

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Αλληλεπίδραση γονιδίων και κατανάλωσης
δημητριακών ολικής άλεσης στα επίπεδα
σακχάρου στα παιδιά»**

ΝΤΑΟΥΤΙΔΟΥ ΚΥΡΙΑΚΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Δεδούσης Γεώργιος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γιαννακούλια Μαρία

Δεδούσης Γεώργιος

Παναγιωτάκος Δημοσθένης

ΠΕΡΙΕΓΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	σελ.1
 1. Κεφάλαιο 1:Ανασκόπηση βιβλιογραφίας	
1.1. Δημητριακά ολικής άλεσης	
1.1.1. Ορισμός δημητριακών ολικής άλεσης	σελ.2
1.1.2. Οφέλη κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης	σελ.5
1.1.3. Δεδομένα για τα επίπεδα πρόσληψης δημητριακών ολικής άλεσης	σελ.6
1.1.3.1. Δημογραφικά δεδομένα και πρόσληψη δημητριακών ολικής	σελ.7
1.1.4. Πηγές δημητριακών ολικής άλεσης	σελ.8
1.1.5. Αίτια χαμηλής πρόσληψης δημητριακών ολικής άλεσης	σελ.8
1.2. Υδατάνθρακες	
1.2.1. Κατάταξη υδατανθράκων	σελ.9
1.2.2. Φυτικές ίνες	σελ.9
1.2.3. Γλυκαιμικός δείκτης και γλυκαιμικό φορτίο	σελ.11
1.3. Σακχαρώδης διαβήτης	σελ.13
1.3.1. Παράγοντες κινδύνου σακχαρώδη διαβήτη	σελ.14
1.3.2. Δημητριακά ολικής άλεσης και Σακχαρώδης Διαβήτης	σελ.16
1.4. Ινσουλινοαντίσταση	σελ.17
1.4.1. Παράγοντες κινδύνου ινσουλινοαντίστασης	σελ.18
1.4.2. Δημητριακά ολικής άλεσης και ινσουλινοαντίσταση	σελ.19
1.5. Γλυκαιμικός έλεγχος	
1.5.1. Ρόλος φυτικών ινών στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης.	σελ.20
1.5.2. Μηχανισμοί που εξηγούν την ευεργετική δράση των δημητριακών ολικής άλεσης στο γλυκαιμικό έλεγχο	σελ.21

1.5.2.1. Γλυκαιμικός δείκτης	σελ.21
1.5.2.2. Ιξώδες και διαλυτότητα	σελ.21
1.5.2.3. Δομή αμύλου	σελ.21
1.5.2.4. Μέγεθος μορίου	σελ.22
1.6. Δεδομένα για παιδιά	
1.6.1. Συστάσεις	σελ.22
1.6.2. Κατανάλωση ολικής άλεσης δημητριακά από παιδιά και εφήβους.	σελ.23
1.6.3. Ινσουλινοαντίσταση και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	σελ.23
1.7. Γονίδιο SLC2A2, πολυμορφισμός rs11920090	σελ.25
1.8. Μεταβολισμός μονοσακχαριτών	σελ.26
1.8.1. Μεταφορείς γλυκόζης	σελ.27
1.8.2. Μεταφορέας γλυκόζης GLUT2	σελ.29
 2. Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία	
2.1. Πληθυσμός και δείγμα μελέτης	σελ.33
2.2. Ανθρωπομετρία	σελ.34
2.3. Διατροφική αξιολόγηση	σελ.35
2.4. Αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας	σελ.37
2.5. Δημογραφικά στοιχεία	σελ.37
2.6. Οικογενειακό ιστορικό	σελ.38
2.7. Εργαστηριακές αναλύσεις	σελ.38
2.7.1. Απομόνωση βιολογικών υλικών	σελ.38
2.7.2. Απομόνωση DNA	σελ.38
2.7.3. Μέτρηση επιπέδων γλυκόζης	σελ.39

2.7.4. Γενετική ανάλυση	σελ.39
2.8. Στατιστική επεξεργασία	σελ.40
3. Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα	σελ.42
4. Κεφάλαιο 4: Συζήτηση	σελ.47
5. Κεφάλαιο 5: Βιβλιογραφία	σελ.50

Περίληψη

Εισαγωγή: Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο να ερευνήσει την επίδραση του πολυμορφισμού rs11920090 του γονιδίου SLC2A2 και της αλληλεπίδρασής του με την κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης στα επίπεδα σακχάρου αίματος παιδιών σχολικής ηλικίας.

Μέθοδοι: Στην έρευνα έλαβαν μέρος 1138 παιδιά ηλικίας 11 ετών $\pm$ 8 μήνες τα οποία έλαβαν μέρος στη μελέτη GENDAI (GENe and Diet Attica Investigation on childhood obesity). Με τη βοήθεια 2 ανακλήσεων 24ώρου υπολογίστηκε ο μέσος όρος κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης, σε μερίδες ανά ημέρα. Ακόμη, έγινε ανάλυση DNA και έλεγχος για την παρουσία του πολυμορφισμού rs11920090 με τη μέθοδο αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης αληθινού χρόνου TaqMan.

Αποτελέσματα: Από το δείγμα που εξετάστηκε, το 2,5% ήταν ομοζυγώτες για το σπάνιο A αλληλόμορφο, το 28,4% ετεροζυγώτες, ενώ το υπόλοιπο 69,2% ομοζυγώτες για το κοινό αλληλόμορφο T. Η παρουσία του πολυμορφισμού δεν σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης. Επίσης, δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης και επιπέδων γλυκόζης νηστείας. Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού με την κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης ήταν εμφανής κυρίως στους ομοζυγώτες για το A αλληλόμορφο και σχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα σακχάρου, ωστόσο η συσχέτιση που παρατηρήθηκε ήταν μη στατιστικά σημαντική.

Συμπεράσματα: Στα ομόζυγα άτομα ως προς το σπάνιο αλληλόμορφο, η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης τείνει να αυξάνει τα επίπεδα

γλυκόζης νηστείας, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα πάνω στο συγκεκριμένο πολυμορφισμό σε μεγαλύτερο δείγμα ώστε να υπάρξει κάποιο στατιστικά σημαντικό συμπέρασμα.

Κεφάλαιο 1: Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

1.1. Δημητριακά ολικής άλεσης

1.1.1. Ορισμός δημητριακών ολικής άλεσης

Ολικής άλεσης καλούνται τα δημητριακά τα οποία αποτελούνται από όλα τα τμήματα του σπόρου-καρπού, την εξωτερική στιβάδα (πίτουρο), την εσωτερική στιβάδα (σπέρμα) και το κεντρικό τμήμα (ενδοσπέρμιο).¹ Κατά την επεξεργασία - άλεση των δημητριακών ο φλοιός και το πίτυρο αφαιρούνται και προκύπτει ένα λευκότερο επεξεργασμένο προϊόν. Τα δημητριακά ολικής άλεσης περιέχουν και τις τρεις στιβάδες μαζί με τα πολύτιμα θρεπτικά συστατικά που περιέχουν. Τα δημητριακά τα οποία καταναλώνονται κυρίως είναι αυτά που βρίσκονται σε αφθονία και έχουν καρπούς σε μεγαλύτερο μέγεθος, τα οποία στον Δυτικό κόσμο είναι το σιτάρι, η βρώμη, το ρύζι, το καλαμπόκι, η σίκαλη και το κριθάρι.²

Εικόνα 1.α.: Μορφή ολόκληρου σπόρου δημητριακού και των τμημάτων που το αποτελούν.

Whole grain kernel

Bran

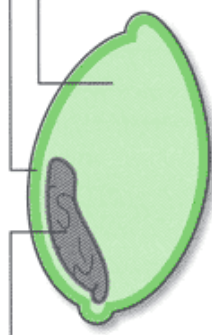
"Outer shell" protects seed
Fiber, B vitamins, trace minerals

Endosperm

Provides energy
Carbohydrates, protein

Germ

Nourishment for the seed
Antioxidants, vitamin E, B vitamins



Όσον αφορά στη δομή του καρπού, ο σπόρος περιέχει ένα μη βρώσιμο κέλυφος, ένα εξωτερικό τμήμα που ονομάζεται πίτουρο, ένα ακόμη τμήμα, το σπέρμα, που περιέχει συστατικά και ένζυμα υπεύθυνα για την ανάπτυξη του καρπού και ένα μεγάλο κεντρικό τμήμα, το ενδοσπέρμιο.

Πίτουρο: Ο φλοιός του καρπού (πίτουρο) προστατεύει τον καρπό από εξωτερικούς κινδύνους, όπως τα βακτήρια, μύκητες και ιούς και είναι πλούσιος σε φυτικές ίνες. Είναι επίσης πλούσιος σε βιταμίνες του συμπλέγματος Β, και περιέχει αντιοξειδωτικές ουσίες όπως φλαβονοειδή και ινδόλες καθώς και μικρά ποσά πρωτεΐνης³⁹.

Σπέρμα: Το σπέρμα είναι ιδιαίτερα πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά όπως πολυακόρεστα απαραίτητα λιπαρά οξέα, βιταμίνη Ε, φυλλικό οξύ, φώσφορο, θειαμίνη, σίδηρο, ψευδάργυρο και μαγνήσιο, καθώς και ποσότητα πρωτεΐνης.³

Στο σιτάρι για παράδειγμα, το πίτουρο και το σπέρμα αποτελούν το 17% του βάρους του συνολικού καρπού και περιέχουν το 80% των φυτικών ινών και πολλών ακόμη θρεπτικών συστατικών.

Ενδοσπέρμιο: Το ενδοσπέρμιο περιέχει κυρίως άμυλο και μικρή ποσότητα φυτικών ινών και είναι πλούσιο σε ενέργεια. Το σύνολο των τμημάτων και συστατικών του καρπού δρουν συνεργιστικά στη ζωή του φυτού και με την κατανάλωση των δημητριακών ολικής άλεσης καταναλώνονται όλα αυτά τα θρεπτικά συστατικά.²

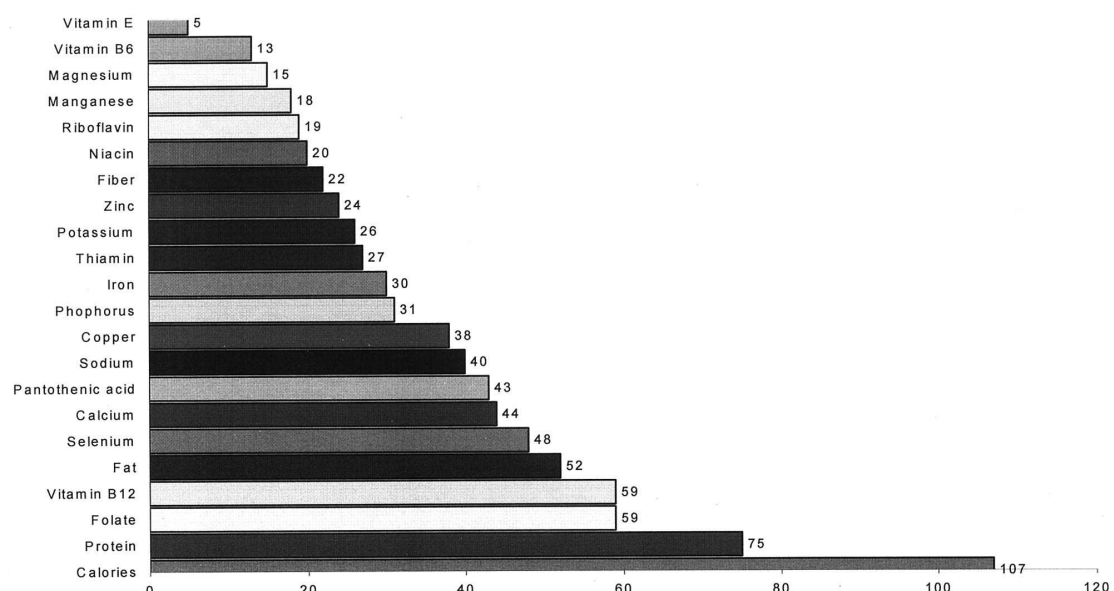
Ένα τρόφιμο ολικής άλεσης περιέχει όλα τα βρώσιμα συστατικά του καρπού των δημητριακών, το πίτουρο, το σπέρμα και το ενδόσπερμα. Ολικής άλεσης τρόφιμα περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων προϊόντα όπως μη επεξεργασμένο ρύζι, σιτάρι, βρώμη, σίκαλη, κριθάρι, ολικής άλεσης ψωμί, έτοιμα για κατανάλωση δημητριακά πρωινού και ολικής άλεσης ζυμαρικά. Συμπερασματικά, τα προϊόντα ολικής άλεσης είναι γενικά πλούσια σε φυτικές ίνες, βιταμίνες (ειδικότερα του συμπλέγματος Β), μέταλλα και μία πληθώρα φυτοχημικών που έχουν συσχετισθεί με βελτιωμένη υγεία.

Στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες οι σπόροι των δημητριακών υπόκεινται σε επεξεργασία πριν την κατανάλωση. Στις Ηνωμένες Πολιτείες για παράδειγμα, μόνο το 2% των παραγόμενων ποσοτήτων αλευριού από σιτάρι είναι ολικής άλεσης²⁷.

Επεξεργασμένα προϊόντα δημητριακών, όπως το λευκό ψωμί, το αλεύρι, τα ζυμαρικά, περιέχουν μόνο το ενδόσπερμα, ενώ ο φλοιός και το σπέρμα απομακρύνονται, συνεπώς πληθώρα θρεπτικών συστατικών, όπως φυτικές ίνες, μέταλλα, βιταμίνες, λιγνίνες και άλλα φυτοχημικά, απομακρύνονται

επίσης^{2,14} . Τα συστατικά αυτά προσφέρουν σημαντικά οφέλη στην υγεία, όπως αυτά στον μεταβολισμό της γλυκόζης¹⁴. Ως αποτέλεσμα της απομάκρυνσής τους τα επεξεργασμένα προϊόντα δημητριακών περιέχουν κατά βάση άμυλο. Επίσης, η απώλεια του εξωτερικού περιβλήματος των σπόρων οδηγεί στην πιο εύκολη και γρήγορη πέψη τους από τα πεπτικά ένζυμα, με αποτέλεσμα η κατανάλωσή τους να οδηγεί σε πιο απότομη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης μεταγευματικά, σε σύγκριση με την κατανάλωση ολικής άλεσης δημητριακών, που λόγω της άθικτης φυσικής τους μορφής, του υψηλού περιεχομένου τους σε φυτικές ίνες και διάφορων ενζυμικών ανταγωνιστών οδηγεί σε σχετικά χαμηλή μεταγευματική γλυκόζη και συνεπώς μικρότερη απαίτηση σε ινσουλίνη²⁷.

Εικόνα 1.β: Το παρακάτω γράφημα δείχνει το ποσοστό των θρεπτικών συστατικών που παραμένει στο λευκό αλεύρι μετά την επεξεργασία του ολικής άλεσης αλεύρου²⁸.



Ένα προϊόν για να καλείται «ολικής άλεσης» σύμφωνα με το US Food and Drug Administration θα πρέπει να είναι τουλάχιστον κατά 51% ολικής άλεσης, δηλαδή το πρώτο συστατικό στη λίστα των συστατικών που το αποτελούν να είναι ολικής άλεσης, όπως ολικής άλεσης αλεύρι σίτου, σίκαλης, βρώμης κτλ⁴⁶.

Σύμφωνα με τις διατροφικές συστάσεις του USDA του 2005, (*Dietary Guidelines for Americans*, 2005), η ελάχιστη συνιστώμενη πρόσληψη δημητριακών ολικής άλεσης ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 1.α.:

Ηλικία	Μερίδες Κορίτσια/Γυναίκες	για Μερίδες για Αγόρια/Αντρες
2-3	1.5 to 3	1.5 to 3
4-8	2 to 4	2.5 to 5
9-13	3 to 5	3 to 6
14-18	3 to 6	3.5 to 7
19-30	3 to 6	4 to 8
31-50	3 to 6	3.5 to 7
51+	3 to 5	3 to 6

1 μερίδα δημητριακών ολικής άλεσης ορίζεται ως:

- 1 φέτα ψωμί
- 30g ζυμαρικά ή ρύζι, **μη μαγειρεμένα**

- ½ φλυτζάνι **μαγειρεμένο** ρύζι, ζυμαρικά, βρώμη, σιτάρι κτλ
- 1 φλυτζάνι δημητριακά πρωινού ολικής άλεσης

1.1.2. Οφέλη κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης

Ερευνητικά δεδομένα δείχνουν πως υπάρχει μία αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης και του κινδύνου εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων. Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει ότι συχνή πρόσληψη ολικής άλεσης τροφίμων συσχετίζεται με μειωμένη συνολική θνησιμότητα (Jacobs et al. 1999, 2001^{41,42}), μειωμένη θνησιμότητα από καρκίνο (Jacobs et al. 1998, 1999⁴⁰), μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Liu et al. 1999⁴⁵), ισχαιμικού επεισιδίου (Liu et al. 2000b⁴⁴) και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (Liu et al. 2000a; Meyer et al. 2000⁴³). Επιπρόσθετα, τα άτομα τα οποία συνηθίζουν να καταναλώνουν ολικής άλεσης προϊόντα φαίνεται να έχουν και άλλες διατροφικές συνήθειες που σχετίζονται με καλή υγεία, όπως υψηλότερη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, καθώς και έναν πιο δραστήριο τρόπο ζωής⁴³.

Πίνακας 1.β.: Πίνακας που δείχνει το σχετικό κίνδυνο για διάφορα νοσήματα μετά από κατανάλωση ολικής άλεσης προϊόντων³⁹.

