβολισμό με την παροχή διαφόρων παραγόντων, όπως η μελατονίνη και η κορτιζόλη, στους περιφερικούς ιστούς (Poggiogalle, Jamshed, & Peterson, 2018). Αυτά τα σήματα ενσωματώνονται στη συνέχεια με άλλους συμπεριφορικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η σωματική δραστηριότητα και ο ύπνος, για τη διατήρηση ενός σταθερού ρυθμού. Οι εσωτερικοί και εξωτερικοί παράγοντες που επηρεάζουν το χρονοδιάγραμμα κάθε κιρκάδιου ρυθμού αναφέρονται ως συγχρονιστές. Η κύρια μέθοδος με την οποία

μπορεί να συγχρονιστεί το κεντρικό ρολόι είναι το φως. Από την άλλη πλευρά, οι ρυθμοί στους περιφερικούς ιστούς ενεργοποιούνται από το συνδυασμό παραγόντων, όπως το φως, η διατροφή και ο ύπνος. Η κακή ευθυγράμμιση των περιφερικών και κεντρικών ρολογιών μπορεί να προκληθεί από τα ποικίλα ερεθίσματα που επηρεάζουν τους αντίστοιχους χρονοδότες και να οδηγήσει σε διαταραχή του μεταβολισμού δεδομένου ότι τα δύο συστήματα ρολογιού συνεργάζονται για να συγχρονίσουν αλληλεξαρτώμενες μεταβολικές οδούς (Poggiogalle, Jamshed, & Peterson, 2018).

2.3.3. Μεταβολισμός της γλυκόζης

Ο κirkάδιος μεταβολισμός της γλυκόζης είναι η διαδικασία με την οποία το σώμα ρυθμίζει και διατηρεί τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει τη σημασία των κirkάδιων ρυθμών στο μεταβολισμό της γλυκόζης, οι οποίοι ελέγχονται από ένα πολύπλοκο δίκτυο μοριακών ρολογιών σε διάφορα όργανα και ιστούς. Η ρύθμιση αυτή βοηθά το σώμα να ανταποκρίνεται στις αλλαγές στη διαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών και στις ενεργειακές απαιτήσεις, καθώς και να διατηρεί τη σωστή ευαισθησία στην ινσουλίνη. Οι διαταραχές των κirkάδιων ρυθμών, όπως αυτές που προκαλούνται από την εργασία σε βάρδιες ή τα ακανόνιστα πρότυπα ύπνου, μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολικές διαταραχές όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης τύπου 2 (Lin, Scott-Solomon & Kuruvilla, 2021). Ο ημερήσιος μεταβολισμός της γλυκόζης αναφέρεται στην ικανότητα του οργανισμού να ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας, με διακυμάνσεις που συμβαίνουν ως απάντηση στα γεύματα, την άσκηση και άλλους παράγοντες. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι η κατανάλωση ενός γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά το πρωί είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες μεταγευματικές αποκρίσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε σύγκριση με την κατανάλωση του ίδιου γεύματος το βράδυ, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο χρονισμός των γευμάτων μπορεί να παίζει ρόλο στη ρύθμιση της ημερήσιας γλυκόζης. Επιπλέον, οι πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία επέτρεψαν τη συνεχή παρακολούθηση της γλυκόζης, παρέχοντας πληροφορίες για τη δυναμική φύση του μεταβολισμού της γλυκόζης κατά

τη διάρκεια της ημέρας (Jamshed, Beyl, Della Manna, Yang, Ravussin & Peterson, 2019).

2.3.4. Απορρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης και δυσλειτουργία των β-κυττάρων

Η έκκριση ινσουλίνης διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ομοίωση της γλυκόζης, η οποία αναφέρεται στη διατήρηση σταθερών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα εντός ενός στενού εύρους. Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Δρα σε διάφορους ιστούς-στόχους, όπως το ήπαρ, οι μύες και ο λιπώδης ιστός, για να προάγει την πρόσληψη, τη χρησιμοποίηση και την αποθήκευση της γλυκόζης. Η έκκριση της ινσουλίνης ρυθμίζεται στενά από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των θρεπτικών ουσιών, των ορμονών και των νευρικών σημάτων. Η απορρύθμιση της έκκρισης ή της δράσης της ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες μεταβολικές διαταραχές, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (Seshadri & Doucette, 2021).

