

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ

Πρόταση Μεταπτυχιακής Διατριβής

της

Γεωργία Ντάλη, MD

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ
ΙΝΣΟΥΛΙΝΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΟΧΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΠΟΥ
ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΓΟΝΟΙ ΠΡΩΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ
ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Α. Ζαμπέλας, Επίκουρος Καθηγητής

Φ. Σκοπούλη, Καθηγήτρια

Β. Σταυρινός, Καθηγητής

Ιανουάριος 2004

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
Γ. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	8
Γ.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	8
Γ.1.1 Επιδημιολογία σακχαρώδους διαβήτου τύπου 2	8
Γ.1.2 Παθοφυσιολογία σακχαρώδους διαβήτου τύπου 2	8
Γ.1.3 Κίνδυνος για τους συγγενείς πρώτου βαθμού	11
Γ.1.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	13
Γ.2 Ινσουλινική ευαισθησία	14
Γ.2.1 Ορισμός ινσουλινικής ευαισθησίας	14
Γ.2.2 Μέθοδοι εκτίμησης της ινσουλινικής ευαισθησίας	17
Γ.2.3. Παράγοντες που επηρεάζουν την ινσουλινική ευαισθησία	19
Γ.2.3.1 Γενετικοί παράγοντες	19
Γ.2.3.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	19
Γ.2.3.2.1 Παχυσαρκία	19
Γ.2.3.2.2 Άλλα νοσήματα	24
Γ.2.3.2.3 Ηλικία	24
Γ.2.3.2.4 Κάπνισμα	24
Γ.2.3.2.5 Φυσική δραστηριότητα	25
Γ.2.3.2.6 Δίαιτα	26
Γ.3 Διαιτητική πρόσληψη λίπους και ινσουλινική ευαισθησία	27
Γ.3.1. Μελέτες στα ζώα	28
Γ.3.2 Επιδημιολογικές μελέτες	30
Γ.3.3 Επίδραση της ποσότητας του διαιτητικού λίπους στην ινσουλινική ευαισθησία στους ανθρώπους	34
Γ.3.4 Βιολογικοί δείκτες πρόσληψης διαιτητικού λίπους	36
Γ.3.5 Ο ρόλος της δυναμικής/σύστασης των κυτταρικών μεμβρανών στην ινσουλινική ευαισθησία	36

Γ.3.6 Σύσταση των λιπαρών οξέων των σκελετικών μυών και ινσουλινική ευαισθησία	38
Γ.3.7 Σύσταση των λιπαρών οξέων του ορού, των φωσφολιποειδών των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ινσουλινική ευαισθησία	39
Γ.3.8 Επίδραση της σύστασης του διαιτητικού λίπους στην ινσουλινική ευαισθησία-μελέτες διαιτητικής παρέμβασης	42
Δ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	49
Ε. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	54
ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	55

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας και η επίπτωσή του αυξάνεται ραγδαία σε όλο τον κόσμο. Οι πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν περίπου 40% μεγαλύτερο κίνδυνο από τον υπόλοιπο πληθυσμό να αναπτύξουν τη νόσο και η ευαισθησία στην ινσουλίνη αποτελεί συχνά πρώιμη μεταβολική διαταραχή. Είναι πλέον αποδεκτό, ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι ετερογενής νόσος, στην οποία εκτός από τη γενετική προδιάθεση συνδράμουν επίσης περιβαλλοντικοί παράγοντες με σημαντικότερους τη δίαιτα και τη φυσική δραστηριότητα. Η παχυσαρκία προκαλεί μείωση της ινσουλινικής ευαισθησίας. Όμως όλοι οι παχύσαρκοι με ινσουλινική αντίσταση δεν αναπτύσσουν σακχαρώδη διαβήτη και αυτό υποδηλώνει ότι στην εκδήλωση της νόσου παίζουν ρόλο γενετικοί και άλλοι παράγοντες όπως η δίαιτα και η άσκηση.

Η σύσταση σε λιπαρά οξέα των εστέρων χοληστερόλης, των φωσφολιποειδών του ορού και των ερυθρών αιμοσφαιρίων αντικατοπτρίζει την πρόσφατη διαιτητική πρόσληψη λιπαρών οξέων τις τελευταίες 4-6 εβδομάδες, ενώ τα λιπαρά οξέα του λιπώδους και μυϊκού ιστού μπορούν να δώσουν στοιχεία για το ακόμα πιο μακρινό παρελθόν (μήνες και χρόνια). Η περιφερική ινσουλινική ευαισθησία προσδιορίζεται κυρίως από το βαθμό της εξαρτώμενης από την ινσουλίνη πρόσληψης γλυκόζης από τους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς, κυριότερος εκτός των οποίων είναι ο σκελετικός μυς. Έχει φανεί, ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της σύστασης σε λιπαρά οξέα των φωσφολιπιδίων των σκελετικών μυών και της ινσουλινικής ευαισθησίας στους ανθρώπους.

Η σύσταση σε λιπαρά οξέα των κυτταρικών μεμβρανών μπορεί να επηρεάσει τη δράση της ινσουλίνης μέσω πολλών πιθανών μηχανισμών, όπως η αλλαγή της συγγένειας με τον υποδοχέα της ινσουλίνης, η διαβατότητα των ιόντων και η μετάδοση του σήματος μέσα στο κύτταρο. Η αντίληψη ότι τα λιπαρά οξέα της δίαιτας μπορούν να επηρεάσουν την ινσουλινική ευαισθησία ανεξάρτητα από την παχυσαρκία είναι συνεχώς αυξανόμενη. Η αύξηση της ποσότητας του διαιτητικού λίπους επιδεινώνει την ινσουλινική ευαισθησία. Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την ποιότητα του διαιτητικού λίπους και την επίδρασή του στην ινσουλινική ευαισθησία.