Αναφορά	Μέγεθος δείγματος	Γένους	Ασθένεια	Μερίδες ολικής άλεσης	RR	95 CI	%
Liu et al.	75521	Θηλυκό	Καρδιαγγειακά	2-7	0,74	0,58–	

(1999)							0,94
Liu et al. (2000a)	75521	Θηλυκό	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	1-3	0,74	0,64–0,86	
Liu et al. (2000b)	75521	Θηλυκό	Ισχαιμικό επεισόδιο	1-3	0,60	0,43–0,86	
Jacobs et al. (1998)	34492	Θηλυκό	Καρκίνος	1-2	0,71	0,51–0,98	
Jacobs et al. (1999)	34492	Θηλυκό	Όλα τα αίτια	1-2	0,87	0,78–0,98	
Jacobs et al. (2001)	34492	Αρσενικό και θηλυκό	Όλα τα αίτια	3-4	0,80	0,71–0,92	

1.1.3. Δεδομένα για τα επίπεδα πρόσληψης δημητριακών ολικής άλεσης

Σε μελέτη σχετικά με την κατανάλωση τροφίμων ολικής άλεσης στις Ηνωμένες Πολιτείες, αξιολογήθηκε η συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων ολικής άλεσης σε 4000 νοικοκυριά και άτομα ηλικίας ≥ 2 ετών για διάστημα 14 ημερών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 23% του δείγματος δεν κατανάλωσε ολικής άλεσης προϊόντα στο διάστημα της παρακολούθησης. Μεταξύ αυτών που κατανάλωσαν ολικής άλεσης τρόφιμα, η μέση ποσότητα ήταν μικρότερη από μία μερίδα την ημέρα ενώ μόνο το 0,8% του δείγματος έφτασε να καταναλώνει τη συνιστώμενη ποσότητα⁴⁷.

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από τη μελέτη των Cleveland et al.⁴⁸ σε 9000 Αμερικανούς ηλικίας ≥ 20 ετών. Ύστερα από δύο τηλεφωνικές συνεντεύξεις σε μη-συνεχόμενες ημέρες, προέκυψε ότι το 29% του δείγματος δεν επέλεγε τρόφιμα ολικής άλεσης, η μέση ποσότητα ήταν και εδώ μικρότερη

από 1 μερίδα και μόλις το 8% του δείγματος έφταναν στις συνιστώμενες ποσότητες.

Παρόλο που είναι δύσκολο να συγκρίνουμε τα ευρήματα των δύο μεγάλων αυτών μελετών καθώς υπάρχουν μεθοδολογικές διαφορές, είναι φανερό πως η πλειονότητα των Αμερικανών καταναλώνουν ανεπαρκείς ποσότητες προϊόντων ολικής άλεσης.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, δεδομένα από δύο αντιπροσωπευτικές μελέτες σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες ενηλίκων ηλικίας 16-64 ετών⁴⁹ και ηλικιωμένων άνω των 65 ετών⁵⁰ έδειξαν πως το 30% περίπου του πληθυσμού δεν καταναλώνουν ολικής άλεσης τρόφιμα, ενώ περισσότεροι από το 97% του πληθυσμού δεν προσλαμβάνουν τη συνιστώμενη ποσότητα (3 μερίδες/ημέρα).

Σε σύγκριση με τις Ηνωμένες Πολιτείες και το Ηνωμένο Βασίλειο, φάνηκε ότι οι Σκανδιναβοί καταναλώνουν περισσότερα δημητριακά ολικής άλεσης⁴¹, καθώς καταναλώνεται ευρέως το ψωμί σίκαλης και έτσι η πρόσληψή τους ήταν πάντα ευρεία. Στη Νορβηγία η πρόσληψη ολικής άλεσης φάνηκε να είναι τετραπλάσια από αυτή στις Ην. Πολιτείες, αν και χαμηλότερη από αυτή των Σκανδιναβών⁴¹. Ωστόσο, η πρόσληψη ολικής άλεσης δημητριακών εκτιμήθηκε με τη χρήση ενός διατροφικού σκορ, που βασίστηκε στο πλήθος των μερίδων ψωμιού που καταναλώθηκαν, πολλαπλασιασμένο με το ποσοστό ολικής άλεσης αλευριού του ψωμιού αυτού, κάνοντας δύσκολη τη σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων μελετών.

1.1.3.1. Δημογραφικά δεδομένα και πρόσληψη δημητριακών ολικής άλεσης

Αρκετές μελέτες έδειξαν πως η συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων ολικής άλεσης αυξάνεται με την ηλικία^{48,51,52,53}. Για παράδειγμα, στο Ηνωμένο βασίλειο η διατροφική πρόσληψη ολικής άλεσης προϊόντων αυξάνεται από 1 μερίδα/εβδομάδα, σε ηλικίες 16-42, σε 3 μερίδες/εβδομάδα, σε ηλικίες 35-64.

Επίσης μελέτες προτείνουν πως οι άνδρες καταναλώνουν περισσότερα τρόφιμα ολικής άλεσης, σε σύγκριση με τις γυναίκες^{41,48}. Το εύρημα αυτό, βέβαια, πιθανότατα οφείλεται στη γενικότερη υψηλότερη διατροφική πρόσληψη των ανδρών και όχι στην προτίμησή τους για τρόφιμα ολικής άλεσης.

Μελέτες στις Ην. Πολιτείες και στο Ην. Βασίλειο έδειξαν ακόμη ότι το εισόδημα και το μορφωτικό επίπεδο συσχετίζονται θετικά με μεγαλύτερη πρόσληψη δημητριακών ολικής άλεσης^{51,52}.

1.1.4. Πηγές δημητριακών ολικής άλεσης

Ένα ερώτημα που προκύπτει είναι ποια είναι η πηγή των δημητριακών ολικής άλεσης. Στο Ην. Βασίλειο, το 40% των δημητριακών ολικής άλεσης προερχόταν από ολικής άλεσης ψωμί και το 35% από ολικής άλεσης δημητριακά πρωινού. Ολικής άλεσης ζυμαρικά, ρύζι και άλλα δημητριακά συνεισέφεραν μόλις κατά 3% στη συνολική πρόσληψη. Τα υπόλοιπα ολικής άλεσης τρόφιμα ήταν μπισκότα και κράκερ ολικής άλεσης⁵³. Αντίστοιχα αποτελέσματα έδειξαν και μελέτες στις Ην. Πολιτείες⁴⁸.

1.1.5. Αίτια χαμηλής πρόσληψης δημητριακών ολικής άλεσης

Με τη χρήση συνεντεύξεων σε ομάδες ατόμων, οι Adams & Engstrom⁵² προσπάθησαν να ταυτοποιήσουν τους λόγους που η κατανάλωση ολικής άλεσης δημητριακών είναι χαμηλή. Οι καταναλωτές δηλώνουν δυσκολία στην αναγνώριση των προϊόντων ολικής άλεσης και εκφράζουν περιορισμένη γνώση για την προετοιμασία και το μαγείρεμα των ολικής άλεσης τροφίμων. Οι έφηβοι συγκεκριμένα, ανέφεραν πως τα προϊόντα αυτά έχουν ξηρή και μονότονη γεύση. Παρόλο που τα δημητριακά πρωινού ολικής άλεσης έχουν καλή δεκτικότητα από αυτές τις ηλικιακές ομάδες, ανέφεραν πως το ολικής άλεσης ψωμί έχει στεγνή και πικρή γεύση. Επιπρόσθετα τα ολικής άλεσης τρόφιμα, όπως το ψωμί, τα ζυμαρικά και ρύζι, τείνουν να είναι ακριβότερα και ο παράγοντας αυτός πιθανότατα ευθύνεται για τη μειωμένη προτίμησή τους από τις ομάδες χαμηλότερου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου.

1.2. Υδατάνθρακες

1.2.1. Κατάταξη υδατανθράκων

Οι υδατάνθρακες είναι η κυριότερη πηγή ενέργειας στη διατροφή ενός μέσου ανθρώπου, οι οποίοι παρέχουν σχεδόν το μισό της συνολικής ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης. Οι υδατάνθρακες κατατάσσονται σε μονο-, ολιγο- και πολυσακχαρίτες ανάλογα με την πολυπλοκότητα της δομής τους. Οι μονοσακχαρίτες είναι οι απλούστεροι δομικά υδατάνθρακες και δεν μπορούν να διασπαστούν σε μικρότερα μόρια μέσω της υδρόλυσης. Ο πιο διαδεδομένος μονοσακχαρίτης είναι η γλυκόζη, ένα σάκχαρο με 6 άτομα άνθρακα. Οι ολιγοσακχαρίτες αποτελούνται από μικρές αλυσίδες μονοσακχαρικών μονάδων, ενωμένων μεταξύ τους με ομοιοπολικούς δεσμούς. Οι πολυσακχαρίτες είναι μακριές αλυσίδες μονοσακχαρικών μονάδων, που μπορεί να αριθμούν από μερικές έως εκατοντάδες ή χιλιάδες μονάδες. Κάποιοι από τους κυριότερους πολυσακχαρίτες που μας ενδιαφέρουν στη διατροφή είναι το άμυλο, το γλυκογόνο και η κυτταρίνη, που αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες μονάδες γλυκόζης¹⁶. Η κατηγοριοποίηση όμως των υδατανθράκων ανάλογα με τη χημική τους δομή δε σχετίζεται με τη βιολογική τους αξία. Αντίθετα, η κατηγοριοποίηση τους ανάλογα με τη ικανότητα πέψης και απορρόφησής τους από το γαστρεντερικό σωλήνα φαίνεται να είναι πιο σημαντική. Οι υδατάνθρακες που δεν μπορούν να διασπαστούν και να απορροφηθούν από το λεπτό έντερο αποτελούν τις «φυτικές ίνες», που φτάνουν στο παχύ έντερο άπεπτοι όπου υπόκεινται σε βακτηριακή αποικοδόμηση. Αντίθετα, αυτοί που επηρεάζουν, μεταξύ άλλων,

τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα απορροφώνται ταχύτατα από το λεπτό έντερο. Οι φυτικές ίνες, οι οποίες απαντώνται στα δημητριακά, τα όσπρια, τα φρούτα και τα λαχανικά επηρεάζουν το διάμεσο μεταβολισμό μέσω της καθυστέρησης της απορρόφησης της γλυκόζης και του διαιτητικού λίπους¹⁵.

1.2.2. Φυτικές ίνες

Οι φυτικές ίνες είναι σύνθετες ενώσεις που μπορούν να περιγραφούν ως όλοι οι άπεπτοι υδατάνθρακες και λιγνίνες που δεν διασπώνται στο ανώτερο τμήμα του εντέρου⁶. Οι Burkitt and Trowell όρισαν τις ίνες ως το συστατικό των κυτταρικών τοιχωμάτων των φυτών, το οποίο δεν διασπάται στον πεπτικό σωλήνα του ανθρώπου⁷. Αργότερα, έγινε επέκταση του ορισμού ώστε να συμπεριλάβει τους αποθηκευτικούς πολυσακχαρίτες που βρίσκονται στα φυτικά κύτταρα (πχ τα κόμμεα που απαντώνται σε διάφορα όσπρια). Οι φυτικές ίνες ομαδοποιούνται ανάλογα με τη διαλυτότητά τους στο νερό, αν και η ταξινόμηση σύμφωνα με το ιξώδες, τη δημιουργία gel, ή το ποσοστό ζύμωσης από τη μικροχλωρίδα του εντέρου έχει βιολογικά μεγαλύτερη σημασία⁵. Οι φυτικές ίνες ταξινομούνται ανάλογα με τη διαλυτότητά τους, σε διαλυτές και αδιάλυτες. Και τα δύο είδη υπάρχουν σε διαφορετικές αναλογίες σε πολλά τρόφιμα⁸. Καλές πηγές διαλυτών φυτικών ινών είναι τα φρούτα και τα λαχανικά, η βρώμη, το κριθάρι και τα όσπρια (φασόλια, φακές, ρεβίθια). Αδιάλυτες φυτικές ίνες απαντώνται στον φλοιό των φρούτων και των λαχανικών, στα δημητριακά ολικής αλέσεως όσο και το ψωμί ολικής αλέσεως, καθώς και στους ξηρούς καρπούς.

Οι διαλυτές φυτικές ίνες παράγουν ένα είδους ζελατίνης στο γαστρεντερικό σωλήνα καθυστερώντας την απορρόφηση πολλών συστατικών του εντέρου, όπως της χοληστερόλης. Επίσης αναστέλλουν την παραγωγή παγκρεατικών ενζύμων και την πέψη των πρωτεϊνών⁹. Καθυστερούν τη μεταφορά του εντερικού περιεχομένου στο σημείο της απορρόφησης ενώ η παραγωγή κολλωδών εξογκωμάτων στο έντερο οδηγεί σε μετεωρισμό.

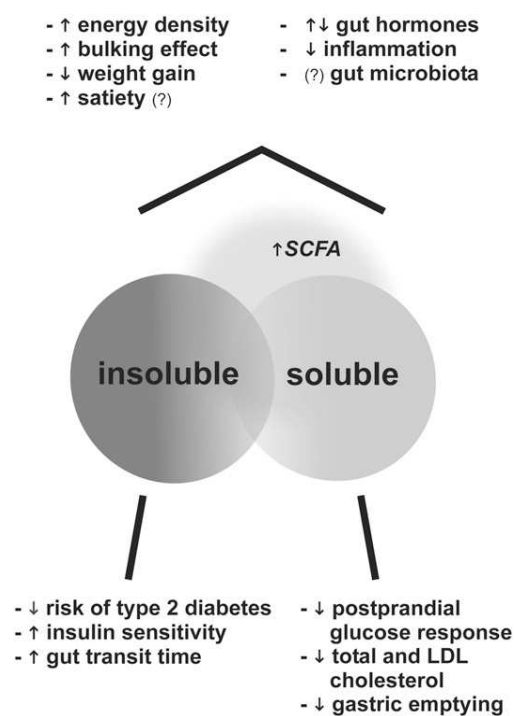
Οι αδιάλυτες φυτικές ίνες, περνούν σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητες από το έντερο, αυξάνοντας τον όγκο των κοπράνων. Η ζύμωσή τους στο παχύ έντερο ποικίλει, ενώ σε φυσιολογικά άτομα περίπου το 80% απεκκρίνεται¹⁰.

Μία πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση έδειξε πως η μέση κατανάλωση φυτικών ινών από παιδιά και ενήλικες των Ηνωμένων Πολιτειών ήταν λιγότερο από τη μισή της συνιστώμενης ποσότητας. Άτομα που καταναλώνουν επαρκείς ποσότητες φυτικών ινών φαίνεται να εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, εγκεφαλικού επεισοδίου, υπέρτασης, διαβήτη, παχυσαρκία και συγκεκριμένων γαστρεντερικών νοσημάτων. Η αύξηση της κατανάλωσης φυτικών ινών μειώνει την αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, ενώ αυξάνει την απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα. Αύξηση της κατανάλωσης διαλυτών φυτικών ινών βελτιώνει τη μεταγευματική γλυκαιμία και την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε μη διαβητικά και διαβητικά άτομα. Όσον αφορά στη δράση των φυτικών ινών στο γαστρεντερικό, βελτιώνουν την κλινική εικόνα των παρακάτω: Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, αιμορροΐδες, δωδεκαδακτυλικό έλκος και κυστίδια του ΓΕΣ. Η πρεβιοτική τους

δράση φαίνεται να ενισχύει την άμυνα του οργανισμού. Η κατανάλωση φυτικών ινών παρέχει τα ίδια οφέλη σε ενήλικες και παιδιά²³.

Σύμφωνα με την ανακοίνωση του 2009 από τον American Dietetic Association, η συνιστώμενη προσλαμβανόμενη ποσότητα φυτικών ινών για τα παιδιά είναι 14g/1000kcal²⁴, και για την επίτευξη αυτού του στόχου προτείνεται η κατανάλωση προϊόντων ολικής άλεσης, οσπρίων, φρούτων και λαχανικών.

Εικόνα 1.γ.: Δράση διαλυτών και αδιάλυτων φυτικών ινών



1.2.3. Γλυκαιμικός δείκτης και γλυκαιμικό φορτίο

Όλα τα τρόφιμα τα οποία περιέχουν υδατάνθρακες (αμυλούχα τρόφιμα, όσπρια, δημητριακά, γάλα, φρούτα, και λαχανικά) αυξάνουν τη γλυκόζη του αίματος. Ωστόσο, η ίδια ποσότητα υδατανθράκων δεν προκαλεί την ίδια αύξηση στη γλυκόζη του αίματος. Τα τρόφιμα πλούσια σε υδατάνθρακες έχουν ταξινομηθεί ανάλογα με την επίδρασή τους στα επίπεδα του μεταγευματικού σακχάρου στην κλίμακα του «γλυκαιμικού δείκτη».

Το 1981 ο Jenkins όρισε τον γλυκαιμικό δείκτη για να κατηγοριοποιήσει διαφορετικούς διαιτητικούς υδατάνθρακες με βάση την ικανότητα να αυξάνουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος, συγκρινόμενοι με ένα τρόφιμο αναφοράς¹⁷. Ο γλυκαιμικός δείκτης ορίζεται ως το πηλίκο της αύξησης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα δύο ώρες μετά την κατανάλωση γνωστής ποσότητας του εξεταζόμενου τροφίμου, προς την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα δύο ώρες μετά την κατανάλωση ενός τροφίμου αναφοράς¹⁸. Συγκεκριμένα ορίστηκε ως το ποσοστό της μέγιστης τιμής της καμπύλης γλυκόζης αίματος μετά την κατανάλωση 50γρ υδατανθράκων από το εξεταζόμενο τρόφιμο, προς την τιμή της απόκρισης μετά από κατανάλωση ίδιας ποσότητας υδατανθράκων από ένα τρόφιμο αναφοράς (Λευκό ψωμί ή ζάχαρη), από το ίδιο άτομο¹⁵.

$$ΓΔ = \frac{\text{Αύξηση επιπέδων γλυκόζης λόγω του εξεταζόμενου τροφίμου} \times 100}{\text{Αύξηση επιπέδων γλυκόζης λόγω τροφίμου αναφοράς}}$$

Τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη θεωρούνται εκείνα με γλυκαιμικό δείκτη μικρότερο του 40, τρόφιμα μέτριου γλυκαιμικού δείκτη αυτά με γλυκαιμικό δείκτη 40-70 και υψηλού γλυκαιμικού δείκτη εκείνα με δείκτη μεγαλύτερο του

70, με τρόφιμο αναφοράς το λευκό ψωμί, του οποίου ο γλυκαιμικός δείκτης είναι 100.

Σύμφωνα με την ανασκόπηση της J.Hallfrisch παράγοντες που καθορίζουν το γλυκαιμικό δείκτη ενός τροφίμου είναι το περιεχόμενό του σε διαλυτές φυτικές ίνες και αμυλόζη, το μέγεθος του σπόρου και η μέθοδος προετοιμασίας³⁰.