Ένας βασικός παράγοντας για την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2 είναι η δυσλειτουργία των β-κυττάρων. Περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες που συμβάλλουν στον ΣΔΤ2 μπορούν να προκαλέσουν δυσλειτουργία των β-κυττάρων με διάφορους τρόπους, όπως μειωμένους μηχανισμούς σύζευξης της ευαισθητοποίησης της γλυκόζης και της έκκρισης, ανεπαρκή προσαρμογή στο στρες και μη φυσιολογική απώλεια β-κυττάρων λόγω αυξημένου κυτταρικού θανάτου ή/και αποδιαφοροποίησης των β-κυττάρων (Seshadri & Doucette, 2021). Ο Cohrs και οι συνεργάτες του, σε πρόσφατη έρευνα τους χρησιμοποίησαν μια νέα μέθοδο για την ταυτόχρονη μέτρηση του όγκου και της λειτουργίας των β-κυττάρων εντός του παγκρεατικού ιστού. Χρησιμοποιήθηκαν φέτες ανθρώπινου παγκρεατικού ιστού, καθώς και μια ειδική συλλογή φρέσκων δειγμάτων παγκρεατικού ιστού από άτομα με διαφορετικούς μεταβολικούς φαινότυπους. Με τον τρόπο αυτό, προσέφεραν συγκεκριμένες αποδείξεις ότι η επίμονη δυσλειτουργία των β-κυττάρων αποτελεί βασικό μηχανισμό

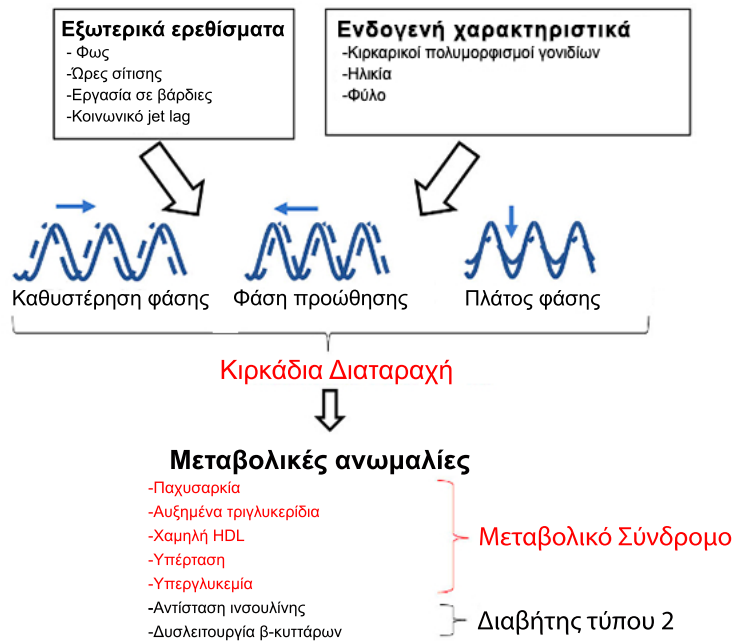
στην παθογένεια του διαβήτη τύπου 2 και επιμένει καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου. Αναφέρουν ότι στα πρώιμα στάδια της παθογένειας του διαβήτη τύπου 2, όταν τα άτομα έχουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη αλλά δεν είναι ακόμη διαβητικά, τα β-κύτταρα εμφανίζουν ήδη σημαντική λειτουργική υποβάθμιση και εξάντληση. Τα ευρήματά τους έδειξαν ακόμη ότι η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης πρώτης φάσης από τον παγκρεατικό ιστό προκλήθηκε επίσης από δυσλειτουργικά β-κύτταρα με αμετάβλητο όγκο. Σημειώνουν ότι η δυσλειτουργία των β-κυττάρων προηγείται της εμφάνισης του διαβήτη και δεν είναι πάντα αποτέλεσμα προηγούμενης απώλειας της μάζας των β-κυττάρων. Είναι ενδιαφέρον ότι η μάζα των β-κυττάρων αναφέρθηκε ότι μειώθηκε σε μη διαβητικά άτομα με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας (>110 mg/dL). Ειδικότερα, δεν είναι σαφές από τα διαθέσιμα στοιχεία πόσο συμβάλλει καθένας από αυτούς τους δύο ξεχωριστούς παράγοντες στην παθοφυσιολογία του διαβήτη τύπου 2 και αν η απώλεια της μάζας ή/και της λειτουργίας των β-κυττάρων είναι αποτέλεσμα της μη ελεγχόμενης υπεργλυκαιμίας ή αιτία της. Οι πληροφορίες σχετικά με τη μάζα των β-κυττάρων σε προ-διαβητικά άτομα ή άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη είναι ελάχιστες και αντιφατικές. (Cohrs, Panzer, Drotar, Enos, Kipke, Chen, Bozsak, Schöniger, Ehehalt, Distler, Brennand, Bornstein, Weitz, Solimena & Speier, 2020).