Οι περισσότερες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει για τη διαιτητική εκτίμηση τις καταγραφές της διαιτητικής πρόσληψης, τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και ημι-ποσοτικές μεθόδους. Επιπλέον οι μελέτες διαιτητικής παρέμβασης συναντούν δυσκολία στη σύμμορφωση των εθελοντών και οι περισσότερες έχουν γίνει για μικρό χρονικό διάστημα παρέμβασης. Είναι λοιπόν πιθανόν, ότι τα κενά της βιβλιογραφίας που αφορούν τη σχέση της ποιότητας του διαιτητικού λίπους και της ινσουλινικής ευαισθησίας να οφείλονται και σε λάθη που αφορούν τον υπολογισμό της διαιτητικής πρόσληψης. Ελάχιστες επίσης είναι οι μελέτες που αφορούν στη συσχέτιση της σύστασης της συνήθους δίαιτας με την ινσουλινική ευαισθησία σε διάφορες ομάδες του πληθυσμού και ειδικά σε ομάδες υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη σακχ.διαβήτη τύπου 2 όπως είναι οι πρώτου βαθμού συγγενείς των διαβητικών.

Στη μελέτη αυτή θα διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της ινσουλινικής ευαισθησίας και της σύστασης του λίπους της συνήθους δίαιτας. Συγκεκριμένα, θα μελετηθεί η σχέση μεταξύ ινσουλινικής ευαισθησίας και της σύστασης των λιπαρών οξέων των φωσφολιποειδών των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ως δείκτης της σύστασης του διαιτητικού λίπους) σε μία ομάδα 15 Ελληνίδων, νορμογλυκαιμικών, απογόνων πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε αντιστοιχία με μία ομάδα ελέγχου 15 ατόμων χωρίς οικογενειακό ιστορικό σακχ.διαβήτη. Οι εθελόντριες από τις δύο ομάδες θα είναι σε αντιστοιχία ως προς την εθνικότητα, το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την εκατοστιαία σωματική αναλογία του λίπους, τη φυσική δραστηριότητα. Όλες οι εθελόντριες θα είναι μη καπνίστριες. Θα προσδιοριστεί η σύσταση σε λιπαρά οξέα των φωσφολιποειδών των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία αντανάκλα την πρόσφατη (εβδομάδες έως μήνας) διαιτητική πρόσληψη λίπους. Ο προσδιορισμός της ινσουλινικής ευαισθησίας θα γίνει με τη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης. Η συσχέτιση της ινσουλινικής ευαισθησίας με τις υποκατηγορίες του διαιτητικού λίπους θα μελετηθεί ξεχωριστά για τις δύο ομάδες και θα επιτρέψει να δούμε αν η σχέση αυτή, εφόσον υπάρχει επηρεάζεται από τη γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη.

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα φωσφολιποειδή αποτελούν τα βασικά δομικά λιποειδή των κυτταρικών μεμβρανών. Οι ιδιότητες των μεμβρανών όπως η ρευστότητα, η διαπερατότητα και η καθήλωση των μεμβρανικών πρωτεϊνών εξαρτώνται από τη σύσταση των λιπαρών οξέων των φωσφολιποειδών. Τα λιπαρά οξέα της διαίτας παίζουν σημαντικό ρόλο στη σύσταση σε λιπαρά οξέα των κυτταρικών μεμβρανών στο ανθρώπινο σώμα (147,178).

Οι Storlien et al σε μελέτες σε ζώα και οι Borkman et al και Vessby et al σε μελέτες σε ανθρώπους βρήκαν, ότι η σύσταση σε λιπαρά οξέα των μεμβρανών των μυικών κυττάρων σχετίζεται με την ινσουλινική ευαισθησία. Συγκεκριμένα, η υψηλή αναλογία κορεσμένων λιπαρών οξέων όπως το παλμιτικό οξύ έχει θετική συσχέτιση με την ινσουλινοαντίσταση (146,160). Αντίθετα, όσο αυξάνεται η αναλογία των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στις μυικές μεμβράνες αυξάνεται και η ινσουλινική ευαισθησία. Παρουσιάζει λοιπόν ενδιαφέρον η εκτίμηση των παραγόντων, που επηρεάζουν τη σύσταση των κυτταρικών μεμβρανών και πως αυτοί ενέχονται στην ανάπτυξη της ινσουλινικής αντίστασης.

Η συσχέτιση της ποιότητας του διαιτητικού λίπους με την ινσουλινοευαισθησία στους ανθρώπους αποτελεί ένα θέμα που ακόμη δεν έχει διαλευκανθεί. Τα αποτελέσματα των μελετών διαιτητικής παρέμβασης ποικίλλουν. Λίγες είναι οι μελέτες διαιτητικής παρέμβασης που έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους για μεγάλο χρονικό διάστημα, ενώ για να είναι αξιόπιστες χρειάζεται πολύ καλή μεθοδολογία, τυχαιοποίηση και διασταύρωση με κατάλληλη ομάδα ελέγχου. Πρόσφατα η μελέτη Kanwu έδειξε, ότι αλλαγή της σύστασης των διαιτητικών λιπαρών υπέρ της αύξησης των μονοακόρεστων και της μείωσης των κορεσμένων λιπαρών οξέων βελτιώνει την ινσουλινική ευαισθησία. Τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτής της αλλαγής είναι ορατά μόνο όταν η συνολική ποσότητα του λίπους δεν ξεπερνά το 37% (160). Επιπλέον, τόσο η ινσουλινική ευαισθησία, όσο και η διατροφή παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία ανάμεσα στις διάφορες εθνικότητες. Έτσι τα αποτελέσματα σε μία εθνική ομάδα δεν μπορούν να γενικευτούν σε άλλη. Ο προσδιορισμός της ινσουλινοευαισθησίας μπορεί να γίνει με διάφορες μεθόδους, η μέθοδος αναφοράς όμως είναι η ευγλυκαιμική-υπερινσουλιναιμική καθήλωση (clamp), μέθοδος ακριβή, τεχνικά δύσκολη, χρονοβόρα

και αδύνατο να εφαρμοσθεί σε επιδημιολογικές μελέτες και μακριά από εξειδικευμένα κέντρα.