Επειδή όμως η γλυκαιμική απόκριση του ατόμου δεν επηρεάζεται μόνο από το γλυκαιμικό δείκτη του τροφίμου αλλά και από την ποσότητα των πεπτόμενων υδατανθράκων, δημιουργήθηκε η έννοια του «γλυκαιμικού φορτίου». Το γλυκαιμικό φορτίο ορίζεται ως ο γλυκαιμικός δείκτης ενός συγκεκριμένου τροφίμου πολλαπλασιαζόμενος με την ποσότητα των υδατανθράκων που περιέχονται στο μέγεθος της μερίδας, δια 100¹⁵. Βασίζεται στο γλυκαιμικό δείκτη και είναι ένα σύστημα κατάταξης των τροφίμων ανάλογα με την περιεκτικότητά τους σε υδατάνθρακες αλλά και το μέγεθος της μερίδας, που μας βοηθά να προβλέψουμε τις τιμές της γλυκόζης του αίματος που προκαλεί η κατανάλωση συγκεκριμένης ποσότητας τροφίμου¹².

Οι απλοί υδατάνθρακες που βρίσκονται κυρίως στη ζάχαρη, τα φρούτα, τους χυμούς, το μέλι και το γάλα αυξάνουν τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος γρηγορότερα σε σχέση με τους σύνθετους υδατάνθρακες οι οποίοι συναντώνται στο ρύζι, τα ζυμαρικά, τις πατάτες, τα αρτοσκευάσματα, τα όσπρια και τα δημητριακά. Οι φυτικές ίνες καθυστερούν την απορρόφηση της γλυκόζης κι έτσι μειώνουν τον γλυκαιμικό δείκτη και το γλυκαιμικό φορτίο ενός τροφίμου και ενός γεύματος. Για παράδειγμα, τα φρούτα αυξάνουν λιγότερο τη γλυκόζη του αίματος σε σύγκριση με τους χυμούς τους, όπως και ένα γεύμα το οποίο συνοδεύεται με σαλάτα σε σχέση με εκείνο που δεν περιέχει

λαχανικά¹¹. Γενικά, τρόφιμα πλούσια σε φυτικές ίνες έχουν χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, χωρίς να ισχύει το αντίστροφο, δηλαδή τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη να είναι απαραίτητως πλούσια σε φυτικές ίνες¹⁵.

1.3. Σακχαρώδης διαβήτης

Ο Σακχαρώδης διαβήτης είναι μία κατάσταση διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης και εμφανίζεται σε 2 τύπους, τον τύπου 1 ή ινσουλινοεξαρτώμενο και τον τύπου 2 ή μη- ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία του διαβήτη τύπου 1 οφείλεται σε πρωτοπαθή ανεπάρκεια των β-κυττάρων του παγκρέατος να παράγουν επαρκή ποσότητα ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Ο διαβήτης τύπου 2, που αντιστοιχεί στο 80-90% των περιπτώσεων διαβήτη, φαίνεται να σχετίζεται με αντίσταση των περιφερικών ιστών-στόχων στην ινσουλίνη, όχι από αδυναμία των κυττάρων στόχων να δεσμεύσουν την ινσουλίνη αλλά από ανωμαλία μετά τη δέσμευση, σε κάποιο σημείο της σειράς γεγονότων που ακολουθεί τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν πως το κύριο αίτιο για τη διακοπή του σήματος της ινσουλίνης είναι η μειωμένη σύνθεση ή κινητοποίηση των κυτταρικών μεταφορέων γλυκόζης.

1.3.1. Παράγοντες κινδύνου σακχαρώδη διαβήτη

Κάποιοι από τους παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην αιτιολογία του σακχαρώδους διαβήτη είναι:

- Το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη: Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός της κληρονομικότητας του σακχαρώδους διαβήτη δεν έχουν προσδιοριστεί, είναι σίγουρο πως γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο. Κάποιοι πληθυσμοί φαίνεται να έχουν προδιάθεση για ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη, ενώ σε όλους τους πληθυσμούς το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη είναι σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας. Φαίνεται πως ένα άτομο το οποίο έχει συγγενή πρώτου βαθμού που πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζει 5-10 φορές υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσει και αυτός τη νόσο, σε σύγκριση με άλλο άτομο χωρίς οικογενειακό ιστορικό.
- Καταστάσεις που προκαλούν ινσουλinoαντίσταση: Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μία κατάσταση που έχει συσχετιστεί με ινσουλinoαντίσταση και αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη.
- Παχυσαρκία: Το 85% των ασθενών με ΣΔ είναι επίσης παχύσαρκοι. Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, ειδικότερα (συσσώρευση ενδοκοιλιακού λίπους) οδηγεί σε ινσουλinoαντίσταση και στη συνέχεια σε διαβήτη³⁷⁻³⁸.

- Φυλή και εθνικότητα: Δεδομένα από όλο τον κόσμο δείχνουν πως παχυσαρκία, συνοδευόμενη από ινσουλιναντίσταση και ΣΔ τύπου 2 είναι σημαντικά αυξημένες σε περιοχές όπου έχουν επικρατήσει συνήθειες «Δυτικού τύπου», που χαρακτηρίζονται από ενεργειακά πλούσιες δίαιτες και μειωμένη φυσική δραστηριότητα³³⁻³⁶.
- Η τακτική έλλειψη φυσικής δραστηριότητας.
- Διατροφή: Ποικίλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν διεξαχθεί ώστε να μπορέσουν να ερμηνεύσουν τη σχέση που υπάρχει μεταξύ της διατροφής, των ομάδων τροφίμων και των θρεπτικών συστατικών με την ανάπτυξη και τη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2(ΣΔ2).
 - ο Γαλακτοκομικά: Μελέτη των Choi et al⁶⁴, επεδίωξε να εκτιμήσει τη σχέση μεταξύ γαλακτοκομικών προϊόντων και της εμφάνισης ΣΔ2. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η πρόσληψη γαλακτοκομικών σχετίζεται με μέτρια μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2, ειδικότερα των γαλακτοκομικών χαμηλών λιπαρών. Συγκεκριμένα για κάθε μερίδα ανά ημέρα γαλακτοκομικού προϊόντος, ο κίνδυνος μειώνεται κατά 9%.
 - ο Φρούτα και λαχανικά: Σε έρευνα του Williams και των συνεργατών του⁶⁵ διαπιστώθηκε ότι άτομα που κατανάλωναν συχνά σαλάτες και ωμά λαχανικά είχαν σημαντικά χαμηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης 2 ώρες μεταγευματικά και χαμηλότερο επιπολασμό ΣΔ2, σε σχέση με άτομα με μειωμένη πρόσληψη. Άτομα που δήλωσαν ότι κατανάλωναν υψηλές ποσότητες

φρούτων δεν είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2 από άτομα χαμηλής κατανάλωσης.

- ο Κρέας και πουλερικά: Σύμφωνα με τη μελέτη HPFS, που μελέτησε μεγάλο αριθμό ανδρών χωρίς ιστορικό ΣΔ2, καρκίνου ή καρδιαγγειακής νόσου, για 12 έτη, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της συχνής κατανάλωσης επεξεργασμένων κόκκινων κρεάτων και του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2. Συγκεκριμένα, άνδρες που κατανάλωναν επεξεργασμένο κρέας περισσότερες από 5 φορές την εβδομάδα είχαν σχετικό κίνδυνο για ΣΔ2 1,46 σε σχέση με άτομα με συχνότητα πρόσληψης λιγότερη από 1 φορά το μήνα⁶⁷. Αντίστοιχα, η μελέτη NHS (Nurses' Health study) σε δείγμα 91246 γυναικών, έδειξε πως γυναίκες με συχνότητα πρόσληψης ≥ 5 φορές/εβδομάδα είχαν σχετικό κίνδυνο 4,55 για εμφάνιση ΣΔ2, σε σχέση με γυναίκες με κατανάλωση ≤ 1 φορά/μήνα. Η συνολικής πρόσληψη κόκκινου κρέατος φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2. Η κατανάλωση ψαριού δεν φάνηκε να σχετίζεται σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2, ενώ η πρόσληψη πουλερικών σε συχνότητα ≥ 2 φορές/εβδομάδα προκαλεί ήπια μείωση του σχετικού κινδύνου⁶⁶.
- ο Ψάρι: Σύμφωνα με αποτελέσματα επιδημιολογικής μελέτης σε δείγμα ενήλικων γυναικών με ΣΔ2, η συχνή κατανάλωση ψαριού και ω-3 λιπαρών οξέων λιπαρών οξέων προστατεύει τα

διαβητικά άτομα όχι μόνο από την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου αλλά και από τη θνησιμότητα⁶⁸.

- ο Πατάτες, όσπρια και δημητριακά: Σε έρευνα του Williams και των συνεργατών του διαπιστώθηκε ότι τα ζυμαρικά και το ρύζι έχουν προστατευτική δράση έναντι του κινδύνου δυσανοχής στη γλυκόζη, ενώ η κατανάλωση πατάτας φάνηκε να συνδέεται θετικά με τον κίνδυνο⁶⁵. Αντίστοιχα, σε μελέτη των Liu et al⁴², τα όσπρια είχαν αρνητική και οι πατάτες θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο για ΣΔ2.

1.3.2. Δημητριακά ολικής άλεσης και Σακχαρώδης Διαβήτης

Τρόφιμα πλούσια σε μη-αμυλώδεις πολυσακχαρίτες και τρόφιμα πλούσια σε υδατάνθρακες που έχουν χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη φαίνεται πως προστατεύουν έναντι του διαβήτη, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος¹¹.

Η πρόσληψη φυτικών ινών είναι πολλά υποσχόμενη όσον αφορά τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2. Φαίνεται πως κατανάλωση επαρκούς ποσότητας φυτικών ινών στα γεύματα οδηγεί σε ομαλότερη αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης αίματος και της ινσουλίνης. Οι διαλυτές φυτικές ίνες φαίνεται να έχουν καλύτερη προοπτική στη μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης και της ινσουλίνης σε σχέση με τις μη διαλυτές. Οι πιθανοί μηχανισμοί για τη δράση αυτή των φυτικών ινών είναι η καθυστέρηση της απορρόφησης της γλυκόζης καθώς και η αύξηση της ευαισθησίας των κυττάρων στην ινσουλίνη¹³. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μία ακόμη μελέτη παρέμβασης η οποία συνέκρινε την απόκριση του οργανισμού, όσον

αφορά τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης, ατόμων που για μία περίοδο κατανάλωναν επεξεργασμένα, «λευκά» δημητριακά (19g φυτικών ινών/ημέρα) ενώ στη συνέχεια δημητριακά ολικής άλεσης (34g φυτικών ινών/ημέρα). Οι μέγιστες τιμές τις μεταγευματικής γλυκόζης και ινσουλίνης ήταν χαμηλότερες κατά την περίοδο αυξημένης κατανάλωσης φυτικών ινών, ενώ η μέγιστη μεταγευματική τιμή της ινσουλίνης προέκυψε νωρίτερα, σε σχέση με την μέγιστη τιμή κατά την περίοδο μειωμένης κατανάλωσης φυτικών ινών.

Ανασκόπηση που μελέτησε τη σχέση της κατανάλωσης ολικής άλεσης δημητριακών με τον κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη έδειξε πως η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης συσχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Μάλιστα η συσχέτιση είναι ισχυρότερη για το πλιούρι σε σχέση με το σπέρμα του καρπού. Η συσχέτιση της κατανάλωσης πλιούρι με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη ήταν παρόμοια με αυτήν του ολικού καρπού, ενώ η συσχέτιση της κατανάλωσης του σπέρματος ήταν ασθενής. Φάνηκε πως η κατανάλωση πλιούρι οδηγεί σε χαμηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 ($RR=0,70$, $p<0,05$) σε αντίθεση με την κατανάλωση του σπέρματος ($RR=1,01$, $p<0,05$).

Μία δεύτερη ανασκόπηση που μελέτησε την επίδραση της κατανάλωσης τροφίμων ολικής άλεσης, όπως δημητριακών και οσπρίων, στην αιτιολογία και διαχείριση του διαβήτη έδειξε πως υψηλές προσλήψεις φυτικών ινών προστατεύουν έναντι της εμφάνισης μη ινσουλινεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη. Άτομα τα οποία καταναλώνουν περίπου 3 μερίδες ολικής άλεσης προϊόντων ημερησίως έχουν μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔ κατά

20-30% σε σχέση με όσους έχουν χαμηλή κατανάλωση (<3 μερίδες εβδομαδιαία). Ο ρόλος των δημητριακών ολικής άλεσης είναι πιο ξεκάθαρος σε σχέση με αυτόν των οσπρίων, ίσως επειδή η κατανάλωση οσπρίων είναι συνήθως χαμηλότερη. Προοπτικές μελέτες έδειξαν πως οι αδιάλυτες και όχι οι διαλυτές ίνες είναι αυτές που μειώνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ, ενώ επίσης έδειξαν πως η εισαγωγή πίτουρου σταριού στη δίαιτα προ-διαβητικών ατόμων δεν βελτίωσε τους δείκτες του γλυκαιμικού ελέγχου. Οι συγγραφείς της λοιπόν προτείνουν την κατανάλωση ποικιλίας προϊόντων ολικής άλεσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, τόσο σε διαβητικά όσο και σε μη-διαβητικά άτομα²⁵.

1.4. Ινσουλινοαντίσταση

Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος. Αν και το κυριότερο ερέθισμα για την απελευθέρωση της ινσουλίνης είναι η γλυκόζη, και άλλοι παράγοντες όπως τα προσλαμβανόμενα από τη διατροφή αμινοξέα ή η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου μπορούν επίσης να προκαλέσουν την έκκρισή τους. Η δράση της ινσουλίνης βασίζεται στη σύνδεση της ορμόνης με τους υποδοχείς της που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων. Ο βασικός ρόλος της ινσουλίνης στο ανθρώπινο σώμα είναι ο έλεγχος της ομοιόστασης των ενεργειακών πρώτων υλών του οργανισμού, μέσω της τροποποίησης του μεταβολισμού τους στο ήπαρ, τους μύες και τον λιπώδη ιστό^{61,62}.

Η ινσουλινοαντίσταση ορίζεται ως η μείωση της ικανότητας της ινσουλίνης να διεγείρει τη χρήση της γλυκόζης από το μυϊκό και λιπώδη ιστό και να μειώσει την ηπατική γλυκονεογένεση³². Η ινσουλινοαντίσταση και η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος έχει αποδειχθεί πως συμβάλλουν καθοριστικά στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη. Αρχικά το πάγκρεας έχει τη δυνατότητα να προσαρμόσει την έκκριση ινσουλίνης στην υπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη, επομένως η ανοχή στη γλυκόζη παραμένει σταθερή. Με τον καιρό όμως, τα β κύτταρα αποτυγχάνουν να διατηρήσουν μία υψηλή έκκριση ινσουλίνης (αντίστοιχη με το βαθμό της ινσουλινοαντίστασης), με αποτέλεσμα τη διαταραγμένη ανοχή του οργανισμού στη γλυκόζη και επακόλουθα την υπεργλυκαιμία και τον σακχαρώδη διαβήτη. Η αιτία της «παγκρεατικής εξάντλησης» παραμένει αδιευκρίνιστη αλλά πιθανότατα οφείλεται στην επίδραση της «τοξικής» δράσης της υπεργλυκαιμίας σε β κύτταρο¹⁹ με αρνητική γενετική προδιάθεση.

1.4.1. Παράγοντες κινδύνου ινσουλινοαντίστασης

Στην αιτιολογία της ινσουλινοαντίστασης εμπλέκονται τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Διάφορα γονίδια έχουν εμπλακεί στην εμφάνισή της ενώ κάποιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση είναι:

- η παχυσαρκία,
- η εθνικότητα,
- το φύλο,
- περιγεννητικοί παράγοντες,
- η εφηβεία,

- ο καθιστικός τρόπος ζωής και
- η δίαιτα

1.4.2. Δημητριακά ολικής άλεσης και ινσουλινοαντίσταση

Το c-πεπτιδίο περιγράφηκε στο 1967 κατά την ανακάλυψη της βιοσύνθεσης της ινσουλίνης ως ένα πεπτιδίο που συνδέει την Α και Β αλυσίδα της ινσουλίνης, βοηθώντας στην δόμησή της. Με την αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης στο αίμα αυξάνονται ανάλογα και αυτά του c-πεπτιδίου, επομένως είναι ενδεικτικά της ποσότητας ινσουλίνης που παράγεται από το πάγκρεας. Σε μία μελέτη του Jenkins et al²⁰ διαπιστώθηκε ότι δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, περιλαμβάνοντας κυρίως ολικής άλεσης προϊόντα, μείωσε σημαντικά τα επίπεδα c-πεπτιδίου στο αίμα (κατά 32%) σε σύγκριση με δίαιτα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη η οποία περιλάμβανε επεξεργασμένα τρόφιμα.

Μελέτη των Steffen et al²⁹ που ερεύνησε τη σχέση της κατανάλωσης ολικής άλεσης δημητριακών με την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε εφήβους έδειξε πως η ευαισθησία στην ινσουλίνη εμφανίζει μία θετική, δοσο-εξαρτώμενη συσχέτιση με την κατανάλωση ολικής άλεσης δημητριακών, συσχέτιση η οποία αυξάνεται όσο αυξάνεται το BMI των εφήβων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, υπέρβαροι έφηβοι που κατανάλωναν λιγότερο από ½ μερίδα δημητριακών ολικής άλεσης εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα ινσουλινοευαισθησίας, σε σύγκριση με χαμηλότερου βάρους παιδιά. Τα επίπεδα της ινσουλινοευαισθησίας δεν διέφεραν μεταξύ φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρων παιδιών που κατανάλωναν 1 ½ μερίδες δημητριακών ολικής άλεσης ημερησίως. Επίσης, τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας στα υπέρβαρα παιδιά ήταν 31,4mU/L γι αυτά που κατανάλωναν $\leq 1/2$ μερίδα ολικής

άλεσης δημητριακών, 21,0mU/L για αυτά που κατανάλωναν $\frac{1}{2}$ -1 $\frac{1}{2}$ μερίδα και 19,5mU/L για τα παιδιά που κατανάλωναν $\geq 1 \frac{1}{2}$ μερίδα ολικής άλεσης δημητριακών ημερησίως. Συμπερασματικά, έφηβοι με υψηλή κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα σακχάρου και ινσουλίνης καθώς και υψηλότερα επίπεδα ινσουλινοευαισθησίας σε σύγκριση με αυτά που κατανάλωναν $<1/2$ μερίδα δημητριακών ολικής άλεσης.