Η διαταραχή της κερκαδιανής λειτουργίας έχει καταστεί ένας σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για διαβήτη τύπου 2 τα τελευταία χρόνια. Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η γενετική διαταραχή του συστήματος κερκάδιου χρονισμού σε τρωκτικά μειώνει την έκκριση ινσουλίνης και προκαλεί την εμφάνιση διαβήτη, σύμφωνα με τις μελέτες των Seshadri & Doucette, παρέχοντας κρίσιμη απόδειξη ότι το σύστημα κερκάδιου χρονισμού συνδέεται στενά με τη ρύθμιση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος και είναι ζωτικής σημασίας για αυτήν. Τα ευρήματα υποδηλώνουν επίσης ότι η αύξηση των κερκάδιων ρυθμών των β-κυττάρων μπορεί να ενισχύσει τη λειτουργία των β-κυττάρων σε μεταβολικά δυσχερείς καταστάσεις και ότι η διερεύνηση θεραπευτικών προσεγγίσεων για την ενίσχυση των κερκάδιων ρυθμών στον άνθρωπο, είτε φαρμακολογικά είτε περιβαλλοντικά, έχει αξία

ως δυνητική θεραπευτική επιλογή για τη θεραπεία του διαβήτη ή για παρέμβαση σε άτομα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου (Seshadri & Doucette, 2021).

2.4. Διαταραχή κιρκάδιας ομοιόστασης

2.4.1. Αποσυγχρονισμός κιρκάδιων ρολογιών



Σχήμα 2.4.1. Διαταραχή του κιρκαδικού ρυθμού: αιτίες και αποτελέσματα (Chan, Wong & Pearson, 2022).

Οι άνθρωποι είναι επιρρεπείς σε κιρκάδιες διαταραχές λόγω εσωτερικών και εξωτερικών παραγόντων. Οι περιφερειακοί ταλαντωτές, οι οποίοι ελέγχουν μεταβολικές διεργασίες όπως ο μεταβολισμός της γλυκόζης, η ομοιόσταση του σωματικού βάρους και η λειτουργία των β-κυττάρων, μπορεί να γίνουν δυσλειτουργικοί ως αποτέλεσμα αυτού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης μεταβολικών ανωμαλιών, που μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολικό σύνδρομο και ΣΔΤ2, αυξάνεται σε άτομα που παρουσιάζουν κιρκάδια διαταραχή. Για να κατανοηθεί καλύτερα πώς το

κιρκάδιο μοριακό ρολόι ελέγχει την ομοιόσταση της γλυκόζης, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ενεργειακή δαπάνη, έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ποντίκια καθώς και σε ανθρώπους, οι οποίες αποδεικνύουν ότι τα γονίδια του κιρκάδιου ρολογιού ρυθμίζουν την ευαισθησία σε μεταβολικές ασθένειες (Seshadri & Doucette, 2021).

Η διαγραφή ή μετάλλαξη οποιουδήποτε πυρήνα κιρκάδιου γονιδίου μπορεί να οδηγήσει σε αλλοιωμένη ομοιόσταση γλυκόζης ή αύξηση βάρους, σύμφωνα με μελέτες που χρησιμοποιούν ποντίκια με έλλειψη γονιδίων. Λόγω της μειωμένης ηπατικής γλυκονεογένεσης, η ανεπάρκεια BMAL1 αμβλύνει την ανταπόκριση στην υπογλυκαιμία, ενώ η ειδική για το ήπαρ ανεπάρκεια BMAL1 είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη. Η ανάπτυξη της υπεργλυκαιμίας και της υποϊνσουλιναιμίας, οι οποίες είναι και οι δύο ενδεικτικές της εμφάνισης του διαβήτη, παρατηρείται σε μοντέλα knock out γονιδίων BMAL1 ειδικά για το πάγκρεας (Chan, Wong & Pearson, 2022). Οι διαταραχές στην κιρκάδια ρυθμικότητα της έκκρισης ινσουλίνης και γλυκαγόνης συνδέονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπέρταση, την εξασθενημένη ανοχή στη γλυκόζη και τη δυσλιπιδαιμία στις διαγραφές γονιδίων CRY1 και CRY2 ποντικών. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η μετάλλαξη ρολογιού σε αυτά τα ποντίκια αναστέλλει επίσης την ανάπτυξη β-κυττάρων και νησίδων, υπογραμμίζοντας τη σημασία των κιρκάδιων ρυθμών στην ανάπτυξη τόσο των νησίδων όσο και των β-κυττάρων (Chan et al., 2022).

Οι πολυμορφισμοί μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNPs) στους ανθρώπους έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο μεταβολικής δυσβολίας, παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου 2. Το clock SNPs μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παχυσαρκίας, μεταβολικού συνδρόμου και διαβήτη τύπου 2 επηρεάζοντας τον τρόπο με τον οποίο μεταβολίζονται τα λιπαρά οξέα και πόσο μονοκορεσμένο λιπαρό οξύ υπάρχει στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι δύο SNPs στο γονίδιο του υποδοχέα μελατονίνης 1B (Mtnr1b), ένας από τους υποδοχείς μελατονίνης, έχουν συνδεθεί με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, μειωμένη λειτουργία β-κυττάρων (όπως προσδιορίζεται από το HOMA) και υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΤ2. Αυτό το SNP φαίνεται να επηρεάζει τη δυναμική έκκρισης μελατονίνης, η οποία μπορεί να τροποποιήσει την

ευαισθησία στο ΣΔΤ2. Είναι πιθανό ότι τα SNPs μοριακού κικκάδιου ρολογιού και τα κατάντη γονίδια τους παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ευαισθησίας στο μεταβολικό σύνδρομο, την παχυσαρκία και τον διαβήτη τύπου 2. Σε σύγκριση με τους δότες νησίδων χωρίς ΣΔΤ2, η έκφραση *Cry2*, *Per2* και *Per3* στις νησίδες ήταν χαμηλότερη σε άτομα με ΣΔΤ2 (Chan et al., 2022).