Οι Lovejoy και DiGirolamo βρήκαν ότι η συνήθης διαιτητική πρόσληψη σχετίζεται με την ινσουλινική ευαισθησία σε αδύνατους και παχύσαρκους υγιείς ενήλικες (53). Η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της ινσουλινικής ευαισθησίας και της συνήθους διαιτητικής πρόσληψης λίπους σε ένα δείγμα του γενικού πληθυσμού που έχει αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάζει κάποιο βαθμό ινσουλινοαντοχής (όπως είναι οι απόγονοι πρώτου βαθμού διαβητικών τύπου 2) συγκριτικά με μία ομάδα ελέγχου μπορεί να δώσει χρήσιμα αποτελέσματα για την αλληλεπίδραση της γενετικής προδιάθεσης με έναν περιβαλλοντικό παράγοντα, τη διαίτα, στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντοχής. Η εκτίμηση της συνήθους διαιτητικής πρόσληψης είναι πιο αντικειμενική, αν βασιστεί σε βιολογικούς δείκτες. Οι διαιτητικές καταγραφές χρησιμοποιούνται ευρέως η αξιοπιστία τους όμως εξαρτάται από τη συνδυαστική χρήση αυτών, την επιμέλεια, το κίνητρο και τη διάθεση για καλή συνεργασία του συμμετέχοντα. Το φαινόμενο να παραλείπει ο συμμετέχοντας να καταγράψει τρόφιμα ή να τροποποιεί τη διαίτα του τις ημέρες της καταγραφής, ώστε να διευκολύνεται, είναι γνωστό και μειώνει την αξιοπιστία των καταγραφών. Το πρόβλημα αυτό προσπερνάται, αν υπάρχει κάποιος βιολογικός δείκτης που να σχετίζεται ικανοποιητικά με τα προς μελέτη συστατικά της διαίτας.

Γ. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Γ.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Γ.1.1 Επιδημιολογία σακχαρώδους διαβήτου τύπου 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ευθύνεται για τις περισσότερες περιπτώσεις διαβήτη παγκοσμίως. Είναι ένα μεταβολικό νόσημα, που προκαλεί μικρο και μακρο αγγειακές επιπλοκές.

Η επίπτωσή του σε παγκόσμιο επίπεδο ήταν 4% το 1995 και αναμένεται να φτάσει το 5,4% το 2025. Αυτό σημαίνει, ότι ο αριθμός των ασθενών θα φτάσει τα 300 εκατομμύρια το 2025 από 135 εκατομμύρια που ήταν το 1995 (1). Η αύξηση είναι μεγαλύτερη στις αναπτυσσόμενες χώρες σε σχέση με τις αναπτυγμένες λόγω της στροφής του τρόπου ζωής προς τα πρότυπα του δυτικού κόσμου. Η μεγαλύτερη αύξηση στην επίπτωση αναμένεται, ότι θα παρατηρηθεί στην Κίνα και την Ινδία. Υπολογίζεται, ότι κατά το έτος 2010 πάνω από το 50% των διαβητικών θα είναι Ασιατικής καταγωγής (1).

Γ.1.2. Παθοφυσιολογία σακχ. διαβήτη τύπου 2

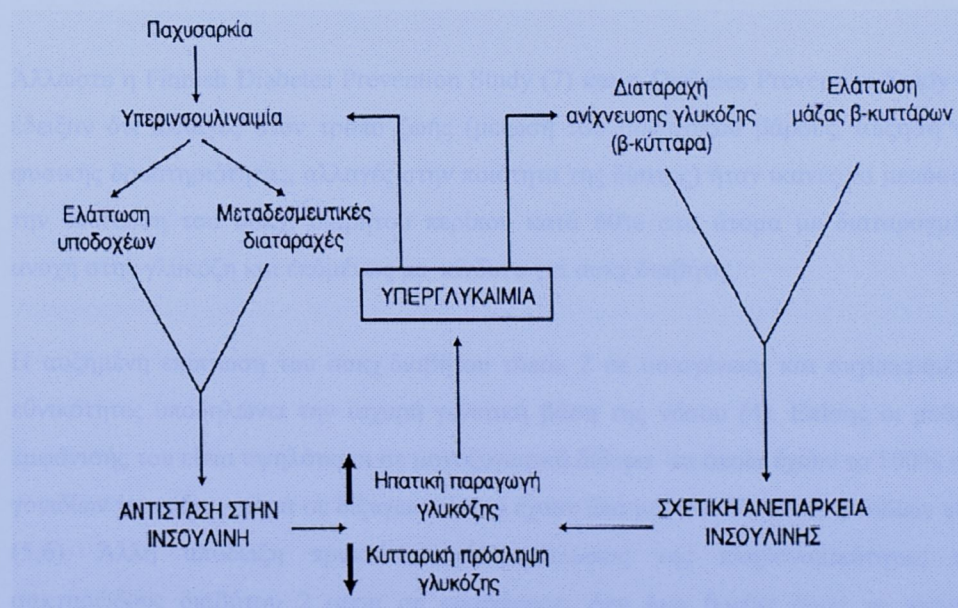
Φυσιολογικά ο οργανισμός διαθέτει μηχανισμούς μέσω των οποίων εξασφαλίζεται η σταθερότητα της γλυκόζης στο αίμα υπό διάφορες διατροφικές και μεταβολικές συνθήκες. Σε κάθε περίπτωση αύξησης της γλυκόζης στο αίμα π.χ μετά από γεύμα ινσουλίνη εκκρίνεται από το πάγκρεας και γρήγορα επαναφέρει τη γλυκόζη στα προγευματικά της επίπεδα καθώς προάγει τη χρήση της από τους ιστούς. Επίσης σε παρατενόμενη νηστεία η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα δεν μειώνεται σημαντικά παρ'ότι η γλυκόζη συνεχίζει να προσλαμβάνεται από τους μη ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς (εγκέφαλος, σπλάχνα). Αυτό επιτυγχάνεται με την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ μέσω της γλυκογονόλυσης και της νεογλυκογένεσης. Ο μηχανισμός αυτός τελεί υπό ορμονικό έλεγχο. Με τη συνδυασμένη δράση ορμονών ανταγωνιστικών στις ηπατικές δράσεις της ινσουλίνης όπως η αυξητική ορμόνη, οι κατεχολαμίνες, τα γλυκοκορτικοειδή και η γλυκαγόνη επιτυγχάνεται η γρήγορη έξοδος γλυκόζης από το ήπαρ στο αίμα με διάσπαση του γλυκογόνου ή/και ανανέωση της αποθηκευμένης στο ήπαρ γλυκόζης με νεογλυκογένεση. Κατά το μεταγευματικό στάδιο κύριος ρυθμιστής της στάθμης της γλυκόζης στο αίμα είναι η ινσουλίνη, που παράγεται στο

παγκρεατικό νησίδιο και με τις δράσεις της αφ'ενός αναστέλλει την έξοδο γλυκόζης από το ήπαρ, αφ'ετέρου εισάγει τη γλυκόζη σε ιστούς επιρροής της για αποθήκευση ή οξείδωση.