1.5. Γλυκαιμικός έλεγχος

1.5.1. Ρόλος φυτικών ινών στο μεταβολισμό γλυκόζης και ινσουλίνης

Η επίδραση των φυτικών ινών στο μεταβολισμό της γλυκόζης έχει εξεταστεί εκτεταμένα σε διαβητικούς ασθενείς. Σύμφωνα με τη μετανάλυση του Anderson et al²¹ αναφορικά με τις ευεργετικές επιδράσεις των φυτικών ινών στα επίπεδα γλυκόζης διαβητικών ατόμων φαίνεται ότι οι δίαιτες μέτριου περιεχομένου σε υδατάνθρακες και πλούσιες σε φυτικές ίνες οδηγούν σε μία σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 14%. Επίσης, αποδείχθηκε πως δίαιτες μέτριας περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και υψηλές σε φυτικές ίνες βελτιώνουν σημαντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικά άτομα σε σύγκριση με δίαιτες μέτριας περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και χαμηλής σε φυτικές ίνες. Αυξάνοντας τις φυτικές ίνες της δίαιτας επιτυγχάνεται η μεγαλύτερη επίδραση στις μεταγευματικές τιμές της

γλυκόζης πλάσματος. Οι δίαιτες υψηλές σε φυτικές ίνες που αναφέρονται σε αυτές τις μελέτες παρείχαν >20 γραμμάρια φυτικών ινών/1000kcal.

Δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και φυτικές ίνες παρέχουν ακόμα καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικά άτομα όταν συγκρίνονται με δίαιτες χαμηλές ή μέτριες σε υδατάνθρακες και χαμηλές ή μέτριες σε φυτικές ίνες. Οι δίαιτες αυτές συνοδεύονται από σημαντικές μειώσεις σε όλους τους δείκτες του γλυκαιμικού ελέγχου. Συγκεκριμένα η γλυκόζη νηστείας μειώθηκε κατά 14%, η μεταγευματική τιμή της γλυκόζης κατά 14% και η μέση ημερήσια γλυκόζη κατά 13%. Η τιμή της HbA1c μειώθηκε, επίσης σημαντικά. Στις δίαιτες αυτές, η περιεκτικότητα των υδατανθράκων ήταν >60% της συνολικής ενέργειας και οι φυτικές ίνες >20γρ/1000kcal.

Επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν ότι τρόφιμα πλούσια σε διαφορετικούς τύπους φυτικών ινών σχετίζονται με μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης. Σύμφωνα με τη μελέτη του Keogh et al²² η αντικατάσταση ενός συστατικού στη διατροφή με ένα άλλο υψηλό σε φυτικές ίνες και αμυλόζη στο πρωινό και το μεσημεριανό έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη μεταγευματική απόκριση της γλυκόζης και της ινσουλίνης.

1.5.2. Μηχανισμοί που εξηγούν την ευεργετική δράση των δημητριακών ολικής άλεσης στον γλυκαιμικό έλεγχο³⁰

1.5.2.1. Γλυκαιμικός δείκτης: Η συνήθης και επαναλαμβανόμενη κατανάλωση τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη οδηγεί σε ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη. Μείωση στο ποσό της ινσουλίνης που απαιτείται για τη διατήρηση

φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα αποτελεί δείκτη βελτίωσης της ινσουλινοαντίστασης ή αύξησης της ινσουλιναντοχής.

1.5.2.2. Ιξώδες και διαλυτότητα: Η δυνατότητα δημιουργίας πηκτής (jel) των διαλυτών φυτικών ινών, όπως αυτών που περιέχονται στη βρώμη και το κριθάρι αποτελεί τον μηχανισμό μέσω του οποίου τα δημητριακά αυτά έχουν τη δυνατότητα μείωσης των επιπέδων γλυκόζης αλλά, ινσουλίνης αλλά και χοληστερόλης. Περισσότερα από 20 χρόνια πριν, οι Jenkins et al.³¹ ανέφεραν πως όταν κόμμι από βρώμη προστεθεί σε διάλυμα γλυκόζης ομαλοποιούνται τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης σε υγιείς ενήλικες. Το υψηλό ιξώδες του πόσιμου διαλύματος θεωρείται πως καθυστερεί τη γαστρική κένωση και απορρόφηση με αποτέλεσμα την ομαλή αυτή απόκριση. Εάν καταναλωθούν μόνο αδιάλυτες φυτικές ίνες, τα αποτελέσματα στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης είναι λιγότερο σημαντικά³⁰. Συμπερασματικά, φαίνεται πως κατανάλωση σπόρων με υψηλή περιεκτικότητα σε διαλυτές β-γλυκάνες, όπως η βρώμη, η σίκαλη και το κριθάρι, είναι πιο αποτελεσματική στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, σε σύγκριση με την κατανάλωση σιταριού, που περιέχει κατά βάση αδιάλυτες φυτικές ίνες³⁰.

1.5.2.3. Δομή αμύλου: Η δομή του αμύλου που περιέχεται στα δημητριακά μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης. Το άμυλο αποτελείται από την αμυλόζη (μακριά αλυσίδα από μονομερή γλυκόζης) και αμυλοπηκτίνη (διακλαδισμένη αλυσίδα από μονάδες γλυκόζης). Το καλαμπόκι και το ρύζι, των οποίων η αναλογία σε αμυλόζη και αμυλοπηκτίνη ποικίλει ανάλογα με την ποικιλία, προκαλούν ποικιλία αποκρίσεων ανάλογα με την αναλογία αυτή. Υδρόλυση της αμυλόζης οδηγεί

σε απελευθέρωση λιγότερων μορίων γλυκόζης στη μονάδα του χρόνου σε σχέση με την υδρόλυση της αμυλοπηκτίνης. Συμπερασματικά, σπόροι πλούσιοι σε αμυλόζη οδηγούν σε χαμηλότερη απόκριση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης σε σύγκριση με σπόρους πλούσιους σε αμυλοπηκτίνη³⁰.

1.4.2.4. Μέγεθος μορίου: Σύγκριση κατανάλωσης ολικής άλεσης σπόρου, χοντροκομμένου σπόρου και ολικής άλεσης αλευριού οδήγησε σε επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης ίσα με το 1/3 περίπου των επιπέδων που προέκυψαν μετά την κατανάλωση ραφιναρισμένου, λεπτόκοκκου λευκού αλεύρου. Συμπερασματικά, όσο πιο μεγάλο είναι το μέγεθος του κόκκου τόσο χαμηλότερη είναι η απόκριση της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Όσο πιο μεγάλος είναι ο βαθμός της επεξεργασίας, τόσο πιο υψηλή είναι η απόκριση³⁰.

1.6. Δεδομένα για παιδιά

1.6.1. Συστάσεις

Σύμφωνα με τον Αμερικανικό Σύλλογο Διαιτολόγων (American Dietetic Association) για τη σημασία των φυτικών ινών στην παιδική ηλικία, η κατανάλωση φυτικών ινών έχει σημαντικά οφέλη στην υγεία των παιδιών , ειδικότερα όσον αφορά την προαγωγή φυσιολογικής κένωσης. Φαίνεται πως τα παιδιά καταναλώνουν μικρές ποσότητες φυτικών ινών, που φαίνεται να είναι ανεπαρκείς για την πρόληψη ασθενειών. Έτσι για παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών συστήνεται η πρόσληψη φυτικών ινών ίση με την ηλικία τους+5g/ημέρα. Σύμφωνα με τον κανόνα «Ηλικία+5» η πρόσληψη φυτικών

ινών αυξάνεται από τα 8g στην ηλικία των 3 έως τα 25g στην ηλικία των 20. Μετά από αυτήν την ηλικία προτείνονται επίπεδα πρόσληψης από 25-30g την ημέρα. Παρόλο που η υπερβολικά υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών στην παιδική ηλικία μπορεί να έχει αρνητικά αποτελέσματα, όπως διάρροια και δυσασπορρόφηση, τα πιθανά οφέλη στην υγεία της σταδιακής μέτριας αύξησης της ημερήσιας πρόσληψης υπερέχουν των πιθανών κινδύνων, ειδικότερα σε υψηλά βιομηχανοποιημένες χώρες όπως οι Ην. Πολιτείες. Ένα ασφαλές εύρος διατροφικής πρόσληψης φυτικών ινών για παιδιά είναι μεταξύ Ηλικίας+5g/ημέρα και Ηλικίας+10g/ημέρα. Το εύρος αυτό θεωρείται ασφαλές ακόμη και για παιδιά και ενήλικες με οριακά χαμηλές προσλήψεις βιταμινών και μετάλλων, και θεωρείται επαρκές για την ομαλή λειτουργία του εντέρου, ενώ πιθανότατα λειτουργεί προστατευτικά έναντι χρόνιων νοσημάτων²⁷.

1.6.2. Κατανάλωση ολικής άλεσης δημητριακών από παιδιά και εφήβους

Σύμφωνα με πολύ πρόσφατη μελέτη που έγινε από τους Alexy et al. Στο Dortmund της Γερμανίας⁵³ για το βαθμό στον οποίο τα παιδιά καταναλώνουν ολικής άλεσης δημητριακά, η μέση κατανάλωση ολικής άλεσης δημητριακών βρέθηκε μεταξύ 20 και 33 g/ημέρα, με την υψηλότερη κατανάλωση στις ηλικίες 13-18. Το 19% του μελετώμενου πληθυσμού βρέθηκε να μην καταναλώνει καθόλου ολικής άλεσης προϊόντα. Η κατανάλωση δημητριακών αυξάνεται όσο αυξάνεται και η ηλικία των παιδιών, ακόμη και μετά από προσαρμογή για την συνολική ενεργειακή πρόσληψη, ενώ η κατανάλωση ολικής άλεσης δημητριακών αυξάνεται με την ηλικία, μόνο πριν την προσαρμογή. Στην

κατανάλωση δημητριακών, το μεγαλύτερο ποσοστό κατείχε το ψωμί (50%), ακολουθούμενο από το ρύζι και τα ζυμαρικά (21%), αρτοσκευάσματα όπως κέικ (13%), σπόροι (9%) και μούσλι(2%). Συμπερασματικά, η κατανάλωση ολικής άλεσης στα παιδιά και τους εφήβους στη Γερμανία ήταν χαμηλότερη της συνιστώμενης ενώ φαίνεται πως οι διατροφικές συνήθειες των παιδιών αλλάζουν μέχρι το τέλος της εφηβείας.

Ευρήματα της ίδιας μελέτης⁵¹ (DONALD study) ανέφεραν πως η συνήθης πρόσληψη φυτικών ινών και ολικής άλεσης δημητριακών των παιδιών που συμμετείχαν είναι 18,2-21,3 g/ημέρα και 62,4-71,6 g/ημέρα αντίστοιχα. Μάλιστα, όσον αφορά τη συσχέτιση της κατανάλωσης φυτικών ινών (προσαρμοσμένη ως προς την ενεργειακή κατανάλωση) και διάφορους παράγοντες, υψηλή κατανάλωση φυτικών ινών συσχετίστηκε με: υψηλότερη κατανάλωση πρωτεϊνών και ολικής άλεσης δημητριακών, μειωμένη κατανάλωση πρόσθετων σακχάρων, λίπους, κορεσμένων λιπαρών οξέων και γενικά με μία δίαιτα χαμηλότερου γλυκαιμικού δείκτη.

1.6.3. Ινσουλινοαντίσταση και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2⁵¹

Ο διαβήτης τύπου 2 στα παιδιά και τους εφήβους είναι ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα Δημόσιας Υγείας. Παρόλο που η νόσος αυτή περιοριζόταν στους ενήλικες μέχρι πρότινος, είναι πλέον ευρέως αναγνωριζόμενη σε παιδιά και εφήβους σε όλον τον κόσμο κατά τις τελευταίες 2 δεκαετίες. Στις ηνωμένες πολιτείες, μεταξύ 2002 και 2003, το 14,9% των μη Ισπανόφωνων λευκών που διαγνώστηκαν με σακχαρώδη διαβήτη αποτελούσαν περιστατικά διαβήτη τύπου 2. Στην Ευρώπη τα ποσοστά είναι χαμηλότερα, όπου τα περιστατικά ΣΔ τύπου 2 καλύπτουν το 1-2% του συνόλου των διαβητικών παιδιών.

Η κλινική εκδήλωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 ποικίλει από την ελάχιστη συμπτωματολογία μέχρι τη διαβητική κετοξέωση. Τα αυξημένα ποσοστά του νεανικού διαβήτη τύπου 2 έχουν συσχετισθεί με τα αυξανόμενα ποσοστά της παχυσαρκίας, που είναι και ο κύριος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης του φαινομένου της ινσουλινοαντίστασης, ειδικότερα η κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η φυλή, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, ο διαβήτης κύησης της μητέρας, η φυσική δραστηριότητα, η ηλικία έναρξης της εφηβείας και καταστάσεις υγείας που συνδέονται με ινσουλινοαντίσταση, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Η παθοφυσιολογία του μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη έχει μελετηθεί εκτενώς στους ενήλικες, και είναι κοινά αποδεκτό ότι η ινσουλινοαντίσταση σε συνδυασμό με την υπολειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος είναι απαραίτητη για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Οι μελέτες σε άτομα νεαρής ηλικίας, όμως, είναι περιορισμένες και κάποιες από αυτές με αντικρουόμενα συμπεράσματα. Αντίστοιχα με τους ενήλικες, η εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης είναι αναγκαία προϋπόθεση αλλά η ανεπάρκεια των β-κυττάρων είναι απαραίτητη για την εξέλιξη από τη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη σε προδιαβήτη και διαβήτη σε παιδιά και εφήβους. Παρόλο που τα ποσοστά του ΣΔ τύπου 2 αυξάνονται, η συνολική επίπτωση παραμένει χαμηλή, εάν συγκριθεί με αυτή του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη (τύπου 1). Καθώς όμως παιδιά με διαβήτη τύπου 1 γίνονται παχύσαρκα, η κλινική διάκριση μεταξύ παιδιών με ΣΔ τύπου 2 και παχύσαρκων παιδιών με ΣΔ τύπου 1 γίνεται δύσκολη, λόγω της αλληλεπικαλυπτόμενης κλινικής εικόνας τους και της αποδεδειγμένης αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος σε παιδιά διαγνωσμένα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα

τελευταία είναι μάλλον παχύσαρκα παιδιά με αυτοάνοσης αιτιολογίας ΣΔ τύπου 1, που έχουν λανθασμένα διαγνωσθεί με ΣΔ τύπου 2. Υπάρχει ανάγκη περαιτέρω έρευνας πάνω στις παθοφυσιολογικές, ανοσολογικές και μεταβολικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο αυτών κατηγοριών με σκοπό τον σχεδιασμό της καταλληλότερης θεραπευτικής παρέμβασης.

1.7. Γονίδιο SLC2A2, πολυμορφισμός rs11920090

Ο πολυμορφισμός, του οποίου την αλληλεπίδραση με την πρόσληψη ολικής άλεσης δημητριακών θα μελετήσουμε, είναι ο rs11920090 του γονιδίου SLC2A2.

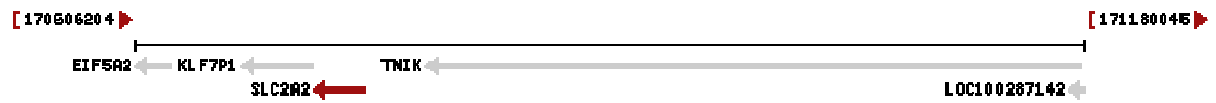
Το επίσημο ολοκληρωμένο όνομα του γονιδίου SLC2A2 είναι: solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 2, και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη. Η θέση γονιδίου είναι στο χρωμόσωμα 3, στη θέση 3q26.1-q26.2

Η δομή του γονιδίου (κωδικοποιούσα περιοχή, αμετάφραστες περιοχές) καθώς και η θέση του στο χρωμόσωμα φαίνονται στις παρακάτω εικόνες.

Εικόνα 1.ε.: Απεικόνιση της δομής του γονιδίου SLC2A2



Εικόνα 1.στ.: Απεικόνιση του χρωμοσώματος 3 που εδράζεται το γονίδιο SLC2A2



Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί είναι ο μεταφορέας της γλυκόζης GLUT2, μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, υπεύθυνη για τη διευκολυνόμενη μεταφορά της γλυκόζης σε διάφορους ιστούς.

1.8. Μεταβολισμός μονοσακχαριτών⁷⁰

Η γλυκόζη και η γαλακτόζη απορροφώνται από τα βλεννογόνα κύτταρα με ενεργητική μεταφορά ενώ η φρουκτόζη εισέρχεται σε αυτά με υποβοηθούμενη διάχυση. Η διαδικασία της ενεργητικής μεταφοράς απαιτεί ενέργεια και τη συμμετοχή ενός ειδικού μεταφορέα. Ο μεταφορέας γλυκόζης-γαλακτόζης επισημαίνεται με τα αρχικά SGLT1, από τον αγγλικό όρο sodium-glucose transporter 1. Πρόκειται για ένα πρωτεϊνικό σύμπλοκο που ενεργεί σε συνέργεια με την αντλία Na^+/K^+ -ATPάσης, η οποία καταναλώνοντας ATP παρέχει την ενέργεια για τη μεταφορά του σακχάρου κατά μήκος των κυττάρων του βλεννογόνου. Η γλυκόζη και η γαλακτόζη δεν μπορούν να συνδεθούν στον μεταφορέα εάν δεν προηγηθεί η πρόσληψη ιόντων Na^+ . Η μετάλλαξη του γονιδίου SGLT1 συνδέεται με την εμφάνιση δυσαπορρόφησης της γλυκόζης και της γαλακτόζης.

Ο μηχανισμός απορρόφησης της φρουκτόζης δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Έχει βρεθεί πως παρουσία γλυκόζης, απορροφάται με ενεργητική μεταφορά, ανεξάρτητα από την εξαρτώμενη από Na μεταφορά της γλυκόζης, σε ρυθμό χαμηλότερο από αυτόν της μεταφοράς της γλυκόζης. Απουσία γλυκόζης, έχει βρεθεί πως μπορεί να προσληφθεί με υποβοηθούμενη μεταφορά και τη συμμετοχή ενός ειδικού μεταφορέα (του GLUT5).