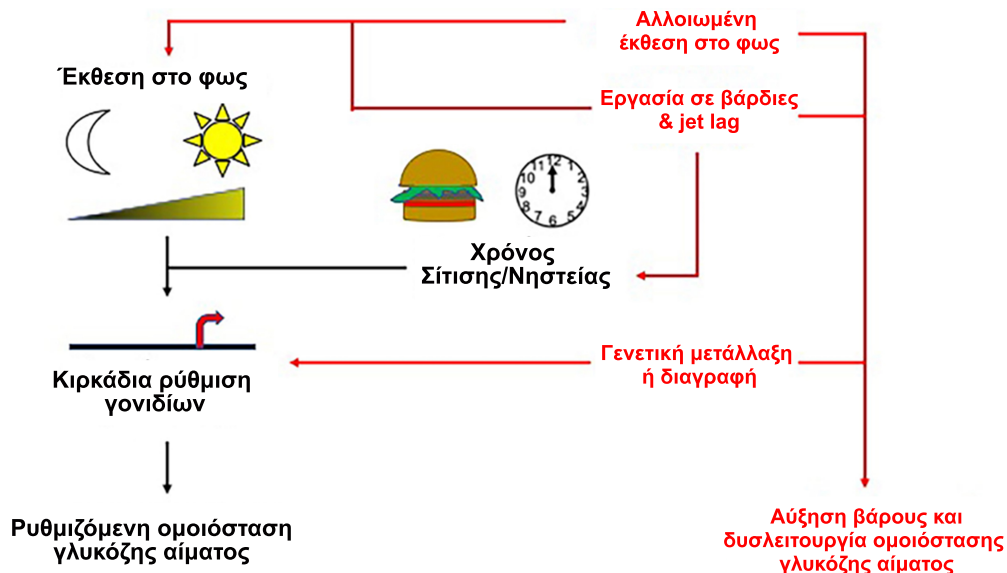
2.4.2. Αποδιοργάνωση ύπνου και μεταβολικό σύνδρομο

Οι κικκάδιοι ρυθμοί έχουν σημαντικό αντίκτυπο στις καθημερινές φυσιολογικές δραστηριότητες όπως ο έλεγχος του ύπνου, οι διατροφικές συνήθειες, η απελευθέρωση ορμονών, η ορμονική ομοιόσταση, η αρτηριακή πίεση και η διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος. Συγκεκριμένα ο ύπνος παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης, καθώς τα μέρη του κεντρικού ρολογιού, *Bmal1*, *Clock*, *Npas2*, *Per1*, *Per2*, *Cry1* και *Cry2* έχουν συνδεθεί με την κατευθυντήρια γραμμή για την έναρξη του ύπνου και την μετάβαση στην αφύπνιση (Chowdhury, Wang, Lu & Zhu, 2019).

Για τους ενήλικες, η συνιστώμενη διάρκεια ύπνου ανά ημέρα είναι 7-8 ώρες. Ο ύπνος λιγότερο από επτά ώρες τη νύχτα μπορεί να είναι επιβλαβής για την υγεία, την απόδοση και τη γενική ευημερία. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί μερικές συσχετίσεις μεταξύ μεταβολικής διαταραχής και διάρκειας ύπνου (Smiley, King & Bidulescu, 2019). Σύμφωνα με μια μελέτη μετα-ανάλυσης, όσοι κοιμόντουσαν λιγότερο από 6-7 ώρες την ημέρα είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν μεταβολικό σύνδρομο από εκείνους που κοιμόντουσαν μεταξύ 7-8 ωρών και εκείνοι που κοιμόντουσαν περισσότερο από 8-9 ώρες την ημέρα είχαν επίσης υψηλότερο κίνδυνο. Σε σύγκριση με άτομα που κοιμόντουσαν μεταξύ 7-8 ωρών την ημέρα, βρήκαν συνδέσεις σε σχήμα U μεταξύ εκείνων που κοιμόντουσαν λιγότερο από 6-7 ώρες την ημέρα ή περισσότερο από 8-9 ώρες την ημέρα και την πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου (Syauqy, Hsu, Rau H, Kurniawan & Chao, 2019). Η ενεργειακή πρόσληψη και δαπάνη, καθώς και η νευρική δραστηριότητα και η αναστολή, ξεφεύγουν από την ισορροπία στα μεταβολικά σύνδρομα. Οι εργαζόμενοι σε βάρδιες συχνά βιώνουν απώλεια ύπνου,