Τρεις είναι οι παράγοντες που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης (2):

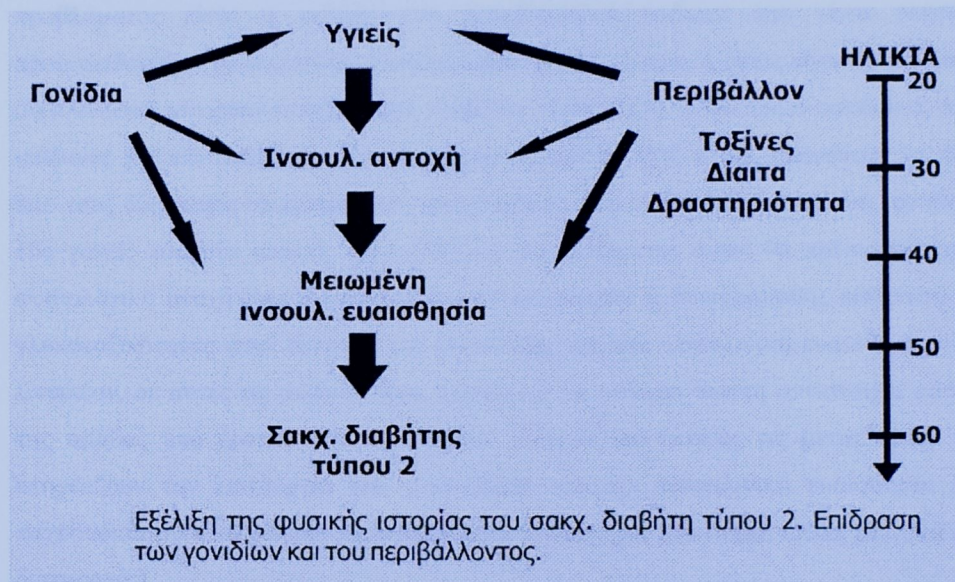
- 1) Η ικανότητα του σώματος να εκκρίνει ινσουλίνη
- 2) Η ικανότητα της ινσουλίνης να αναστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και να προωθεί την έξοδο της γλυκόζης από την κυκλοφορία (ινσουλινική ευαισθησία)
- 3) Η ικανότητα της γλυκόζης να εισχωρεί στα κύτταρα εν απουσία της ινσουλίνης και η οποία αναφέρεται ως ευαισθησία στη γλυκόζη ή αποτελεσματικότητα της γλυκόζης.

Στους διαβητικούς τύπου 2 τουλάχιστον δύο από αυτούς τους παράγοντες είναι προβληματικοί. Η υπεργλυκαιμία στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι αποτέλεσμα τόσο της προβληματικής έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας, όσο και της μειονεκτικής της δράσης, η οποία εκδηλώνεται με μείωση της χρήσης της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς (κυρίως μυς) και με αδυναμία της φυσιολογικής αναμενόμενης αναστολής της εξόδου γλυκόζης από το ήπαρ (3).



Σχηματική παράσταση της παθογένειας του διαβήτη τύπου 2 στην οποία εμφανίζονται οι επιμέρους παράγοντες οι οποίοι συνιστούν την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη σχετική ανεπάρκεια στην έκκριση.

Αυτά τα δύο βασικά μειονεκτήματα στην παθογένεση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 οφείλονται σε ένα συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, που οδηγούν προδευτικά από την κατάσταση της φυσιολογικής ανοχής στη γλυκόζη στο διαβήτη.



Άλλωστε η Finnish Diabetes Prevention Study (7) και η Diabetes Prevention Study (8) έδειξαν ότι αλλαγές στον τρόπο ζωής (μείωση του σωματικού βάρους, αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, αλλαγές στην ποιότητα της διαίτας) ήταν ικανές να μειώσουν την επίπτωση του σακχ. διαβήτη περίπου κατά 60% στα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη και επομένως με κίνδυνο για σακχ. διαβήτη.

Η αυξημένη επίπτωση του σακχ. διαβήτη τύπου 2 σε οικογένειες και συγκεκριμένες εθνικότητες υποδηλώνει την ισχυρή γενετική βάση της νόσου (4). Επίσης οι ρυθμοί εμφάνισής του είναι υψηλότεροι σε μονοζυγωτικά δίδυμα -τα οποία έχουν το 100% των γονιδίων τους ίδια - παρά σε διζυγωτικά που έχουν ίδια μόνο το 50% των γονιδίων τους (5,6). Άλλη απόδειξη προκύπτει από αναλύσεις της κληρονομικότητας του σακχαρώδους διαβήτη 2 μέσα σε οικογένειες. Δεν έχει βρεθεί όμως το ακριβές μοντέλο κληρονομικότητας και έτσι άλλες μελέτες υποστηρίζουν την επίδραση ενός κυρίαρχου γονιδίου, ενώ άλλες την πολυγονιδιακή κληρονομικότητα.

Γ.1.3 Κίνδυνος για τους συγγενείς πρώτου βαθμού

Αυτό που παραμένει αδιευκρίνιστο και έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών είναι το ποιά είναι η πρωτοπαθής γενετική ανωμαλία η ανεπάρκεια της έκκρισης ινσουλίνης ή η αντοχή στην ινσουλίνη. Ένας τρόπος προσέγγισης αυτού του προβλήματος είναι η μελέτη του μεταβολισμού ατόμων που είναι γενετικά προδιατεθειμένοι να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όπως είναι τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (9). Είναι πλέον αποδεκτό, ότι ο κίνδυνος για την ανάπτυξη σακχ.διαβήτη αγγίζει το 40% στους απογόνους με έναν από τους δύο γονείς να πάσχει από σακχ.διαβήτη, ενώ ο κίνδυνος μεγαλώνει, αν και οι δύο γονείς πάσχουν από τη νόσο (10). Οι συμμετέχοντες αυτοί θα πρέπει να έχουν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, ώστε να αποφευχθεί η δευτεροπαθής επίδραση της γλυκοτοξικότητας στην έκκριση της ινσουλίνης και την ινσουλινική ευαισθησία (11). Επιπλέον, σε αυτές τις μελέτες είναι σημαντικό να υπάρχει σωστή αντιστοιχία μεταξύ της ομάδας υπό έρευνα και της ομάδας ελέγχου για εκείνες τις μεταβλητές, που επηρεάζουν την λειτουργία των β-κυττάρων και την ινσουλινική ευαισθησία (π.χ παχυσαρκία, ηλικία, φυσική δραστηριότητα, εθνικότητα, κάπνισμα, άλλες μεταβολικές διαταραχές).

Τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα για συγκεκριμένες εθνικές ομάδες όπως οι Pima Indians, οι Nauruans, οι Mexican -American και οι African-American μπορεί να μην ισχύουν και για άλλες εθνικότητες, αφού έχει φανεί ότι ο γενετικός παράγοντας κινδύνου σχετίζεται εκτός από το οικογενειακό ιστορικό και με την εθνικότητα. Αφρικανο-Αμερικανοί (12,13), Ισπανο-Αμερικανοί (13), Ασιάτες -Αμερικανοί (14) και Native Αμερικανοί (15) φαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 συγκριτικά με τα άτομα από την Καυκάσια φυλή. Οι Jensen et al μελέτησαν 531 συγγενείς πρώτου βαθμού από τέσσερις διαφορετικές εθνικές προελεύσεις και βρήκαν με βάση το μοντέλο της ομοιοστασίας (HOMA) διαταραχές τόσο στην ινσουλινική ευαισθησία, όσο και στη λειτουργία των β-κυττάρων και στις τέσσερις ομάδες δείχνοντας έτσι τον κοινό παθογενετικό μηχανισμό της δημιουργίας του σακχ.διαβήτη τύπου 2 (16).

Το ερώτημα αν η ινσουλινική αντίσταση ακολουθείται από ανεπάρκεια της ινσουλινικής έκκρισης ή αν η ανεπάρκεια των β-κυττάρων προκαλεί δευτεροπαθή

ινσουλινική αντίσταση έχει διερευνηθεί από πολλούς ερευνητές παραμένει όμως ακόμα αναπάντητο, καθώς τα αποτελέσματα των ερευνών διχάζονται.

Οι Vaag et al 2001(EGIR) βρήκαν, ότι οι Ευρωπαίοι υγιείς συγγενείς διαβητικών τύπου 2 (235 άτομα) παρουσιάζουν ινσουλινική αντίσταση (στην παρούσα μελέτη η ινσουλινική ευαισθησία εκτιμήθηκε με clamp) ανεξαρτήτως της κατανομής του σωματικού λίπους (σε όλο το σώμα ή στην κοιλιακή χώρα) και η οποία οφείλεται σε διαταραχή στο μονοπάτι του μη οξειδωτικού μεταβολισμού της γλυκόζης καθώς και σε ανωμαλία της σύνθεσης γλυκογόνου στους μύες. Παρ'ότι οι συγγενείς των διαβητικών ήταν πιο παχύσαρκοι η διαφορά στην ινσουλινική ευαισθησία με τους υγιείς συνέχιζε να υπάρχει ακόμη και μετά τη διόρθωση για το δείκτη μάζας σώματος(BMI) (17). Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες, που έδειξαν ότι η ινσουλινική αντίσταση είναι πρώιμο μεταβολικό χαρακτηριστικό των μη διαβητικών πρώτου βαθμού συγγενών ασθενών με σακχ.διαβήτη (18-26).

Σε αντιπαράθεση έρχεται μία άλλη μελέτη προσεκτικά αντιστοιχισμένη για το βάρος, το BMI και την αναλογία περιφέρειας μέσης/ισχίων (WHR), η οποία έδειξε φυσιολογική ινσουλινική ευαισθησία αλλά διαταραγμένη έκκριση, σε συγγενείς πρώτου βαθμού διαβητικών τύπου 2 (27). Φυσιολογική ινσουλινική ευαισθησία βρήκαν και οι Van Haeften et al και οι Pimenta et al (28,29). Παρ'όλα αυτά οι Pimenta et al στην τελευταία τους μελέτη (2003) δεν βρήκαν διαφορές στην έκκριση ινσουλίνης.

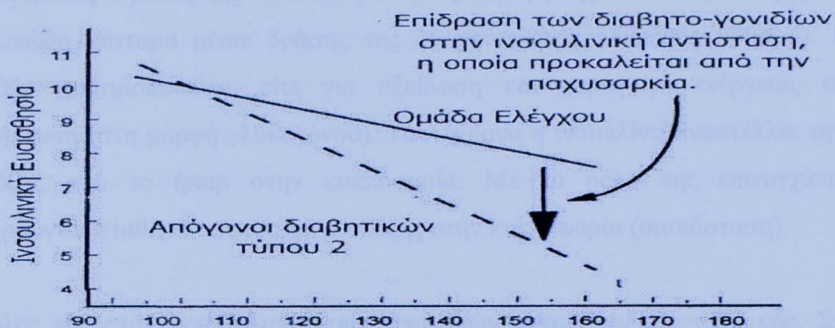
Περιορισμοί των μελετών μπορεί να ήταν η χρήση έμμεσων τεχνικών για την προσέγγιση της δράσης της ινσουλίνης π.χ ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, συνεχής έγχυση γλυκόζης (CIGMA), συγκεντρώσεις νηστείας ινσουλίνης και γλυκόζης πλάσματος καθώς και μη καλή αντιστοιχία μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων για τα σωματομετρικά τους χαρακτηριστικά (π.χ μελέτη των Eriksson et al,στη μελέτη των Warram et al). Αντίθετα στις μελέτες που βρέθηκε φυσιολογική ινσουλινική ευαισθησία στους συγγενείς πρώτου βαθμού χρησιμοποιήθηκε το clamp (28,29). Ωστόσο μειωμένη ινσουλινική ευαισθησία στους απογόνους των διαβητικών βρήκαν οι Strackowski et al χρησιμοποιώντας την ευγλυκαιμική-υπερινσουλιναιμική καθήλωση σε 20 αδύνατους απογόνους διαβητικών οι οποίοι ήταν σε καλή αντιστοιχία για το BMI, το WHR και το ποσό του λίπους μεταξύ τους (30). Οι Perseghin et al σε μία επίσης καλά αντιστοιχισμένη μελέτη αδύνατων απογόνων διαβητικών τύπου 2 βρήκαν

παρόμοια αποτελέσματα. Στην τελευταία μελέτη βρέθηκε επίσης ότι οι απόγονοι των διαβητικών είχαν υψηλά επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων (25).