Η γλυκόζη μετά την απορρόφησή της, φαίνεται να εγκαταλείπει τα βλεννογόνα κύτταρα της βασικοπλευρικής επιφάνειας μέσω τριών οδών. Το 15% περίπου

διαρρέει διαμέσου της ψηκτροειδούς παρυφής πίσω στον εντερικό αυλό, το 25% διαχέεται διαμέσου της βασικοπλευρικής μεμβράνης στην κυτταρική κυκλοφορία του αίματος, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό (περίπου 60%) μεταφέρεται από τα εντεροκύτταρα στην κυκλοφορία μέσω ενός μεταφορέας που βρίσκεται στον ορογόνο υμένα. Μικρή ποσότητα γλυκόζης χρησιμοποιείται από τα βλεννογόνα κύτταρα για την κάλυψη των ενεργειακών τους αναγκών.

Μετά τη μεταφορά διαμέσου των τοιχωμάτων του εντέρου, οι μονοσακχαρίτες εισέρχονται στην πυλαία κυκλοφορία, απ' όπου μεταφέρονται στο ήπαρ. Μέρος της γλυκόζης περνά στη συστηματική κυκλοφορία και διανέμεται σε άλλους ιστούς, όπως οι μύες, οι νεφροί και ο λιπώδης ιστός. Η πρόσληψή της από αυτούς τους ιστούς γίνεται με υποβοηθούμενη μεταφορά. Στο σκελετικό μυ και το λιπώδη ιστό η διαδικασία είναι ινσουλινοεξαρτώμενη, ενώ στο ήπαρ είναι ανεξάρτητη από την ινσουλίνη.

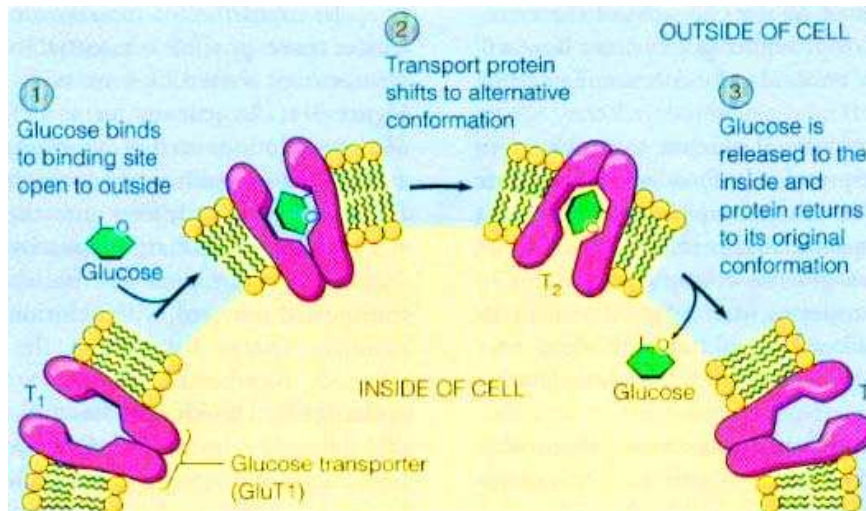
1.8.1. Μεταφορείς γλυκόζης⁷⁰

Η γλυκόζη χρησιμοποιείται από μία μεγάλη ποικιλία κυττάρων υπό κανονικές συνθήκες και επομένως η συγκέντρωσή της στο αίμα πρέπει να ρυθμίζεται με ακρίβεια. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα παράδειγμα των επιπτώσεων της διαταραχής της ρύθμισης της γλυκόζης. Η κυτταρική πρόσληψη της γλυκόζης απαιτεί τη μεταφορά της κατά μήκος της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, κάτι που δεν μπορεί να συμβεί με απλή διάχυση, γιατί το ιδιαίτερα πολικό μόριο της γλυκόζης δε μπορεί να διαλυθεί στη μη πολική λιποειδή διπλοστιβάδα. Σε ορισμένα απορροφητικά κύτταρα, όπως αυτά του εντερικού βλεννογόνου, η γλυκόζη μπορεί να μεταφερθεί ενεργητικά διαμέσου της κυτταρικής

μεμβράνης, ενάντια στην κλίση της συγκέντρωσής της, με ένα μεταφορικό σύστημα που εξαρτάται από την αντλία Na^+/K^+ -ATPάσης. Όλα σχεδόν τα υπόλοιπα κύτταρα του οργανισμού προσλαμβάνουν τη γλυκόζη με έναν παθητικό μηχανισμό, ο οποίος απαιτεί την ύπαρξη εξειδικευμένων μεταφορέων και δεν απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας. Οι πρωτεΐνες μεταφορείς που συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία καλούνται μεταφορείς γλυκόζης (Glucose transporters, GLUT).

Στο σύνολό τους, όλες οι πρωτεΐνες μεταφορείς έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό. Είναι εγκάρσιες πρωτεΐνες που διαπερνούν τη λιποειδική διπλοστιβάδα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, οι περισσότεροι παραπάνω από μία φορά. Είναι προσανατολισμένοι με τέτοιο τρόπο ώστε οι υδρόφιλες περιοχές της πολυπεπτιδικής αλυσίδας να εισέρχονται είτε στον εξωκυττάριο είτε στον ενδοκυττάριο χώρο, ενώ οι υδρόφοβες περιοχές να διασχίζουν τη μεμβράνη και να παρατίθενται κατά μήκος της λιποειδικής μήτρας της μεμβράνης.

Εικόνα 1.δ.: Δείχνει τη μορφή των μεταφορέων της γλυκόζης, τη διάτξή τους στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και τη διαδικασία μεταφοράς της γλυκόζης⁶⁹.



Στην απλή του μορφή ένας μεταφορέας γλυκόζης:

- Φέρει ένα ειδικό σημείο σύνδεσης για το μόριο της γλυκόζης
- Υπόκειται σε μορφολογική τροποποίηση όταν αυτός συνδεθεί με το μόριο το οποίο μεταφέρει επιτρέποντάς του να μεταφερθεί στην άλλη μεριά της μεμβράνης και να αποσυνδεθεί
- Έχει την ικανότητα να αντιστρέψει τη μορφολογική αυτή τροποποίηση χωρίς η γλυκόζη να είναι δεσμευμένη στο μεταφορέα, ώστε η διαδικασία να μπορεί να επαναληφθεί.

Έξι ισομορφές μεταφορέων γλυκόζης έχουν περιγραφεί: οι μεταφορείς GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4, GLUT5, GLUT7. Κάθε ισομορφή έχει ξεχωριστή κατανομή στους διάφορους ιστούς και διαφορετικές βιοχημικές ιδιότητες, ενώ όλοι συνεισφέρουν στην απομάκρυνση της γλυκόζης από την κυκλοφορία του αίματος.

Πίνακας 1.γ.: Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η κατανομή των διαφόρων μεταφορέων στους ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού⁷⁰.

Ονομασία	Ρύθμιση ινσουλίνη	από	Κύρια σημεία έκφρασης
GLUT1	Όχι		Ερυθροκύτταρα, αιματοεγκεφαλικός φραγμός, πλακούντας, εμβρυικοί ιστοί
GLUT2	Όχι		Ήπαρ, β-κύτταρα παγκρέατος, νεφροί, λεπτό έντερο
GLUT3	Όχι		Εγκέφαλος (νευρώνες)
GLUT4	Ναι		Ωχρά και λευκά λιποκύτταρα, καρδιά και σκελετικοί μύες
GLUT5	Όχι		Λεπτό έντερο (μεταφορά φρουκτόζης)
GLUT7	Όχι		Ενδοπλασματικό δίκτυο ηπατοκυττάρων

Οι ισομορφές GLUT1 και GLUT3 πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνες για τη βασική μεταφορά της γλυκόζης και ο αριθμός τους δεν επηρεάζεται από τη δράση της ινσουλίνης. Το ίδιο ισχύει και για την ηπατική ισομορφή GLUT2, που είναι υπαύθυνη για τη μεταφορά της γλυκόζης από και προς τα ηπατοκύτταρα. Ο GLUT4, αντίθετα, είναι πολύ ευαίσθητος στην ινσουλίνη και η συγκέντρωσή του στη μεμβράνη των κυττάρων αυξάνει κατά πολύ ως αποτέλεσμα της αύξησης της συγκέντρωσης της ορμόνης αυτής⁷⁰.

1.8.2. Μεταφορέας γλυκόζης GLUT2

Ο μεταφορέας γλυκόζης GLUT2 (Glucose transporter 2), επίσης γνωστός ως solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 2 (SLC2A2), είναι μια διαμεμβρανική μεταφορική πρωτεΐνη που επιτρέπει την παθητική

μεταφορά της γλυκόζης μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Είναι ο κύριος μεταφορέας για τη μεταφορά της γλυκόζης μεταξύ ηπατοκυττάρων και αίματος, καθώς και για την επαναρρόφηση γλυκόζης στα νεφρικά σωληνάκια. Στους ανθρώπους, η πρωτεΐνη αυτή κωδικοποιείται από το γονίδιο SLC2A2^{58,59}.

Ο μεταφορέας γλυκόζης GLUT2 είναι ένας υψηλής χωρητικότητας αλλά χαμηλής συγγένειας μεταφορέας, που συναντάται στις κυτταρικές μεμβράνες των ηπατικών κυττάρων, των β-κυττάρων του παγκρέατος, των κυττάρων του υποθαλάμου και της βασικοπλευρικής μεμβράνης των εντεροκυττάρων και των νεφρικών σωληναρίων^{60,61}. Έχει προταθεί ότι στα β-κύτταρα του παγκρέατος ο GLUT2 παίρνει μέρος στη ρύθμιση «γλυκοζο-εξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης» (glucose-stimulated insulin secretion, GSIS) και πως σε καταστάσεις σακχαρώδους διαβήτη η έκφρασή του μειώνεται πολύ στα μη ευαίσθητα στη γλυκόζη νησίδια. Τα αποτελέσματα μελετών όσον αφορά στο ρόλο του μεταφορέα στο μηχανισμό έκκρισης ινσουλίνης (GSIS) είναι αντικρουόμενα. Παρόλο που κάποιες ισχυρίζονται την εμπλοκή και τον σαφή ρόλο του μεταφορέα, άλλες υποστηρίζουν πως και απουσία του GLUT2 η GSIS γίνεται φυσιολογικά⁶¹.

Σε μελέτη των Guillam et al.⁶¹ φάνηκε πως ομόζυγα, και όχι ετερόζυγα, ποντίκια με ανεπάρκεια μεταφορέα GLUT2 εμφάνισαν υπεργλυκαιμία και χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης, με ταυτόχρονα υψηλά επίπεδα γλυκαγόνης, ελεύθερων λιπαρών οξέων και β-υδροξυβουτυρικού. In vivo, η ανοχή τους στη γλυκόζη ήταν διαταραγμένη. In vitro, τα β-κύτταρα του παγκρέατος εμφανίζουν κακό έλεγχο στην έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης και

μειωμένη GSIS, ενώ η εκκριτική απόκριση σε συστατικά εκτός της γλυκόζης είναι φυσιολογική. Το γεγονός αυτό συνοδεύεται και από αλλαγές στην ανάπτυξη των παγκρεατικών νησιδίων, που αποδεικνύεται από την αντιστροφή της αναλογίας των α- προς των β- κυττάρων του παγκρέατος. Συμπερασματικά, ο μεταφορέας GLUT2 είναι απαραίτητος για τη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης και τη σωστή λειτουργία και ανάπτυξη της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Η έλλειψή του οδηγεί σε συμπτώματα ανάλογα με αυτά του μη-ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη.

Κατά την τελευταία δεκαετία, έχουν ανακαλυφθεί τρεις βασικές λειτουργίες της πρωτεΐνης μεταφορέα GLUT2. Πρώτον, μεταλλάξεις του GLUT2 προκαλούν το σπάνιο αλλά σοβαρό σύνδρομο Fanconi-Bickel, που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη αποθήκευση γλυκογόνου, ηπατομεγαλία, μειωμένη επαναρρόφηση γλυκόζης από τα νεφρικά σωληνάκια και συμπτώματα διαβήτη⁸³⁻⁸⁶. Δεύτερον, η θέση του μεταφορέα GLUT2 στην επιφάνεια των κυττάρων αποτελεί ρυθμιστικό μηχανισμό της συγκέντρωσης γλυκόζης. Για παράδειγμα μετά την κατανάλωση ενός γεύματος πλούσιου σε γλυκόζη η συγκέντρωση των μεταφορέων στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου αυξάνεται, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την απορρόφηση της γλυκόζης από τα εντεροκύτταρα. Μεταλλάξεις στο γονίδιο του μεταφορέα προκαλούν συχνά ανωμαλίες στην εδραίωσή του στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, με αποτέλεσμα διαταραχές στην έκκριση ινσουλίνης και στην ομοιόσταση της γλυκόζης γενικότερα⁹⁰. Τρίτον, ο GLUT2 λειτουργεί σαν υποδοχέας γλυκόζης που συμμετέχει στην ομοιόσταση της γλυκόζης (έκκριση ινσουλίνης, επαναρρόφηση γλυκόζης από τα νεφρικά σωληνάκια, απορρόφηση γλυκόζης από εντεροκύτταρα)⁸².

Μελέτες των πολυμορφισμών του γονιδίου του GLUT2 έχουν εξάγει αντικρουόμενα αποτελέσματα, όσον αφορά στη συσχέτισή τους με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο πολυμορφισμός Thr110Ile, που ανακαλύφθηκε το 1994, δε συσχετίστηκε με μειωμένη μεταφορική ικανότητα του GLUT2, αλλά με στατιστικά σημαντική αυξημένη προτίμηση στην κατανάλωση απλών σακχάρων κατά 14% σε δύο πληθυσμούς στον Καναδά⁸⁷. Το αποτέλεσμα αυτό απαιτεί επιβεβαίωση πριν το γονίδιο του GLUT2 θεωρηθεί υπεύθυνο για διαταραχές πρόσληψης τροφής. Δράσεις του GLUT2 στα νευρωνικά κύτταρα πιθανόν να βοηθήσει στην κατανόηση του ρόλου του στις διατροφικές προτιμήσεις.

Κάποιες μελέτες όπως αυτές των Li et al.1991⁹¹ και Baroni et al 1992⁹² έδειξαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών του SLC2A2 και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Άλλες έδειξαν συσχέτιση διαφόρων πολυμορφισμών με αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση της νόσου. Μία από αυτές⁹³ μελέτησε τους πολυμορφισμούς rs5393, rs5393, rs5400 και rs5404 του γονιδίου SLC2A2. Τα αποτελέσματα έδειξαν θετική συσχέτιση των πολυμορφισμών rs5393 και rs5400 με τη μετάβαση από την κατάσταση προ-διαβήτη στο διαβήτη. Επίσης έδειξαν συσχέτιση και των τεσσάρων πολυμορφισμών με αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση της νόσου.

Η μελέτη των Barroso et al.⁸⁸ έδειξε ισχυρή συσχέτιση τριών πολυμορφισμών του γονιδίου SLC2A2 (IVS5-15, T198, T110I) με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και με χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης. Ένας από αυτούς (T198) συσχετίστηκε επίσης και με χαμηλότερα επίπεδα μεταγευματικής γλυκόζης. Συμπερασματικά, προτείνουν πως το γονίδιο SLC2A2 είναι

υπολογίσιμος υποψήφιος στην αιτιολογία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, από τη στιγμή που είναι ένας μεταφορέας με υψηλή Km που ρυθμίζει την είσοδο της γλυκόζης στα β-κύτταρα του παγκρέατος, αποτελώντας σημαντικό κρίκο στο μηχανισμό έκκρισης της ινσουλίνης. Ο μεταφορέας GLUT2, επίσης, εκφράζεται έντονα στο ήπαρ, σημαντικό όργανο στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Σημειωτέον ότι τα αλληλόμορφα που συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2, συσχετίστηκαν επίσης με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, κάτι που φανερώνει την επίδρασή τους στην έκκριση ινσουλίνης. Παρόλα αυτά, η ερμηνεία των μηχανισμών στους οποίους εμπλέκονται οι πολυμορφισμοί είναι δύσκολη και συνεπώς υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω έρευνα για την ταυτοποίηση των μηχανισμών αυτών και της επίδρασής τους στον κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη τύπου 2.

Κεφάλαιο 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Πληθυσμός & Δείγμα Μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης GENDAI (Gene-Diet Attica Investigation on childhood obesity)⁷¹ αποτελείται από μαθητές πέμπτης και έκτης τάξης Δημοτικού του Νομού Αττικής. Έγκριση για την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης μελέτης λήφθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και από το Παιδαγωγικό Ινστιτούτο.

Όσο αφορά στις περιοχές από τις οποίες προέρχεται ο μελετώμενος πληθυσμός, έγινε προσπάθεια ώστε να υπάρξει συμμετοχή σχολείων από διάφορες περιοχές, και τελικά να υπάρχουν συμμετέχοντες από ένα μεγάλο εύρος του Νομού Αττικής.

Συνοπτικά, η διαδικασία συλλογής δείγματος της μελέτης διακρίνεται σε 3 στάδια:

1. Παρουσίαση της έρευνας και των διαδικασιών αυτής στον πληθυσμό-στόχο και την εθελοντική ένταξη των ατόμων στην έρευνα μετά από ενυπόγραφη συγκατάθεση των γονέων/κηδεμόνων αυτών.
2. Αξιολόγηση κάθε εθελοντή ξεχωριστά με στόχο τη συλλογή δεδομένων, η οποία περιελάμβανε ιατρική εξέταση των παιδιών (μέτρηση αρτηριακής πίεσης και την αξιολόγηση της σεξουαλικής τους ωρίμανσης), ανθρωπομετρία, συλλογή δειγμάτων αίματος νηστείας, αξιολόγηση διαιτητικής συμπεριφοράς (ανάκληση 24-ώρου, ερωτηματολόγιο διατροφικών συνηθειών, ερωτηματολόγιο αξιολόγησης προσκόλλησης της δίαιτας στη Μεσογειακή Διατροφή), αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας (ανάκληση 24-ωρού), λήψη οικογενειακού ιστορικού, δημογραφικών δεδομένων, καθώς επίσης και δεδομένων της ανάπτυξης τους (βάρος και ύψος) από την βρεφική ηλικία.
3. Δεύτερη αξιολόγηση της διαιτητικής συμπεριφοράς και σωματικής δραστηριότητας (ανακλήσεις 24-ώρου) 3-10 ημέρες μετά την πρώτη συνέντευξη.

Το σύνολο των μαθητών, οι οποίοι προέρχονταν από 48 σχολεία, ήταν 3124 ενώ ο αριθμός των μαθητών ο οποίος σε πρώτη φάση έδωσε ενυπόγραφο συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής ήταν 1207 (ποσοστό αρχικής συμμετοχής 38,6%). Οι μαθητές οι οποίοι τελικά συμμετείχαν στη μελέτη ήταν 1138 οπότε και το τελικό ποσοστό συμμετοχής ανέρχεται σε 36,4%.