η οποία συνήθως μειώνει την έκκριση αυξητικής ορμόνης και μελατονίνης, μειώνει την παραγωγή ινσουλίνης και αυξάνει τα επίπεδα κορτιζόλης (Chowdhury et al., 2019). Επιπλέον, οι διαταραχές του ύπνου, συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού ή του κατακερματισμού του ύπνου, οι οποίες είχαν σημαντικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου, μπορεί να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Ως αποτέλεσμα, η χρόνια στέρηση ύπνου μπορεί να ελέγχει τις επιδράσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης και να επιταχύνει την εξέλιξη του μεταβολικού συνδρόμου (Syauqy et al., 2019).

Οι άνδρες με χρόνια ανεπάρκεια ύπνου είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοποίησης (AGEs), τα οποία συνδέονται επίσης με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ανεπάρκεια ύπνου αυξάνει τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και τη συμπαθητική δραστηριότητα, οι οποίες αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Με μία μόνο νύχτα ανεπαρκούς ύπνου, οι ιστοί του εγκεφάλου αρχίζουν να συσσωρεύουν εξωκυτταρικές πλάκες αμυλοειδούς πρωτεΐνης και ενδοκυτταρικές νευροϊνδιακές δεσμίδες tau. Αυτές οι δεσμίδες και οι πλάκες είναι νευροτοξίνες που σκοτώνουν τους νευρώνες ενισχύοντας η μία την άλλη τις βλαβερές επιδράσεις τους στην αρχιτεκτονική και τις δραστηριότητες των εγκεφαλικών κυττάρων (Smiley, King & Bidulescu, 2019). Το αποτέλεσμα είναι μια γενική μείωση της νοημοσύνης και της λήψης αποφάσεων, η οποία αντανακλάται στην υψηλότερη κατανάλωση λιπαρών τροφίμων και ανθυγιεινών σνακ από τους όσους κοιμούνται αργά. Οι αυξημένες ποσότητες πρωτεϊνών και αμυλοειδών μπορεί να προκαλέσουν ημερήσια υπνηλία, μείωση της ποιότητας του ύπνου και κατακερματισμένο ύπνο. Η απόδοση θα υποφέρει και η δυσκολία συγκέντρωσης θα αυξηθεί (Smiley, King & Bidulescu, 2019).



Σχήμα 2.4.2. Διαταραχή του κύκλου φωτός/σκότους στην κιρκάδια ρύθμιση της γλυκόζης (Chan et al., 2022)

2.4.3 Το σύνδρομο του Jet lag

Ο σχηματισμός, η συντήρηση και η εδραίωση των συστημάτων του κιρκάδιου ρυθμού, τα οποία περιλαμβάνουν τον κύκλο ύπνου και αφύπνισης, εξαρτώνται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ενδογενών κιρκάδιων ρυθμών και των μηχανισμών που ελέγχουν την ομοίωση του περιβάλλοντος. Οι εσωτερικοί κιρκάδιοι κύκλοι ελέγχουν την ποσότητα του ύπνου σε ένα άτομο, ενώ η ομοίωση συνήθως ελέγχει την ποιότητα αυτού (Sun & Chen, 2022). Όταν τα δύο συστήματα είναι σε αρμονία, το άτομο μπορεί να μείνει ξύπνιο για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της ημέρας (περίπου 16 ώρες) και να διατηρήσει ένα σημαντικό ποσό σταθερού ύπνου τη νύχτα (περίπου 8 ώρες). Η αϋπνία και/ή ο υπερβολικός ύπνος μπορεί να προέρχεται από αλλαγές σε ένα από αυτά τα συστήματα ή από τον τρόπο με τον οποίο συνδυάζονται. Οι διαταραχές ύπνου-αφύπνισης του κιρκάδιου ρυθμού (CRSWDs) ή

οι διαταραχές ύπνου που προκύπτουν ως αποτέλεσμα διαταραχών του ίδιου του κικκάδιου ρυθμού του ατόμου ή εκείνων που προκύπτουν από ασυμφωνία μεταξύ του εν λόγω ρυθμού και του εξωτερικού κικκάδιου ρυθμού, αναφέρονται ως τέτοιες στη Διεθνή Ταξινόμηση των Διαταραχών Ύπνου Τρίτη Έκδοση (ICSD-3), η οποία δημοσιεύθηκε από την Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής του Ύπνου το 2014 (Sun & Chen, 2022).