Γ.1.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Παρά το ότι διαθέτουν το ίδιο γενετικό υλικό οι Pima Indians που διαμένουν στην Αριζόνα είναι πιο παχύσαρκοι και έχουν υψηλότερη συχνότητα σακχ.διαβήτη, ενώ οι Pima Indians που διαμένουν στο Μεξικό έχουν διαφορετικό τρόπο ζωής, δεν είναι παχύσαρκοι και έχουν χαμηλή επίπτωση σακχ.διαβήτη.

Η επικρατούσα εξελικτική για τα πιθανά πλεονεκτήματα από την επικράτηση των γονιδίων, που προδιαθέτουν στο σακχ.διαβήτη τύπου 2 είναι η υπόθεση του James Neel για τα οικονομικά γονίδια (thrifty genes) (31). Ο Neel το 1962 υποστήριξε, ότι η ύπαρξη των μεταβολικώς οικονομικών γονιδίων επιτρέπει την καλύτερη διαχείριση της τροφής, την εναπόθεση λίπους και την ταχεία αύξηση βάρους σε περιπτώσεις έλλειψης τροφής. Επομένως, τα άτομα φορείς αυτών των γονιδίων επιβιώνουν καλύτερα στις περιόδους πείνας/λιμού. Παράδειγμα τέτοιων γονιδίων αποτελούν τα γονίδια που ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης. Αυτά τα γονίδια είναι πλεονεκτικά σε συνθήκες έλλειψης τροφής, αλλά οδηγούν στην παχυσαρκία και το διαβήτη στις σύγχρονες κοινωνίες με την υπερπροσφορά τροφής. Κάποιοι από τους γενετικούς παράγοντες μπορούν να θεωρηθούν ως πρωτοπαθείς π.χ παράγοντες που οδηγούν στην έναρξη της διαδικασίας. Αυτά τα γονίδια θα μπορούσαν να είναι ανάλογα των ογκογονιδίων τα οποία σχετίζονται με την έναρξη της ογκογένεσης, και να ονομαστούν ανάλογα ως διαβητικά γονίδια (32). Αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων αυτών μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθογένεση και την πρόοδο της νόσου. Έτσι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η διαίτα, η φυσική δραστηριότητα και τοξίνες από το περιβάλλον μπορούν να δράσουν ως παράγοντες έναρξης ή εξέλιξης για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (33).



% Ιδανικό σωματικό βάρος.

Αλληλεπίδραση μεταξύ παχυσαρκίας και γενετικής προδιάθεσης για σακχ. διαβήτη τύπου 2 στην ινσουλ. ευαισθησία. Η ινσουλ. ευαισθησία υπολογίστηκε με IVGTT (minimal model) σε άτομα με 2 γονείς με σακχ. διαβήτη τύπου 2 και σε ομάδα ελέγχου.

Το σχήμα προέρχεται από το άρθρο του C.Ronald Kahn με τίτλο: Banting lecture-Insulin Action, Diabetogenes, and the cause of Type II Diabetes.

Η παχυσαρκία και η κατανομή του σωματικού λίπους σε συνδυασμό με τη γενετική προδιάθεση φαίνεται, ότι είναι βασικοί αιτιολογικοί παράγοντες (34-37) για την ανάπτυξη σακχ. διαβήτη τύπου 2, παρ'όλα αυτά έχει βρεθεί, ότι κάποιες μεταβολικές ανωμαλίες όπως η ινσουλινική αντίσταση (25), η ενδομυοκυτταρική διακίνηση τριγλυκεριδίων (38), και η διαταραχή της καταστολής της λιπόλυσης από την ινσουλίνη (39) είναι παρούσες και σε αδύνατα προδιατεθειμένα άτομα.

Γ.2 ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Όπως προαναφέρθηκε πολλές μελέτες έχουν δείξει, ότι η ινσουλινική αντίσταση είναι ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (4,18,37,40,41,42).

Γ.2.1 Ορισμός ινσουλινοευαισθησίας

Φυσιολογικά η ινσουλίνη παράγεται στο β-κύτταρο του παγκρεατικού νησιδίου και εκκρίνεται στην κατάλληλη κάθε φορά ποσότητα σε ανταπόκριση προς ποικίλα εκκριταγωγά ερεθίσματα (θρεπτικά υλικά, ορμόνες, ιόντα, νουκλεοτίδια κ.τ.λ.). Δρά σε όργανα-στόχους μέσω μεμβρανικών υποδοχέων που έχουν ιδιότητες τυροσινοκινάσης

και ρυθμίζει το μεταβολισμό υδατανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών. Στους υδατάνθρακες ο ρόλος της ασκείται με την προαγωγή της εισόδου γλυκόζης σε μυικά και λιπώδη κύτταρα μέσω δράσης της σε μεταφορείς γλυκόζης (Glut 4). Εκεί, η γλυκόζη χρησιμοποιείται, είτε για οξείδωση και παραγωγή ενέργειας είτε για αποθήκευση (στη μορφή γλυκογόνου). Ταυτόχρονα η ινσουλίνη αναστέλλει την έξοδο γλυκόζης από το ήπαρ στην κυκλοφορία. Με το ρόλο της επιτυγχάνεται να διατηρούνται σταθερά τα επίπεδα γλυκόζης στην κυκλοφορία (ομοιόσταση).

Ο ρόλος της στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών είναι σαφώς αναβολικός. Στα λίπη προάγει τη λιπογένεση μέσω ποικίλων μηχανισμών (αναστολή λιπόλυσης, προαγωγή εισόδου γλυκόζης στα λιποκύτταρα μέσω Glut 4 και σύνθεση τριγλυκεριδίων, ενεργοποίηση λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και είσοδος ελεύθερων λιπαρών οξέων στα λιποκύτταρα). Επίσης δρά ως αυξητικός παράγοντας. Τελευταία έχειδειχθεί ότι περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε περιοχές των χοριοειδών πλεγμάτων και δρώντας στον υποθάλαμο ασκεί ρόλο ρυθμιστή ενεργειακής οικονομίας στον οργανισμό.