2.2 Ανθρωπομετρία

Για την μέτρηση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών ζητήθηκε από τα παιδιά να φορούν ελαφρύ ρουχισμό. Το σωματικό βάρος των παιδιών μετρήθηκε με ηλεκτρονικό ζυγό ακριβείας στο πλησιέστερο 0,5 kg. Το ύψος μετρήθηκε στο πλησιέστερο 0,5 cm με φορητό αναστημόμετρο προσαρμοσμένο σε κατακόρυφο τοίχο. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος υπολογίστηκε με τον τύπο $ΔΜΣ = ΒΑΡΟΣ\ (kg) / ΥΨΟΣ^2\ (m^2)$.

Οι περιφέρειες μέσης, ισχίων και μέσου βραχίονα μετρήθηκαν στο πλησιέστερο 0,1 cm με πλαστική μεζούρα και ο δείκτης λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (WHR) υπολογίστηκε με τον τύπο $WHR = \text{περιφέρεια μέσης (cm)} / \text{περιφέρεια ισχίων (cm)}$. Η περιφέρεια μέσου βραχίονα (mid-upper arm circumference) μετρήθηκε σε γυμνό βραχίονα στη μισή απόσταση μεταξύ ακρώμιου οστού της ωμοπλάτης και την εσωτερική κορυφή του αγκώνα. Η περιφέρειας μέσης, μετρήθηκε απουσία ρουχισμού, στο μέσο της απόστασης μεταξύ του τελευταίου πλευρού και του άκρου του λαγονίου οστού, περίπου στο ύψος του αφαλού. Η περιφέρεια ισχίων μετρήθηκε στο σημείο που παρουσίαζε την μεγαλύτερη περίμετρο.

Για την εκτίμηση του σωματικού λίπους μετρήθηκαν οι δερματικές πτυχές τρικεφάλου και υποωμοπλατιαίου μυός στο πλησιέστερο 0,2 mm με δερματοπτυχόμετρο Lange (Cambridge Scientific Instruments, Cambridge, MA, USA). Οι μετρήσεις έγιναν στην δεξιά πλευρά του σώματος (δεξιός βραχίονας). Πραγματοποιήθηκαν δύο μετρήσεις και υπολογίστηκε ο μέσος όρος. Οι δερματοπτυχές τρικεφάλου προσδιορίστηκαν ως εξής: με μεζούρα

μετρήθηκε κάθετα στο πίσω μέρος του βραχίονα η απόσταση μεταξύ του κατώτερου ορίου του ακρώμιου οστού και του ωλέκρανου (εσωτερικής κορυφής του αγκώνα), ενώ το χέρι σχηματίζει ορθή γωνία. Με ένα στυλό σημειώθηκε το σημείο αυτό και στη συνέχεια ο εξεταστής ανασήκωσε το δέρμα κατά 1 εκ. άνω του μέσου και κρατώντας με το ένα χέρι του την δερματοπτυχή και με το άλλο χέρι το δερματοπυχόμετρο, πραγματοποίησε την μέτρηση προσέχοντας να περιλαμβάνεται όλη η δερματοπτυχή αφήνοντας απ'έξω τον μυϊκό ιστό. Η υποωμοπλάτιος δερματοπτυχή μετρήθηκε δύο εκατοστά κάτω από την έσω γωνία του οστού της ωμοπλάτης σε μία νοητή διαγώνια γραμμή (45° με το οριζόντιο ή/και κάθετο επίπεδο). Για την αξιολόγηση του ποσοστού σωματικού λίπους από της παραπάνω δερματοπτυχές χρησιμοποιήθηκαν οι εξισώσεις του Slaughter ξεχωριστά για αγόρια και κορίτσια οι οποίες βασίζονται στην μέτρηση του αθροίσματος της δερματοπτυχής τρικέφαλου και της υποωμοπλατιαίας δερματοπτυχής^{75,76}.

Τα παιδιά κατηγοριοποιήθηκαν ως ελλειποραβή φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαρα ή παχύσαρκα σύμφωνα με τις οριακές τιμές του ΔΜΣ που έχουν αναπτύξει οι Cole et al και έχει υιοθετήσει η Διεθνής Ομάδα Δράσης για την Παχυσαρκία (IOTF). Οι συγκεκριμένες τιμές προτιμήθηκαν από τα οριακά ποσοστημόρια των καμπυλών ανάπτυξης του CDC γιατί οι καμπύλες αυτές έχουν σχεδιαστεί βάση στοιχείων του αμερικάνικου πληθυσμού ενώ οι οριακές τιμές του Cole προέρχονται από στοιχεία 6 μεγάλων ερευνών από διάφορα κράτη, μεταξύ των οποίων και 2 ευρωπαϊκά (Ολλανδία, Μεγάλη Βρετανία), οι πληθυσμοί των οποίων αντιπροσωπεύουν καλύτερα τον ελληνικό πληθυσμό. Επιπλέον οι οριακές τιμές του Cole αντιστοιχούν στις διεθνώς

αναγνωρισμένες και ευρέως χρησιμοποιούμενες οριακές τιμές του ΔΜΣ για το υπερβάλλον βάρος (25 kg/m^2) και την παχυσαρκία (30 kg/m^2)^{77,78}.

2.3 Διατροφική αξιολόγηση

Η συλλογή διατροφικών πληροφοριών έγινε τόσο με την χρήση ανακλήσεων 24ώρου όσο και με την χρήση ερωτηματολογίων. Στην συγκεκριμένη έρευνα πραγματοποιήθηκαν 2 ασυνεχείς ανακλήσεις 24ώρου για κάθε παιδί. Η πρώτη ανάκληση πραγματοποιήθηκε στο σχολείο μέσω μίας ατομικής συνέντευξης για κάθε παιδί, την ίδια ημέρα κατά την οποία συλλέχτηκαν τα δείγματα αίματος και οι λοιπές πληροφορίες. Η δεύτερη ανάκληση πραγματοποιήθηκε τηλεφωνικά 3-10 ημέρες αργότερα και πάντα σε διαφορετική ημέρα σε σχέση με την πρώτη ανάκληση⁷⁴. Τα παιδιά καλούνταν να αναφέρουν τα τρόφιμα και ποτά που κατανάλωσαν το προηγούμενο 24ωρο, την ποσότητα, την μάρκα του τροφίμου καθώς και την ώρα και τον τόπο κατανάλωσης. Η διαδικασία της ανάκλησης πραγματοποιούνταν από εκπαιδευμένους διαιτολόγους και φοιτητές διαιτολογίας και ακλουθούσε συγκεκριμένο κοινό πρωτόκολλο από όλους τους ερευνητές. Προπλάσματα τροφίμων και βοηθητικά εργαλεία όπως φλιτζάνια και κουτάλια χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό του μεγέθους μερίδας.

Στη συνέχεια τα δεδομένα από τις δυο ανακλήσεις καταχωρούνταν στο ειδικό λογισμικό Nutritionist Pro, version 2.2(Axxya Systems-Nutritionist Pro, Stafford, TX, USA). Η βάση δεδομένων του Nutritionist Pro εμπλουτίστηκε προσθέτοντας αναλύσεις παραδοσιακών τροφίμων και συνταγών^{79,80} καθώς και με πληροφορίες για τη διατροφική σύσταση κάποιων τυποποιημένων

τροφίμων όπως αυτή παρουσιάζονταν στις ετικέτες των τροφίμων ή παραχωρούνταν μετά από ειδική αίτηση από τις βιομηχανίες τροφίμων. Συνολικά καταχωρήθηκαν 124 συνταγές, 21 παραδοσιακά και 47 τυποποιημένα τρόφιμα.

Προσθετικά αξιολογήθηκε και η συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων μέσω ενός σταθμισμένου ερωτηματολογίου συχνότητας που βασίστηκε σε τροποποίηση αυτοσυμπληρούμενου ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης (FFQ) σχεδιασμένο για παιδιά και εφήβους (Rockett et al 1997) μέσω του οποίου λαμβάνονταν πληροφορίες σχετικά με το πόσο συχνά κατανάλωσε τα αναγραφόμενα 116 τρόφιμα τη χρονιά που μας πέρασε.

Από τις 2 ανακλήσεις 24ωρου υπολογίζεται και ο μέσος όρος κατανάλωσης των παιδιών των παιδιών σε 21 ομάδες τροφίμων (μερίδες ανά ημέρα) για τον προσδιορισμό των μερίδων των ομάδων τροφίμων χρησιμοποιούνται οι μικρομερίδες που αναφέρονται στις διατροφικές οδηγίες για ενήλικες στην Ελλάδα όπως συντάχθηκαν από το Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας, Πρόνοιας και Κοινωνικής Ασφάλισης. Τα σύνθετα τρόφιμα τα οποία καταναλώθηκαν από τα παιδιά αναλύθηκαν στα επιμέρους συστατικά τους με βάση τον μέσο όρο των τυπικών συνταγών.

Για τη μέτρηση της κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης αναλυτικά εκτιμήθηκε η παρακάτω ομάδα τροφίμων:

- Μη επεξεργασμένα δημητριακά

1 μερίδα 1 φέτα (~ 30 γρ) ψωμί ολικής άλεσης,

⇒ 2 φρυγανιές ολικής άλεσης,

½ φλιτζάνι δημητριακά ολικής άλεσης,
½ φλιτζάνι μαγειρεμένα μακαρόνια, ρύζι, κριθάρι μη
αποφλοιωμένα, 2 cream crackers ολικής άλεσης,
20 γρ παξιμάδι ολικής άλεσης

2.4 Αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας

Η φυσική δραστηριότητα των παιδιών αξιολογήθηκε με ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας του Sallis, το οποίο έχει ελεγχθεί για την εγκυρότητα και την ισχύ του. Στο ερωτηματολόγιο τα παιδιά καλούνται να σημειώσουν όλες τις δραστηριότητες που είχαν κάνει το προηγούμενο 24ωρο από μια λίστα που περιείχε 21 δραστηριότητες, όπως διάφορα αθλήματα, δουλειές στο σπίτι, περπάτημα κλπ, καθώς και την ένταση της άσκησης. Στο ερωτηματολόγιο υπήρχε επίσης ένα κομμάτι όπου τα παιδιά κατέγραφαν και τις ώρες παρακολούθησης τηλεόρασης ή βίντεο και την ενασχόληση με ηλεκτρονικά παιχνίδια σε βίντεο ή υπολογιστή την προηγούμενη μέρα⁸¹.

2.5 Δημογραφικά στοιχεία

Οι γονείς των παιδιών κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία της οικογένειας, δηλαδή την καταγωγή και την ηλικία των γονέων, την επαγγελματική τους κατάσταση, το μορφωτικό επίπεδο, την οικογενειακή και την οικονομική κατάσταση. Επίσης, το ερωτηματολόγιο περιείχε ένα σκέλος, όπου οι γονείς έπρεπε να συμπληρώσουν την ομάδα αίματός, το βάρος και το ύψος τους τέλος ένα

σκέλος, όπου έπρεπε να δώσουν πληροφορίες σχετικά με το βάρος γέννησης και το θηλασμό του συμμετέχοντος παιδιού.

2.6 Οικογενειακό ιστορικό

Οι γονείς των παιδιών κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με ασθένειες που πιθανόν να εμφανίζουν οι πρώτου βαθμού συγγενείς του παιδιού (γονείς, αδέρφια, παππούδες, γιαγιάδες), όπως παχυσαρκία, διαβήτη, καρδιαγγειακές ασθένειες και καρκίνο.

2.7 Εργαστηριακές αναλύσεις

Δείγμα φλεβικού αίματος συλλέχθηκε μετά από ολονύχτια νηστεία (≥ 10 ώρες).

Από κάθε παιδί λήφθηκαν ~3ml αίματος για:

- γενική εξέταση αίματος (αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, λευκά και ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, MCV, MCH, MCHC),
- απομόνωση πλάσματος για ορμονικές εξετάσεις,
- απομόνωση του DNA από τα λευκά αιμοσφαίρια.

Επίσης λήφθηκαν ~8ml αίματος για:

- βιοχημικές εξετάσεις (γλυκόζη ορού, ολική χοληστερόλη ορού, HDL-χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια ορού)

2.7.1.Απομόνωση βιολογικών υλικών

Στα δείγματα αίματος πραγματοποιήθηκε απομόνωση ορού και πλάσματος, έπειτα από φυγοκέντριση (3000 rpm, 10 λεπτά, 4°C). Τα δείγματα ορού και πλάσματος αποθηκεύτηκαν στους -80°C.

2.7.2.Απομόνωση DNA

Ποσότητα 5ml αίματος από κάθε εθελοντή χρησιμοποιήθηκε για απομόνωση DNA, με τη μέθοδο του χλωριούχου νατρίου (NaCl)⁷³. Συνοπτικά, η μέθοδος περιελάμβανε τη συλλογή της στοιβάδας λευκών κυττάρων ύστερα από φυγοκέντριση (3000 rpm, 10 λεπτά, 4°C) του δείγματος αίματος και ανάμειξή της με 50ml διαλύματος Λύσης I με αραίωση 1x (διάλυμα Λύσης I 20x: 82,9g NH₄CL, 10,01g KHCO₃, 20ml EDTA 0,5M, απεσταγμένο νερό ως τα 500ml, pH=7,4). Ακολούθησε επώαση σε πάγο (20 λεπτά) και φυγοκέντριση (2000 rpm, 10 λεπτά, 4°C). Απομακρύνθηκε το υπερκείμενο, προστέθηκαν 25ml διαλύματος Λύσης I (αραίωση 1x) και ακολούθησε φυγοκέντριση (2500 rpm, 10 λεπτά, 4°C). Απομακρύνθηκε το υπερκείμενο και προστέθηκαν 3 ml διαλύματος Λύσης II (0,61g TrisHCL, 11,69g NaCL, 2ml EDTA 0,5M, απεσταγμένο νερό ως τα 500ml, pH=8,4). Ύστερα από ανακίνηση, προστέθηκαν 50μl πρωτεϊνάσης K (20 mg/ml) και 150μl SDS 20% (Sodium Dodecyl Sulfate). Ακολούθησε ήπια ανάδευση και επώαση στους 56°C για 8-12 ώρες. Στη συνέχεια, προστέθηκε 1ml NaCl (6M), ακολούθησε ισχυρή ανακίνηση και φυγοκέντριση (3000 rpm, 10 λεπτά, 4°C). Αν το υπερκείμενο δεν ήταν αρκετά διαυγές, επαναλήφθηκε η ανακίνηση και η φυγοκέντριση. Το υπερκείμενο μεταφέρθηκε σε 10ml αιθανόλης (96%), όπου με ήπια κυκλική ανακίνηση έγινε ορατό το DNA. Το DNA απομακρύνθηκε με πιπέτα Pasteur,

της οποίας το άκρο είχε κλείσει με θέρμανση και ξεπλύθηκε σε διάλυμα αιθανόλης 70%. Μετά την εξάτμιση της αιθανόλης, το DNA διαλυτοποιήθηκε σε 0,5ml διαλύματος TE (0,61g Tris Base, 1ml EDTA 0,5M, απεσταγμένο νερό ως τα 500ml, pH=7,4) και αποθηκεύτηκε στους -20°C.

2.7.3.Μέτρηση επιπέδων γλυκόζης

Στα δείγματα ορού του συνόλου των εθελοντών έγινε μέτρηση επιπέδων γλυκόζης νηστείας με ενζυματική χρωματομετρική μέθοδο σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή.

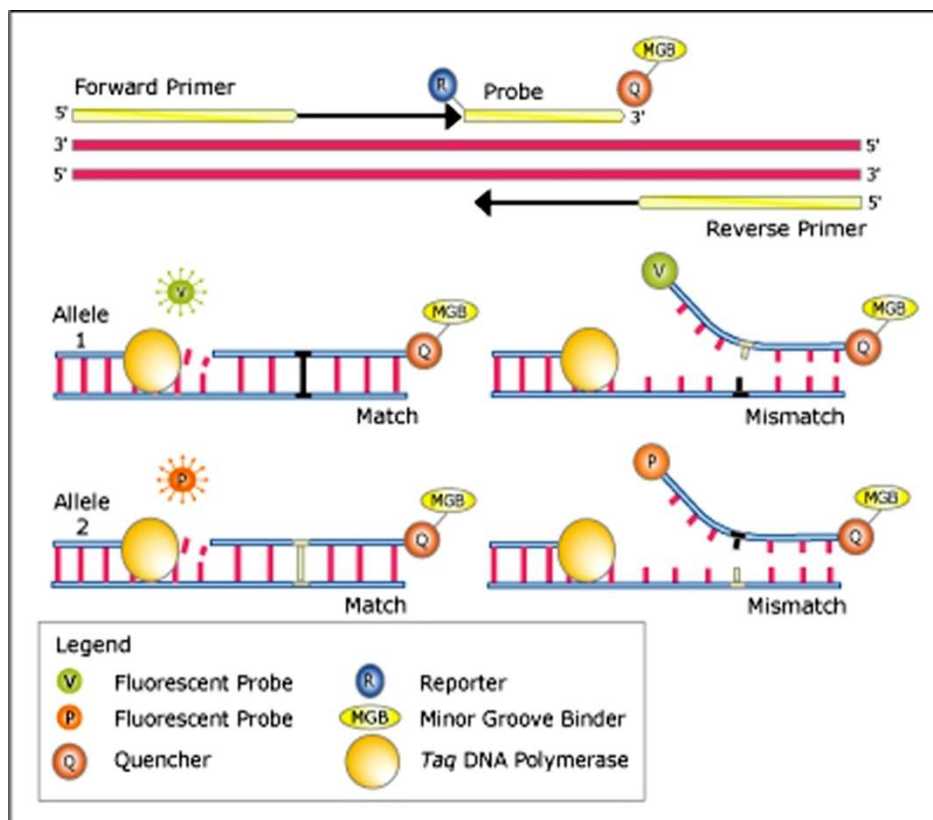
2.7.4.Γενετική ανάλυση

Η γενετική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αληθινού χρόνου Taqman⁷².