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής και οι πρακτικές απασχόλησης περιλαμβάνουν συχνά ρουτίνες που παρεμβαίνουν στους ενδογενείς κικκάδιους ρυθμούς και, κατά συνέπεια, στα φυσιολογικά πρότυπα απελευθέρωσης ορμονών του στρες. Το λεγόμενο "σύνδρομο jet-lag", το οποίο συνδέεται με πτήσεις μεγάλων αποστάσεων που καλύπτουν πολλές χρονικές ζώνες, είναι μια γνωστή κατάσταση που σχετίζεται με τον αποσυγχρονισμό του κικκάδιου ρυθμού. Η εμμονή της λειτουργίας του "ρολογιού του σώματος" στον κύκλο ημέρας-νύχτας στον τόπο αναχώρησης είναι η ρίζα του jet lag. Το σύνδρομο αυτό είναι η βασική αιτία της κόπωσης, του κακού ύπνου, της ευερεθιστότητας, της έντασης, της μειωμένης αθλητικής απόδοσης και της κατάθλιψης (Paragliola, Corsello, Troiani, Locantore, Papi, Donnini, Pontecorvi, Corsello & Carrozza, 2021). Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η κατεύθυνση του ταξιδιού έχει αντίκτυπο στην πιθανότητα και τη σοβαρότητα του jet lag, με τα συμπτώματα και τις διαταραχές του ύπνου να είναι χειρότερα μετά από ταξίδια από Δύση προς Ανατολή παρά μετά από ταξίδια από Ανατολή προς Δύση. Στην πραγματικότητα, η διάρκεια της ημέρας μικραίνει στην πρώτη περίπτωση και το κικκάδιο σύστημα πρέπει να μικρύνει για να αποκαταστήσει έναν κανονικό ρυθμό αυτό είναι πιο δύσκολο να γίνει από το να προσαρμοστεί ένας "μεγαλύτερος" ρυθμός, όπως συμβαίνει σε ταξίδια προς τη Δύση. Η μελέτη των Paragliola et al. απέδειξε ότι το ταξίδι διασχίζοντας περισσότερες από πέντε ζώνες ώρας προκαλεί διαταραχή στον κικκαδικό κύκλο της κορτιζόλης. Εξέτασαν ειδικά τους ταξιδιώτες προς την Ανατολή και επιβεβαίωσαν ότι ο κικκάδιος ρυθμός της κορτιζόλης "έμεινε πίσω" και συγχρονίστηκε με τη δυτική ώρα μετά την επιστροφή στην Ανατολή, σύμφωνα με άλλα ευρήματα που είχαν δημοσιευτεί προηγουμένως στη βιβλιογραφία (Paragliola et al., 2021).

Ρυθμίζοντας το μήκος των κύκλων φωτός ή σκότους, το χρόνιο jet lag μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου, καρδιομυοπάθειας και διαβήτη τύπου 2 και μπορεί να αναπαραχθεί σε δοκιμές σε ζώα. Οι έρευνες που πήραν αυτή την τεχνική ανακάλυψαν ότι υπάρχει σημαντικός αποσυγχρονισμός μεταξύ διαφόρων ιστών του σώματος και ότι οι διάφοροι ιστοί αντιδρούν στους νέους κύκλους φωτός/σκοταδιού με διαφορετικούς ρυθμούς. Η ευαισθησία στον διαβήτη έχει επίσης συνδεθεί με το κοινωνικό τζετ λαγκ, το οποίο ορίζεται ως η χρονική διαφορά μεταξύ του μοτίβου ύπνου ενός ατόμου τις εργάσιμες και τις μη εργάσιμες ημέρες. Σε σύγκριση με τα άτομα με λιγότερο από μία ώρα κοινωνικό τζετ λαγκ, τα άτομα με περισσότερο από μία ώρα κοινωνικό τζετ λαγκ έχουν 75% υψηλότερο κίνδυνο απόκτησης διαβήτη ή προδιαβήτη. Ο χρόνος πρόσληψης τροφής, η περιεκτικότητα σε θρεπτικά συστατικά και η έκθεση στο φως έχουν βρεθεί ότι αποτελούν σημαντικά στοιχεία για τη ρύθμιση του μεταβολικού ρολογιού τόσο σε έρευνες σε αρουραίους όσο και σε ανθρώπους. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι νέες προσεγγίσεις για τη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου και του διαβήτη τύπου 2, όπως η θεραπεία με βάση το χρόνο (χρονοθεραπεία) και προσεγγίσεις που εστιάζουν στο κερκάρδιο σύστημα, συμπεριλαμβανομένων συνθετικών αναλόγων κερκάρδιων πρωτεϊνών, μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες στο μέλλον (Chan et al., 2022).

III. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ, ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ, ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η παρούσα εργασία είχε ως στόχο να αναλύσει την επίδραση της κirkάδιας απορρύθμισης στον μεταβολισμό της γλυκόζης στον διαβήτη τύπου 2. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποκάλυψε ότι ο κirkάδιος ρυθμός διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Οι διαταραχές του κirkάδιου ρυθμού μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολική δυσλειτουργία, η οποία με τη σειρά της μπορεί να πυροδοτήσει την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας υπογράμμισε ότι ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια, η οποία επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών του ύπνου, της άσκησης, της διατροφής και των συνηθειών του τρόπου ζωής.