Η ινσουλίνη για να ασκήσει την βιολογική της δράση πρέπει να διέλθει δια του ενδοθηλίου των τριχοειδών στον διαμεσοκυττάριο χώρο και να συνδεθεί με τον ειδικό υποδοχέα της στη μεμβράνη των κυττάρων-στόχων. Η σύνδεση αυτή πυροδοτεί ένα ενδοκυττάριο καταρράκτη αντιδράσεων με φωσφορυλιώσεις αμινοξέων που τελικά καταλήγει στη φωσφορυλίωση του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης-1 (IRS-1) και τη μετατροπή έτσι του ορμονικού μηνύματος σε κυτταρική ανταπόκριση. Μετά την φωσφορυλίωση του IRS-1 πυροδοτούνται μεταβολές διαφόρων ενδοκυτταρίων μορίων και προωθείται το ερέθισμα προς διαφορετικές κατευθύνσεις εντός του κυττάρου, οπότε και εκφράζονται οι διάφορες δράσεις της ινσουλίνης, όπως π.χ η κινητοποίηση των μεταφορέων της γλυκόζης για την είσοδο της γλυκόζης στο κύτταρο, η σύνθεση γλυκογόνου, η σύνθεση πρωτεϊνών, η σύνθεση λίπους κ.τ.λ. In vitro η δράση της ινσουλίνης μπορεί να προσομοιωθεί με την καμπύλη δόσης – απάντησης, η οποία έχει σιγμοειδή μορφή και ακολουθεί την κινητική κορεσμού. Σύμφωνα με τους Michaelis-Menden η λειτουργία αυτή χαρακτηρίζεται από δύο παραμέτρους: την μέγιστη απάντηση (V_{max}) και την ευαισθησία (K_m) ή την απάντηση στο $\frac{1}{2}$ της μέγιστης συγκέντρωσης της ορμόνης. Η ινσουλινοευαισθησία είναι το πηλίκο V_{max}/K_m . Όταν οι δύο καμπύλες έχουν την ίδια V_{max} , η K_m δείχνει τις αντίστοιχες ευαισθησίες. Μέσα στο φυσιολογικό εύρος των τιμών ινσουλίνης πλάσματος ο ρυθμός

εξόδου γλυκόζης από την κυκλοφορία (glucose disposal rate) είναι αδρά ανάλογος με τα επίπεδα ινσουλίνης του πλάσματος. Έτσι όταν η μέγιστη απάντηση δεν προσδιορίζεται η κλίση της απάντησης μπορεί να αποτελεί δείκτη της ινσουλινικής ευαισθησίας. Στους διαβητικούς ασθενείς η καμπύλη της πρόσληψης γλυκόζης προς την συγκέντρωση ινσουλίνης είναι μετατοπισμένη προς τα δεξιά με αυξημένη K_m συγκριτικά με μη διαβητικούς (43), ενώ η μέγιστη απάντηση V_{max} είναι ανεπηρέαστη (44).

Με τον όρο ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης προσδιορίζεται η ποσότητα της γλυκόζης ανά μονάδα ινσουλίνης, που προσλαμβάνεται από τους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς του οργανισμού. Μειωμένη ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης δηλώνει αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, δηλαδή μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης ανά μονάδα ινσουλίνης και χαρακτηρίζει το μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. Πράγματι στις καταστάσεις ινσουλινοαντοχής η εξαρτώμενη από την ινσουλίνη χρήση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς (μυς, λιπώδης ιστός) είναι μειονεκτική όπως επίσης η αναστολή της εξόδου γλυκόζης από το ήπαρ (3).

Η μειονεκτική δράση της ινσουλίνης μπορεί να οφείλεται, είτε σε έλλειψη καταλληλότητας του μορίου της, είτε λόγω της κυκλοφορίας ουσιών που την αδρανοποιούν, είτε από αδυναμία του κυττάρου στόχου της να ανταποκριθεί στο ορμονικό της μήνυμα. Έτσι, η ανεπάρκεια της ινσουλινικής δράσης διακρίνεται σε αντοχή πριν τον υποδοχέα (μεταλλαγμένα μόρια ινσουλίνης, ινσουλινικά αντισώματα), στην αντοχή στο επίπεδο του υποδοχέα (μειωμένος αριθμός υποδοχέων, αντισώματα έναντι υποδοχέα, μεταλλάξεις υποδοχέα) και αντοχή πέραν αυτού (μοριακές αλλοιώσεις σε μία ή περισσότερες από όλο το φάσμα των μεσολαβητικών πρωτεϊνών ξεκινώντας από την τυροσινοκινάση του ινσουλινικού υποδοχέα, το IRS-1 ως και πέραν αυτού μόρια που συμμετέχουν στην κυτταρική ανταπόκριση όπως οι Glut-4).

Σε καταστάσεις ινσουλινοαντοχής η γλυκολυτική οδός και ο κύκλος του Krebs φαίνεται ότι λειτουργούν φυσιολογικά, ενώ οι πλείστοι των ερευνητών εντοπίζουν σημαντικές διαταραχές στη σύνθεση του γλυκογόνου με αποτέλεσμα να μειονεκτεί σημαντικά ο μη οξειδωτικός μεταβολισμός της γλυκόζης (18,17). Η διαταραχή

εντοπίζεται στη δράση της συνθετάσης του γλυκογόνου, θεωρείται δε ο σοβαρότερος ποσοτικά παράγοντας που οδηγεί στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η ρύθμιση των περισσότερων ορμονών γίνεται με μεταβολές στο ρυθμό έκκρισής τους. Εξαιρέση αποτελούν συνθήκες ανεπάρκειας οργάνου. Ρύθμιση μέσω της ευαισθησίας των ιστών στόχων στη δράση της ορμόνης είναι ασύνηθες. Αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες και τις ορμόνες του φύλου είναι γνωστή αλλά σπάνια περίπτωση. Η περίπτωση της ινσουλίνης αποτελεί εξαίρεση. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένα πολύ διαδεδομένο φαινόμενο. Για παράδειγμα η εφηβεία και η εγκυμοσύνη είναι παραδείγματα φυσιολογικής διαταραχής της επίδρασης της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Αντιθέτως η παχυσαρκία και ο διαβήτης είναι νοσήματα που χαρακτηρίζονται από την ινσουλινοαντοχή. Το 1988 ο Reaven πρότεινε ότι η αντίσταση των ιστών στην ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης και η επακόλουθη υπερινσουλιναιμία εμπλέκονται στην εξέλιξη του σακχ.διαβήτη τύπου 2, της υπέρτασης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ονόμασε το σύνολο αυτών των διαταραχών σύνδρομο X ή σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη (34). Σε αυτό το σύνδρομο προστέθηκαν αργότερα και άλλες συνιστώσες όπως η υπερτριγλυκεριδαμία, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, η μειωμένη συγκέντρωση HDL, η υπερουριχαιμία και η αυξημένη συγκέντρωση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου.