Η μέθοδος Taqman είναι μια ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο, που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό πολυμορφισμών σε συγκεκριμένη αλληλουχία του DNA. Η εφαρμογή της μεθόδου περιλαμβάνει έναν ανιχνευτή υβριδισμού (probe), που φέρει στο ένα άκρο του χρωστική φθορισμού αναφοράς (reporter) και στο άλλο άκρο χρωστική παρεμπόδισης φθορισμού (quencher). Οι χρωστικές φθορισμού που χρησιμοποιούνται είναι η 6-καρβόξυ φλουορεσκίνη (FAM) ή η χρωστική VIC ως “reporter”, και η τετραμεθυλ-6-καρβοξυροδαμίνη TAMRA ως “quencher”. Η μέθοδος Taqman περιλαμβάνει επίσης τους παράγοντες της κλασσικής PCR (εκκινητές, τριφωσφορικά δεοξυριβονουκλεοτιδία, ιόντα μαγνησίου και Taq πολυμεράση) και τα αντίστοιχα στάδια της αποδιάταξης, της σύνδεσης και επιμήκυνσης των εκκινητών. Ο ανιχνευτής υβριδισμού

συνδέεται με τον ένα από τους δύο εκκινητές της αντίδρασης και υδρολύεται από την πολυμεράση στο στάδιο της επιμήκυνσης, με αποτέλεσμα να εκπέμπεται σήμα φθορισμού αναφοράς (FAM ή VIC). Σε κάθε κυκλική επανάληψη των σταδίων πολλαπλασιάζεται το σήμα του φθορισμού, το οποίο ανιχνεύεται και ποσοτικοποιείται με τη χρήση ακτινών λέιζερ. Η αρχή της μεθόδου παρουσιάζεται στην **Εικόνα 2.α.**⁷²

Εικόνα 2.α. Συνοπτική περιγραφή της μεθόδου Taqman.



2.8 Στατιστική Επεξεργασία

Για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 13.0 for Windows.

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται στους πίνακες αποτελεσμάτων ως μέσες τιμές $\pm$ μια τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές παρουσιάζονται σαν απόλυτες συχνότητες.

Οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν είναι :

Περιγραφική στατιστική- Συχνότητες για την περιγραφή των χαρακτηριστικών του δείγματος (ηλικία, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και κλινικά χαρακτηριστικά στο σύνολο του δείγματος).

Έλεγχος χ^2 για: για την ελέγχους ανάμεσα σε κατηγορικές μεταβλητές.

Σύγκριση μέσω 2tailed t-test για: ελέγχους ανάμεσα σε συνεχείς και κατηγορικές μεταβλητές.

Correlation coefficient για : συσχετίσεις ανάμεσα σε δύο συνεχείς μεταβλητές (Pearson correlation coefficient για μεταβλητές με κανονική κατανομή και Spearman correlation coefficient σε περιπτώσεις που δεν υπήρχε κανονική κατανομή).

Τέλος χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της **πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης**, για να διαπιστωθεί η ερμηνευτική ικανότητα διαφόρων χαρακτηριστικών σε σχέση με τις μελετώμενες μεταβλητές [ΔΜΣ, επίπεδα ινσουλίνης (χρήση λογαριθμισμένων τιμών) και τιμές HOMA (χρήση λογαριθμισμένων τιμών)], έπειτα από έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα από τα μοντέλα παρουσιάζονται μέσω των σταθμισμένων συντελεστών Beta coefficients (β) με τα αντίστοιχα επίπεδα σημαντικότητας (p value).

Σε όλες τις μεθόδους επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το $\alpha=5\%$

Κεφάλαιο 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης (Παράμετροι που εξετάστηκαν και η μέση τιμή κάθε παραμέτρου στα 2 φύλα).

Πίνακας 3.1.: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Παράμετρος	Φύλο	N	Μέσος όρος	SD
Ηλικία (έτη)	Αγόρια	523	11,18	0,66
	Κορίτσια	605	11,16	0,66
Γλυκόζη Νηστείας	Αγόρια	514	86,50	8,44

(mg/dl)	Κορίτσια	584	84,65	8,62
Ολ. Αλεσης	Αγόρια	529	0,38	0,77
δημητριακά	Κορίτσια	601	0,44	0,79
(μερίδες/ημέρα)				
Ενέργεια	Αγόρια	528	2025,70	618,72
(kcal/ημέρα)	Κορίτσια	600	1774,13	554,40

Οι παρατηρούμενες συχνότητες του πολυμορφισμού rs11920090 του γονιδίου SLC2A2 στο δείγμα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 3.2.: Συχνότητα του πολυμορφισμού στο δείγμα

SNP				H-W test
	TT	TA	AA	p-value
N	676	277	24	0,5741
Ποσοστό %	69,2	28,4	2,5	

Οι γονότυποι για τον πολυμορφισμό rs11920090 του γονιδίου SLC2A2 βρίσκονται σε ισορροπία Hardy–Weinberg (Hardy–Weinberg Equilibrium test: p-value =0,5741>0,05)

Στον πίνακα 3.3. φαίνεται η επίδραση του πολυμορφισμού rs11920090 στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας των παιδιών του δείγματος, μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία. Αν και η συσχέτιση του πολυμορφισμού με τα επίπεδα γλυκόζης δεν είναι στατιστικά σημαντική, η παρουσία κάθε σπάνιου αλληλομόρφου φαίνεται να σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης.

Πίνακας 3.3.: Επίδραση του πολυμορφισμού rs11920090 στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.

	B ± Standard Error	p-value
Φύλο	-1.85 ± 0.56	0.001
Ηλικία	0.66 ± 0.43	0.124
A αλληλόμορφο	-0.76 ± 0.54	0.157

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η επίδραση της πρόσληψης δημητριακών ολικής άλεσης στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας των παιδιών Μετά από έλεγχο για τους συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία και φύλο). Η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης δεν φάνηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.

Πίνακας 3.4.: Επίδραση της κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.

	B ± Standard Error	p-value
Φύλο	-1,825 ± 0,52	0,000
Ηλικία	0,643 ± 0,391	0,100
Δημητριακά ολικής άλεσης (1 μερ/ημέρα)	-0,290 ± 0,332	0,382

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού rs11920090 με την κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας των παιδιών.

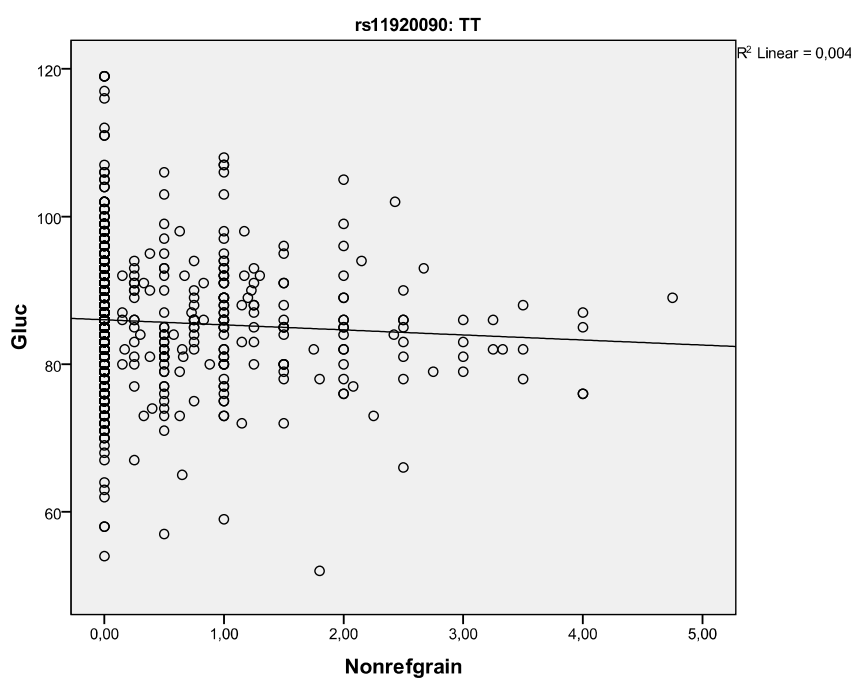
Πίνακας 3.5.: Αλληλεπίδραση πολυμορφισμού rs11920090 και κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.

	B±Standard error	p-value
Φύλο	-1.79 ± 0.57	0.002
Ηλικία	0.64 ± 0.43	0.133
Ενέργεια	0.0003 ± 0.0005	0.566
Ολ. Άλεσης	-0.75± 0.43	0.083
Δημητριακά (1 μερ/ημέρα)		
Ανά Α αλληλόμορφο	-1.22 ± 0.61	0.046
Ολ. Άλεσης Δημητριακά × Α αλληλόμορφο	1.09 ± 0.67	0.099

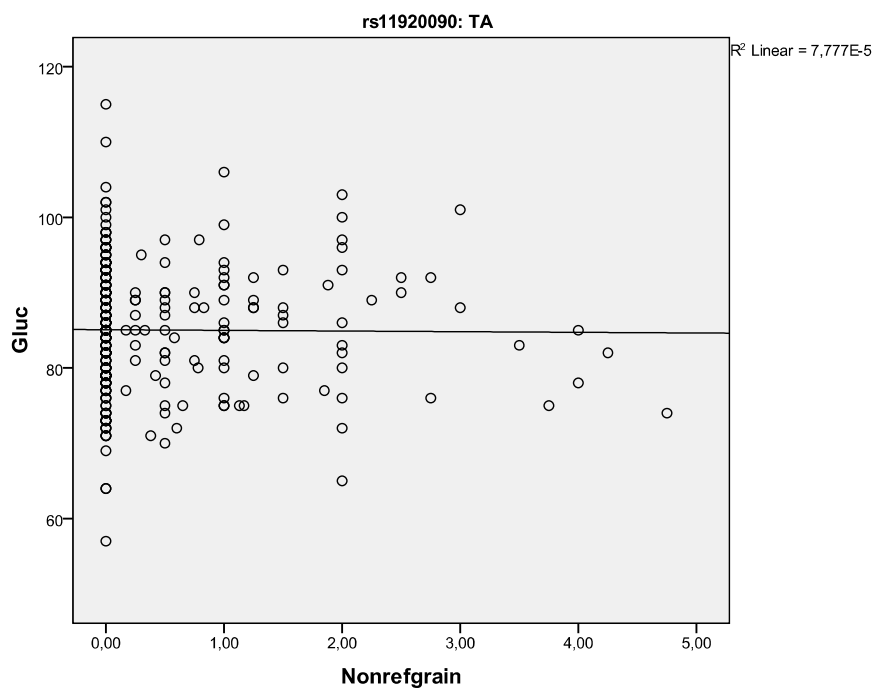
Αν και η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού με την κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης στα επίπεδα γλυκόζης δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p\text{-value} = 0,0998$), η παρουσία κάθε αλληλομόρφου Α σε ένα άτομο με κάθε επιπλέον μερίδα δημητριακών ολικής άλεσης σχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων γλυκόζης κατά $1,097 \pm 0,667 \text{ mg/dl}$, με άλλα λόγια τα ετερόζυγα άτομα για τον πολυμορφισμό rs11920090 με κάθε επιπλέον μερίδα δημητριακών ολικής άλεσης φαίνεται να έχουν υψηλότερη γλυκόζη νηστείας κατά $1,097 \pm 0,667 \text{ mg/dl}$ από τους ομόζυγους για το κοινό αλληλόμορφο.

Τα παρακάτω γραφήματα δείχνουν την αλληλεπίδραση της κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης με κάθε γονότυπο ξεχωριστά στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας των παιδιών.

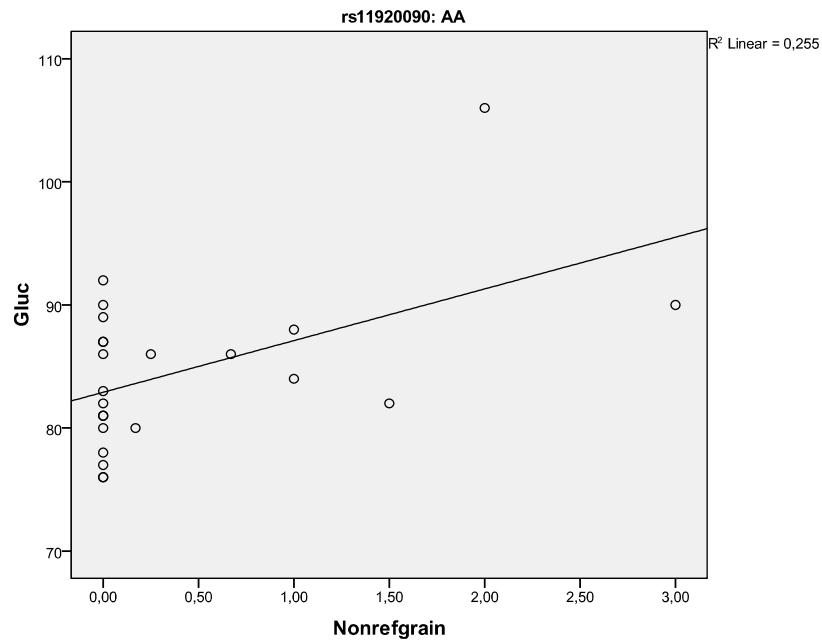
Γράφημα 3.1: Αλληλεπίδραση γονοτύπου TT και πρόσληψης δημητριακών ολικής άλεσης στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.



Γράφημα 3.2: Αλληλεπίδραση γονοτύπου TA και πρόσληψης δημητριακών ολικής άλεσης στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.



Γράφημα 3.3: Αλληλεπίδραση γονοτύπου AA και πρόσληψης δημητριακών ολικής άλεσης στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.



Όπως φαίνεται από τα διαγράμματα, μόνο ο γονότυπος AA αλληλεπιδρά με την πρόσληψη δημητριακών ολικής άλεσης, αυξάνοντας τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, παρόλο που η συσχέτιση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 1138 παιδιά 5^{ης} και 6^{ης} Δημοτικού από 40 σχολεία του νομού Αττικής, τα οποία, μεταξύ άλλων, υποβλήθηκαν σε διατροφική αξιολόγηση και έλεγχο του πολυμορφισμού rs11920090 του γονιδίου SLC2A2. Η υπόθεση που ελέγχθηκε είναι η ύπαρξη αλληλεπίδρασης μεταξύ του πολυμορφισμού rs11920090 του γονιδίου SLC2A2 και της πρόσληψης δημητριακών ολικής άλεσης και κατά πόσο αυτή επηρεάζει τα επίπεδα σακχάρου των παιδιών.

Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστική συσχέτιση του πολυμορφισμού rs11920090 με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Μη στατιστικά σημαντική σχέση βρέθηκε επίσης μεταξύ κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης και επιπέδων γλυκόζης νηστείας. Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού με την πρόσληψη δημητριακών ολικής άλεσης τείνει να οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 1.097 ± 0.666 mg/dl. Η τάση αυτή ήταν

εντονότερη σε ομόζυγα ως προς το σπάνιο αλληλόμορφο Α άτομα, όπως φαίνεται από τα γραφήματα. Και στις 3 συσχετίσεις μιλάμε απλά για μία τάση μείωσης ή αύξησης των επιπέδων γλυκόζης των παιδιών και όχι για στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Μελέτες όπως αυτές των Li et al.1991⁹¹ και Baroni et al 1992⁹², παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών του γονιδίου SLC2A2 και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, αποτελέσματα τα οποία συμφωνούν αυτά της παρούσας μελέτης.

Σε πολυάριθμες μελέτες, όπως σε αυτή των Barroso et al. 2003⁸⁸, Laukkanen et al.2005⁹³ και Guillam et al. 1997⁶¹, πολυμορφισμοί του γονιδίου SLC2A2 έχουν συσχετισθεί με αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Συγκεκριμένα, οι Laukkanen et al. συσχέτισαν τους πολυμορφισμούς rs5393, rs5393, rs5400 και rs5404 του γονιδίου SLC2A2 με αύξηση του κινδύνου για μετάβαση από προδιαβήτη σε διαβήτη τύπου 2. Στη μελέτη των Kilpeläinen et al.⁹⁴ πολυμορφισμοί του γονιδίου SLC2A2 (rs5393, rs5394, rs5400, rs5404) σχετίστηκαν επίσης με αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αύξησης, όμως, της φυσικής δραστηριότητας από μέτρια σε έντονη, μεταβάλλει την επίδραση των πολυμορφισμού, οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα γλυκόζης και μειωμένο κίνδυνο για μετάβαση από κατάσταση προ-διαβήτη σε διαβήτη τύπου 2.

Άλλες μελέτες που να ερευνούν την επίδραση του πολυμορφισμού rs11920090 του γονιδίου SLC2A2 στα επίπεδα σακχάρου και στον κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη, δεν έχουν βρεθεί, επομένως προτείνεται η περαιτέρω έρευνα πάνω στο συγκεκριμένο πολυμορφισμού, σε μεγαλύτερα

δείγματα και σε διαφορετικούς πληθυσμούς, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα.

Όσον αφορά στην κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης, αυτή έχει συσχετισθεί και προηγουμένως με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, όπως στη μελέτη των Lang et al.⁵⁴ όπου φάνηκε πως η αντικατάσταση των επεξεργασμένων από μη επεξεργασμένα, ολικής άλεσης δημητριακά οδηγεί σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης και καλύτερη ινσουλινοευαισθησία.

Σημαντικό είναι να τονίσουμε ότι όσον αφορά στην κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης από τα παιδιά, και σε αυτήν την έρευνα, όπως και σε άλλες (Alexy et al.⁵³, DONALD Study), φαίνεται να είναι ανεπαρκής. Ενώ οι συστάσεις προτείνουν σε αγόρια και κορίτσια αυτής της ηλικιακής ομάδας την κατανάλωση 3-6 μερίδων δημητριακών ολικής άλεσης. Από τα αποτελέσματα όμως φαίνεται ότι καταναλώνουν μόλις ½ μερίδα ημερησίως, ποσότητα πολύ χαμηλότερη από τη συντεινόμενη. Το αποτέλεσμα αυτό γεννά προβληματισμούς που αφορούν στην ποιότητα της διατροφής των παιδιών στην Ελλάδα και φανερώνει την ανάγκη οργάνωσης προγραμμάτων διατροφικής εκπαίδευσης και προαγωγής υγείας.