Η συγκεκριμένη ανασκόπηση διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της κirkάδιας απορρύθμισης και του μεταβολισμού της γλυκόζης μέσω της ανάλυσης επιστημονικών άρθρων από περιοδικά. Διαπιστώθηκε ότι η κirkάδια διαταραχή επηρεάζει τη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, οδηγώντας σε αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία, δυσλειτουργία των β-κυττάρων και τελικά στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση αποκάλυψε επίσης ότι οι διαταραχές του ύπνου, όπως η αποφρακτική άπνοια ύπνου και η αϋπνία, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του διαβήτη τύπου 2, επηρεάζοντας τον κirkάδιο ρυθμό.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι η διαχείριση της δυσλειτουργίας του κirkάδιου ρυθμού μπορεί να αποτελέσει μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την πρόληψη και τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Η χρονοθεραπεία, η οποία περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκων σε συγκεκριμένες ώρες της ημέρας ώστε να συμπίπτει με τον φυσικό κirkάδιο ρυθμό του οργανισμού, μπορεί να αποτελέσει έναν αποτελεσματικό τρόπο για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και τη μείωση των επιπλοκών σε διαβητικούς ασθενείς. Επιπλέον, οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, όπως η τακτική άσκηση, η υγιεινή διατροφή και η διατήρηση ενός

τακτικού προγράμματος ύπνου, μπορεί να συμβάλουν στη ρύθμιση του κερκάδιου ρυθμού και στη βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης σε άτομα με διαβήτη τύπου 2.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη προστίθεται στον αυξανόμενο όγκο ερευνών που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ του κερκάδιου ρυθμού και του μεταβολισμού της γλυκόζης στον διαβήτη τύπου 2. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανέδειξε τον κρίσιμο ρόλο της ρύθμισης του κερκάδιου ρυθμού στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι στρατηγικές που αποσκοπούν στη βελτίωση της δυσλειτουργίας του κερκάδιου ρυθμού μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην πρόληψη και τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την πλήρη κατανόηση της πολύπλοκης σχέσης μεταξύ του κερκάδιου ρυθμού και του μεταβολισμού της γλυκόζης στον διαβήτη τύπου 2. Υπάρχει επίσης ανάγκη για καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων με βάση τον κερκάδιο ρυθμό στη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω η συσχέτιση μεταξύ των κερκαδιανών διαταραχών και του διαβήτη τύπου 1. Απαιτείται επίσης περαιτέρω μελέτη για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρονοθεραπείας και των παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής για τη ρύθμιση του κερκαδιανού ρυθμού σε διαβητικούς ασθενείς και τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων τους.

IV. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ayyar, V. S., & Sukumaran, S. (2021, April 1). Circadian rhythms: influence on physiology, pharmacology, and therapeutic interventions. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 48(3), 321–338. <https://doi.org/10.1007/s10928-021-09751-2>
2. Chan, K., Wong, F. S., & Pearson, J. A. (2022, August 10). Circadian rhythms and pancreas physiology: A review. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.920261>
3. Chowdhury, D., Wang, C., Lu, A. P., & Zhu, H. L. (2019, August 13). Understanding Quantitative Circadian Regulations Are Crucial Towards Advancing Chronotherapy. *Cells*, 8(8), 883. <https://doi.org/10.3390/cells8080883>
4. Cohrs, C. M., Panzer, J. K., Drotar, D. M., Enos, S. J., Kipke, N., Chen, C., Bozsak, R., Schöniger, E., Eehalt, F., Distler, M., Brennand, A., Bornstein, S. R., Weitz, J., Solimena, M., & Speier, S. (2020, April). Dysfunction of Persisting β Cells Is a Key Feature of Early Type 2 Diabetes Pathogenesis. *Cell Reports*, 31(1), 107469. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.033>
5. DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018, June). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449–2462. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31320-5)
6. Florence, J. A., & Yeager, B. F. (1999). Treatment of type 2 diabetes mellitus. *American family physician*, 59(10), 2835–2850.
7. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020, August 30). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
8. Haspel, J. A., Anafi, R., Brown, M. K., Cermakian, N., Depner, C., Desplats, P., Gelman, A. E., Haack, M., Jelic, S., Kim, B. S., Laposky, A. D., Lee, Y. C., Mongodin, E., Prather, A. A., Prendergast, B., Reardon, C., Shaw, A. C., Sengupta, S., Szentirmai, V., . . . Solt, L. A. (2020, January 16). Perfect timing: circadian rhythms, sleep, and immunity — an NIH workshop summary. *JCI Insight*, 5(1). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131487>

9. *IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition*. (n.d.). IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition. <https://diabetesatlas.org/>
10. Jamshed, H., Beyl, R., Della Manna, D., Yang, E., Ravussin, E., & Peterson, C. (2019, May 30). Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients*, *11*(6), 1234. <https://doi.org/10.3390/nu11061234>
11. Jing, X., Chen, J., Dong, Y., Han, D., Zhao, H., Wang, X., Gao, F., Li, C., Cui, Z., Liu, Y., & Ma, J. (2018, September 19). Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*, *16*(1). <https://doi.org/10.1186/s12955-018-1021-9>
12. Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2019). Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*, *10*(1), 107. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
13. Khan, R., Chua, Z., Tan, J., Yang, Y., Liao, Z., & Zhao, Y. (2019, August 29). From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina*, *55*(9), 546. <https://doi.org/10.3390/medicina55090546>
14. Leal, J., Becker, F., Feenstra, T., Pagano, E., Jensen, T. M., Vistisen, D., Witte, D. R., & Jorgensen, M. E. (2022, March 12). Health-related quality of life for normal glycaemia, prediabetes and type 2 diabetes mellitus: Cross-sectional analysis of the ADDITION-PRO study. *Diabetic Medicine*, *39*(6). <https://doi.org/10.1111/dme.14825>
15. Lin, E. E., Scott-Solomon, E., & Kuruvilla, R. (2021, March). Peripheral Innervation in the Regulation of Glucose Homeostasis. *Trends in Neurosciences*, *44*(3), 189–202. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.10.015>
16. Makrilakis, K., Kalpourtzi, N., Ioannidis, I., Iraklianiou, S., Raptis, A., Sotiropoulos, A., Gavana, M., Vantarakis, A., Kantzanou, M., Hadjichristodoulou, C., Chlouverakis, G., Trypsianis, G., Voulgari, P. V., Alamanos, Y., Touloumi, G., & Liatis, S. (2021, February). Prevalence of diabetes and pre-diabetes in Greece. Results of the First National Survey of Morbidity and Risk Factors (EMENO) study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *172*, 108646. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108646>
17. Paragliola, R. M., Corsello, A., Troiani, E., Locantore, P., Papi, G., Donnini, G., Pontecorvi, A., Corsello, S. M., & Carrozza, C. (2021, February 4). Cortisol

circadian rhythm and jet-lag syndrome: evaluation of salivary cortisol rhythm in a group of eastward travelers. *Endocrine*, 73(2), 424–430. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02621-4>

18. Poggiogalle, E., Jamshed, H., & Peterson, C. M. (2018, July). Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*, 84, 11–27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
19. Primavera, M., Giannini, C., & Chiarelli, F. (2020, June 2). Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00248>
20. Rachdaoui, N. (2020, March 5). Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1770. <https://doi.org/10.3390/ijms21051770>
21. Sapra, A., & Bhandari, P. (2022). Diabetes Mellitus. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
22. Schipper, S. B. J., Van Veen, M. M., Elders, P. J. M., van Straten, A., Van Der Werf, Y. D., Knutson, K. L., & Rutters, F. (2021, August 16). Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. *Diabetologia*, 64(11), 2367–2377. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05541-0>
23. Serin, Y., & Acar Tek, N. (2019). Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(4), 322–330. <https://doi.org/10.1159/000500071>
24. Seshadri, N., & Doucette, C. A. (2021, April 29). Circadian Regulation of the Pancreatic Beta Cell. *Endocrinology*, 162(9). <https://doi.org/10.1210/endocr/bqab089>
25. Smiley, A., King, D., & Bidulescu, A. (2019, October 26). The Association between Sleep Duration and Metabolic Syndrome: The NHANES 2013/2014. *Nutrients*, 11(11), 2582. <https://doi.org/10.3390/nu11112582>
26. Sun, S. Y., & Chen, G. H. (2022, June). Treatment of Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders. *Current Neuropharmacology*, 20(6), 1022–1034. <https://doi.org/10.2174/1570159x19666210907122933>

27. Syauqy, A., Hsu, C. Y., Rau, H. H., Kurniawan, A. L., & Chao, J. C. J. (2019, August 9). Association of Sleep Duration and Insomnia Symptoms with Components of Metabolic Syndrome and Inflammation in Middle-Aged and Older Adults with Metabolic Syndrome in Taiwan. *Nutrients*, *11*(8), 1848. <https://doi.org/10.3390/nu11081848>
28. Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *International Journal of Medical Sciences*, *11*(11), 1185–1200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>
29. Xu, H., & Verre, M. C. (2018). Type 2 Diabetes Mellitus in Children. *American family physician*, *98*(9), 590–594.
30. Zimmet, P., Alberti, K. G. M. M., Stern, N., Bilu, C., El-Osta, A., Einat, H., & Kronfeld-Schor, N. (2019, June 10). The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! *Journal of Internal Medicine*, *286*(2), 181–191. <https://doi.org/10.1111/joim.12924>
31. Zurita-Cruz, J. N., Manuel-Apolinar, L., Arellano-Flores, M. L., Gutierrez-Gonzalez, A., Najera-Ahumada, A. G., & Cisneros-González, N. (2018, May 15). Health and quality of life outcomes impairment of quality of life in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*, *16*(1). <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0906-y>