Μειονέκτημα της μελέτης, στο οποίο μπορεί να οφείλεται η έλλειψη στατιστικής σημαντικότητας, είναι το μικρό μέγεθος δείγματος, καθώς ο αριθμός των ατόμων που είναι ομόζυγα ως προς το σπάνιο αλληλόμορφο A είναι περιορισμένος (24 παιδιά). Απαιτείται, λοιπόν, μεγαλύτερο δείγμα ώστε να ενισχυθεί η στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης του πολυμορφισμού και της κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης στα επίπεδα σακχάρου των

παιδιών. Επιπρόσθετα, μία ακόμη αδυναμία της μελέτης είναι ότι το δείγμα αποτελείται μόνο από παιδιά που κατοικούν στην Αττική και συνεπώς τα αποτελέσματα δεν μπορούν να θεωρηθούν αντιπροσωπευτικά για ολόκληρη την ελληνική επικράτεια. Είναι απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση των συσχετίσεων σε δείγματα άλλων πληθυσμών από διάφορα μέρη στην Ελλάδα αλλά και σε άλλες χώρες.

Εφόσον η δράση του πολυμορφισμού rs11920090 του γονιδίου SLC2A2 στα επίπεδα γλυκόζης αίματος, καθώς και η αλληλεπίδρασή του με τα δημητριακά ολικής άλεσης δεν είναι ξεκάθαρη, δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο βιολογικά σημαντικό συμπέρασμα. Προκειμένου να διασαφηνιστεί η επίδραση του πολυμορφισμού σε παραμέτρους του γλυκαιμικού ελέγχου των παιδιών, θα ήταν ενδιαφέρον να αξιολογηθεί η επίδρασή του σε παράγοντες όπως τα επίπεδα ινσουλίνης, μεταγευματικής γλυκόζης και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Επίσης θα μπορούσε να μελετηθεί η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού και με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες (φυσικής δραστηριότητα, θηλασμός, ενεργειακή πρόσληψη).

Η λειτουργία του γονιδίου SLC2A2 φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη και γενικά στο διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης, επομένως η μελέτη του είναι πολύ σημαντική στη διασαφήνιση της παθοφυσιολογίας της νόσου.

Κεφάλαιο 5: Βιβλιογραφία

1. Definition of Whole Grains, Whole Grains Council, May 2004
2. Jacobs DR Jr, Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr.* 2003 Sep;78(3 Suppl):508S-513S.
3. "10 great health foods for eating well". Nutrition and Healthy Eating. Mayo Clinic. Retrieved 09-July-2009.
4. Dietary Guidelines for Americans, 2005
5. Martin O, Weickert and Andreas F. H. Pfeiffer. Metabolic Effects of Dietary Fiber Consumption and Prevention of Diabetes. *J. Nutr.* 2008;138: 439–442
6. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev.* 2001;81:1031–64.
7. Trowell HC, Burkitt DP, The development of the concept of dietary fibre. *Mol Aspects Med.* 1987;9(1):7-15.

8. De Vries, J. On defining dietary fibre. Proc. of the Nutrition Society (2003): 62, 37-43. ILSI Press.
9. Spiller RC. Pharmacology of dietary fibre. Pharmacol Ther 1994; 62: 407-427
10. Kok-Yang Tan, Francis Seow-Choen. Fiber and colorectal diseases: Separating fact from fiction. World J Gastroenterol 2007 August 21; 13(31): 4161-4167
11. FAO. 1980. Carbohydrates in human nutrition, a Joint FAO/WHO Report. FAO Food and Nutrition Paper 66, Rome, 14-18 April 1997
12. Jennie C Brand-Miller, Postprandial glycemia, glycemic index, and the prevention of type 2 diabetes Am J Clin Nutr 2004;80:243–4
13. Tabatabai A, Li S., Dietary fiber and type 2 diabetes. Clin Excell Nurse Pract. 2000 Sep;4(5):272-6.
14. Jeroen S. L. de Munter^{1,2}, Frank B. Hu^{1,3,4}, Donna Spiegelman^{3,5}, Mary Franz¹, Rob M. van Dam Whole Grain, Bran, and Germ Intake and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study and Systematic Review. PLoS Medicine, August 2007.
15. Gabriele Riccardi, Angela A Rivellese, and Rosalba Giacco. Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes and in diabetes. Am J Clin Nutr 2008;87(suppl):269S–74S.
16. Sareen S Gropper, Jack L. Smith, James L. Groff, Advanced Nutrition and Human Metabolism, Copyright 2007
17. DJ Jenkins, TM Wolever, RH Taylor, H Barker, H Fielden, JM Baldwin, AC Bowling, HC Newman, AL Jenkins, and DV Goff, Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange, Am. J. Clinical Nutrition, Mar 1981; 34: 362 – 366
18. Wolever TM, Bolognesi C, Source and amount of carbohydrate affect postprandial glucose and insulin in normal subjects, J Nutr. 1996 Nov;126(11):2798-806.

19. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*, 1992 Mar;15(3):318-68.
20. Jenkins DJ, Wolever TM, Collier GR, Ocana A, Rao AV, Buckley G, Lam Y, Mayer A, Thompson LU. Metabolic effects of a low-glycemic-index diet. *Am J Clin Nutr*. 1987 Dec;46(6):968-75.
21. Anderson JW, Randles KM, Kendall CW, Jenkins DJ. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr*. 2004 Feb;23(1):5-17.
22. Keogh JB, Lau CW, Noakes M, Bowen J, Clifton PM. Effects of meals with high soluble fibre, high amylose barley variant on glucose, insulin, satiety and thermic effect of food in healthy lean women. *Eur J Clin Nutr*. 2007 May;61(5):597-604. Epub 2006 Dec 13.
23. Anderson JW, Baird P, Davis RH Jr, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, Waters V, Williams CL. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev*. 2009 Apr;67(4):188-205.
24. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc*. 2008 Oct;108(10):1716-31.
25. Venn BJ, Mann JI. Cereal grains, legumes and diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Nov;58(11):1443-61.
26. Williams CL. Importance of dietary fiber in childhood. *J Am Diet Assoc*. 1995 Oct;95(10):1140-6, 1149; quiz 1147-8.
27. Simin Liu. Intake of Refined Carbohydrates and Whole Grain Foods in Relation to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 21, No. 4, 298–306 (2002)
28. USDA food composition data, comparing values in whole grain wheat flour and white, unenriched wheat flour (<http://www.nal.usda/fnic>)
29. Lyn M. Steffen, David R. Jacobs, Jr., Maureen A. Murtaugh, Antoinette Moran, Julia Steinberger, Ching-Ping Hong¹, and Alan R. Sinaiko. Whole

- Grain Intake Is Associated with Lower Body Mass and Greater Insulin Sensitivity among Adolescents. *Am J Epidemiol* 2003;158:243–250
30. Judith Hallfrisch. Mechanisms of the Effects of Grains on Insulin and Glucose Responses. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 19, No. 3, 320S–325S (2000)
 31. Jenkins DJA, Wolever TMS, Leeds AR, Gassull MA, Haisman P, Dilawari J, Goff DV, Metz GL, Alberti, KGMM: Dietary fibers, fiber analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. *Brit Med J* 1:1392–1394, 1978
 32. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2008 Dec;159 Suppl 1:S67-74. Epub 2008 Sep 19.
 33. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non–insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med*. 1996;125:221-232. Available at: <http://www.annals.org/cgi/content/full/125/3/221>. Accessed July 16, 2008.
 34. Astrup A, Dyerberg J, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases [review]. *Obes Rev*. 2008;9(suppl 1):48-52. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00438.x.
 35. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F, Brito-Zurita O, Rascón-Pacheco RA, Pérez-Fuentes R, Sánchez-Guillén MC, et al. Cardiovascular risk factors and acculturation in Yaquis and Tepehuanos Indians from Mexico. *Arch Med Res*. 2008;39:352-357. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.12.003.
 36. O'Dea K. Westernisation, insulin resistance and diabetes in Australian aborigines [review]. *Med J Aust*. 1991;155:258-264.
 37. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal

- fat partitioning. *Lancet*. 2003;362:951-957. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14364-4.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults with Diagnosed Diabetes—United States, 1988–1994 and 1999–2002. *MMRW Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:1066-1068. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5345a2.htm>. July 16,2008.
 39. Rebecca Lang, Susan A. Jebb. Who consumes whole grains, and how much? *Proceedings of the Nutrition Society* (2003), 62:123-127 Cambridge University Press
 40. Jacobs DR Jr, Marquet L, Slavin J & Kushi LH (1998) Wholegrain intake and cancer: an expanded review and meta-analysis. *Nutrition and Cancer* 30, 85–96.
 41. Jacobs DR Jr, Meyer HE & Solvoll K (2001) Reduced mortality among whole grain bread eaters in men and women in the Norwegian County Study. *European Journal of Clinical Nutrition* 55, 137–143.
 42. Jacobs DR Jr, Meyer KA, Kushi LH & Folsom AR (1999) Is whole grain intake associated with reduced total and cause-specific death rates in older women?: the Iowa Women's Health Study. *American Journal of Public Health* 89, 322–329.
 43. Liu S, Manson JE, Stampfer HJ, Hu FB, Giovannucci E, Colditz GA, Manson JE, Hennekens CH & Willett WC (2000a) A prospective study of whole grain intake and risk of type 2 diabetes mellitus in US women. *American Journal of Public Health* 90, 1409–1415.
 44. Liu S, Manson JE, Stampfer HJ, Rexrode KM, Hu FB, Rimm EB & Willett WC (2000b) Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: a prospective study. *Journal of the American Medical Association* 284, 1534–1540.

45. Liu S, Stampfer HJ, Hu FB, Giovannucci E, Rimm E, Manson JE, Hennekens CH & Willett WC (1999) Whole grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 70, 412–419.
46. Pape SM, Kracov DA, Spokes JJ & Boggs P for General Mills Inc. (1999) Whole Grain Foods Authoritative Statement Claim Notification. Washington, DC: Food and Drug Administration.
47. Albertson A & Tobelmann R (1995) Consumption of grain and whole grain foods by an American population during the years 1990–92. *Journal of the American Dietetic Association* 95, 703–704.
48. Cleveland LE, Moshfegh AJ, Albertson AM & Goldman JD (2000) Dietary intake of whole grains. *Journal of the American College of Nutrition* 19, 331S–338S.
49. Gregory J, Foster K, Tyler H & Wiseman M (1990) Dietary and Nutritional Survey of British Adults. London: H.M. Stationery Office.
50. Finch S, Doyle W, Lowe C, Bates CJ, Prentice A, Smithers G & Clarke PC (1998) National Diet and Nutrition Survey: People aged 65 Years and Over. vol. 1, Report of the Diet and Nutrition Survey. London: The Stationery Office.
51. Johansson L, Thelle D, Slovoll K, Bjoerneboe GEA & Drevon CH (1999) Healthy dietary habits in relation to social determinants and lifestyle factors. *British Journal of Nutrition* 81, 211–220.
52. Adams JF & Engstrom A (2000) Dietary intake of whole grain vs. recommendations. *Cereal Foods World* 45, 75–79.

53. Jang Y, Lee JH, Kim OY, Park HY, Lee SY. Consumption of whole grain and legume powder reduces insulin demand, lipid peroxidation, and plasma homocysteine concentrations in patients with coronary artery disease: randomized controlled clinical trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec;21(12):2065-71.
54. Lang R, Thane CW, Bolton-Smith C & Jebb SA (2001) Wholegrain food consumption by British adults from two national dietary surveys. *Proceedings of the Nutrition Society* 60, 218A.
55. Alexy U, Zorn C, Kersting M. Whole grain in children's diet: intake, food sources and trends. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Jun 2.
56. Cheng G, Karaolis-Danckert N, Libuda L, Bolzenius K, Remer T, Buyken AE. Relation of dietary glycemic index, glycemic load, and fiber and whole-grain intakes during puberty to the concurrent development of percent body fat and body mass index. *Am J Epidemiol.* 2009 Mar 15;169(6):667-77. Epub 2009 Jan 6.
57. Hala Tfayli, Silva Arslanian. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 March ; 53(2): 165–174.
58. Froguel P, Zouali H, Sun F, Velho G, Fukumoto H, Passa P, Cohen D (July 1991). CA repeat polymorphism in the glucose transporter GLUT 2 gene. *Nucleic Acids Res.* 19 (13): 3754. doi:10.1093/nar/19.13.3754-a. PMID 1852621.
59. Uldry M, Thorens B (2004). The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. *Pflugers Arch* 447 (5): 480–489.doi:10.1007/s00424-003-1085-0. PMID 12750891.

60. Freitas HS, Schaan BD, Seraphim PM, Nunes MT, Machado UF (June 2005). Acute and short-term insulin-induced molecular adaptations of GLUT2 gene expression in the renal cortex of diabetic rats. *Mol. Cell. Endocrinol.* 237 (1-2): 49–57.doi:10.1016/j.mce.2005.03.005. PMID 15869838.
61. Guillaum MT, Hümmeler E, Schaerer E, Yeh JI, Birnbaum MJ, Beermann F, Schmidt A, Dériaz N, Thorens B. Early diabetes and abnormal postnatal pancreatic islet development in mice lacking Glut-2. *Nat Genet.* 1997 Nov;17(3):327-30.
62. McPhee S, Moutsopoulos H. Dysfunction of pancreas. *Pathologic physiology* 2000; 18:643-680
63. Zierath J.R., Krook A., Wallberg H.-Henriksson. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia* 2000;43:821-835.
64. Choi HK, Willet WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men, *Arch Intern Med.* 2005;165:997-1003.
65. Williams DEM, Wareham NJ, Cox BD, Byrne CD, Hales N, Day NE. Frequent salad vegetable consumption is associated with a reduction on the risk of Diabetes Melitus. *J Clin Epidemiol* 1999; (Vol 52) 4:329-335
66. Sculze MB, Manson JE, Willet WC, Hu FB. Processed meat intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Diabetologia* 2003;46:1465-1473.
67. Van Dam RB, Rimm EB, Walter C, Willett WC, Stampfer MJ and Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med.* 2002;136:201-209.
68. Hu FB, Cho E, Rextrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long chain N-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic woman. *Circulation* 2003;107:1852-1857.

69. [http://219.221.200.61/ywww/zbsw\(E\)/edetail5.htm](http://219.221.200.61/ywww/zbsw(E)/edetail5.htm)
70. Sareen S Gropper, Jack L. Smith, James L. Groff, Advanced Nutrition and Human Metabolism: Absorption, transportation and distribution of monosaccharides. Copyright 2007
71. Papoutsakis C, Vidra NV, Hatzopoulou I, Tzirkalli M, Farmaki AE, Evagelidaki E, Kapravelou G, Kontele IG, Skenderi KP, Yannakoulia M, Dedoussis GV The Gene-Diet Attica investigation on childhood obesity (GENDAI): overview of the study design. Clin Chem Lab Med. 2007;45(3):309-15.
72. Watson DE, Li B. TaqMan applications in genetic and molecular toxicology. Int J Toxicol 2005;24:139-45.
73. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988;16:1215
74. Frank GC, Berenson GS, Schilling PE, Moore MC. Adapting the 24-hr. recall for epidemiologic studies of school children. J Am Diet Assoc 1977;71:26-31
75. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Influence of maturation on relationship of skinfolds to body density: a cross-sectional study. Hum Biol 1984;56:681-9.
76. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. Hum Biol 1988;60:709-23.
77. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000;320:1240-3
78. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. BMJ 2007;335:194
79. Trichopoulou A, Georga, K. Composition tables of simple and composite foods. Athens: Parisianos, 2004.

80. Kafatos A, Verhagen H, Moschandreas J, Apostolaki I, Van Westerop JJ. Mediterranean diet of Crete: foods and nutrient content. *J Am Diet Assoc* 2000;100:1487-93
81. Sallis JF, Strikmiller PK, Harsha DW, et al. Validation of interviewer- and self-administered physical activity checklists for fifth grade students. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:840-51
82. Armelle Leturque, Edith Brot-Laroche, and Maude Le Gall. GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: E985-E992, 2009. First published February 17, 2009; doi:10.1152/ajpendo.00004.2009 0193-1849/0
83. Santer R, Groth S, Kinner M, Dombrowski A, Berry GT, Brodehl J, Leonard JV, Moses S, Norgren S, Skovby F, Schneppenheim R, Steinmann B, Schaub J. The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet* 110: 21–29, 2002.
84. Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A, Gotze H, Steinmann B, Schaub J. Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat Genet* 17: 324–326, 1997.
85. Santer R, Steinmann B, Schaub J. Fanconi-Bickel syndrome—a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med* 2: 213–227, 2002.
86. Guillam MT, Hummler E, Schaerer E, Yeh JI, Birnbaum MJ, Beermann F, Schmidt A, Deriaz N, Thorens B. Early diabetes and abnormal postnatal pancreatic islet development in mice lacking Glut-2. *Nat Genet* 17: 327–330, 1997.
87. Eny KM, Wolever TM, Fontaine-Bisson B, El-Sohemy A. Genetic variant in the glucose transporter type 2 (GLUT2) is associated with higher intakes of sugars in two distinct populations. *Physiol Genomics* 33: 355–360, 2008.

88. Barroso I, Luan J, Middelberg RP, Harding AH, Franks PW, Jakes RW, Clayton D, Schafer AJ, O'Rahilly S, Wareham NJ. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in beta-cell function as well as insulin action. *PLoS Biol.* 2003 Oct;1(1):E20. Epub 2003 Oct 13.
89. Alcolado JC, Baroni MG, Li SR: Association between a restriction fragment length polymorphism at the liver/islet cell (GluT 2) glucose transporter and familial type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 34:734–736, 1991
90. Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa MT, Yoshida A, Takeuchi M, Marth JD. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell* 123: 1307–1321, 2005
91. Li SR, Alcolado JC, Stocks J, Baroni MG, Oelbaum RS, Galton DJ. Genetic polymorphisms at the human liver/islet glucose transporter (GLUT2) gene locus in Caucasian and West Indian subjects with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta.* 1991 Nov 21;1097(4):293-8.

92. Baroni MG, Alcolado JC, Pozzilli P, Cavallo MG, Li SR, Galton DJ. Polymorphisms at the GLUT2 (beta-cell/liver) glucose transporter gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): analysis in affected pedigree members. Clin Genet. 1992 May;41(5):229-34.
93. Olli Laukkanen, Jaana Lindstrom, Johan Eriksson, Timo T. Valle, Helena Hamalainen. Polymorphisms in the SLC2A2 (GLUT2) Gene Are Associated With the Conversion From Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes. Diabetes, VOL. 54, July 2005
94. Kilpeläinen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, Laukkanen O, Physical activity modifies the effect of SNPs in the SLC2A2 (GLUT2) and ABCC8 (SUR1) genes on the risk of developing type 2 diabetes. Physiol Genomics. 2007 Oct 22;31(2):264-72. Epub 2007 Jul 17.