Γ.2.2 Μέθοδοι εκτίμησης της ινσουλινοευαισθησίας

Η μέθοδος αναφοράς για τον ποσοτικό προσδιορισμό της δράσης της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς είναι η μέθοδος ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναιμικής καθήλωσης της γλυκόζης (euglycemic hyperinsulinemic clamp), η οποία πρωτοαναπτύχθηκε από τους DeFronzo (1979). Αυτή συνίσταται στην δημιουργία σταθερής υπερινσουλιναιμίας (80-100 μ u/ml) με τη χορήγηση ινσουλίνης ενδοφλεβίως και την εν συνεχεία συνεχή έγχυση διαλύματος ινσουλίνης και τη σύγχρονη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης αίματος (100mg%), με την ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος γλυκόζης. Το ποσό της γλυκόζης που απαιτείται για τη διατήρηση σταθερών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα είναι άριστο μέτρο της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Όσο περισσότερη γλυκόζη απαιτείται τόσο μεγαλύτερη η ευαισθησία και αντιθέτως. Η μέθοδος αυτή θεωρείται η μέθοδος αναφοράς, παρότι δεν καθρεφτίζει τις φυσιολογικές συνθήκες των συνεχόμενων μεταβολών των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης και της ποικίλης επίδρασης ινσουλίνης στο ήπαρ και τους περιφερικούς ιστούς. Η μέθοδος όμως αυτή

είναι ακριβή και ακατάλληλη για επιδημιολογικές και μεγάλες μελέτες. Πολλές εναλλακτικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό της ινσουλινικής ευαισθησίας έχουν προταθεί κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών.

Το μοντέλο της ομοιόστασης (HOMA model)

Το Homeostasis Assessment Model είναι ένα μαθηματικό μοντέλο που επιτρέπει να λαμβάνονται τιμές για την ινσουλινική ευαισθησία και τη λειτουργία των β-κυττάρων, αν είναι γνωστές ταυτόχρονα οι τιμές νηστείας της γλυκόζης και της ινσουλίνης του πλάσματος. Η μέθοδος αυτή είναι κατάλληλη για την παρακολούθηση των διακυμάνσεων της ινσουλινικής αντίστασης με την πάροδο του χρόνου. Σε αντίθεση με άλλες μεθόδους η HOMA εκτιμά τη βασική ινσουλινική ευαισθησία, ενώ άλλες μέθοδοι την εκτιμούν κατόπιν διέγερσης. Η μέθοδος HOMA προτάθηκε πριν 10 χρόνια ως μία φθηνή και απλή εναλλακτική λύση. Προτάθηκε από τους Matthews et al οι οποίοι βρήκαν ότι η υπολογιζόμενη από τη μέθοδο HOMA ινσουλινική ευαισθησία σχετιζόταν ισχυρά με την ινσουλινική ευαισθησία όπως αυτή προσδιοριζόταν από την ευγλυκαιμική-υπερινσουλιναιμική αντλία σε διαβητικούς και μη διαβητικούς (44). Οι Bonora et al συγκρίνοντας την ινσουλινευαισθησία όπως την προσεγγίσαν με το ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναιμικό clamp και με τη μέθοδο HOMA βρήκαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δύο μεθόδων (45).

Οι Matsuda και DeFronzo 1999 υπολόγισαν την ινσουλινική ευαισθησία με βάση το μέσο όρο των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης από το στόμα (OGTT) και βρήκαν ότι ο δείκτης αυτός έχει πολύ καλή συσχέτιση με το δείκτη ευαισθησίας από τη δοκιμασία της ευγλυκαιμικής -υπερινσουλιναιμικής αντλίας (46).

Καλή συσχέτιση με το clamp βρήκαν και οι Belfiore et al για δύο άλλους δείκτες ινσουλινικής ευαισθησίας που υπολόγισαν με βάση το εμβαδό επιφάνειας κάτω από τη καμπύλη της γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων (47).

Έχει προταθεί ότι η ιδανική μέθοδος για τη μέτρηση της ινσουλινικής ευαισθησίας θα πρέπει να ικανοποιεί πέντε κριτήρια 1) να επιτυγχάνει αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης, ώστε να διεγείρει το μεταβολισμό της γλυκόζης και να ανιχνεύει μικρές διαφορές στην ευαισθησία της πρόσληψης γλυκόζης, 2) να διακρίνει την ηπατική από

την περιφερική ινσουλινική ευαισθησία, 3) να μετράει συνθήκες σταθερής ισορροπίας, 4) να εξαρτάται από φυσιολογικές προσαρμογές πάνω στο σύστημα της γλυκόζης, 5) να επιτυγχάνει ένα βαθμό υπεργλυκαιμίας. Η HOMA ικανοποιεί 3 από αυτά τα κριτήρια.

Γ.2.3. Παράγοντες που επηρεάζουν την ινσουλινική ευαισθησία

Η ινσουλινική αντίσταση αποτελεί τη βασική συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου. Πλήθος παραγόντων τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί έχουν συσχετισθεί αιτιολογικά με αυτή τη μεταβολική διαταραχή.

Γ.2.3.1 Γενετικοί παράγοντες

Οι Lillioja et al συμπεράναν σε μελέτη τους στους Pima Indians, ότι η δράση της ινσουλίνης in vivo είναι ένα οικογενές χαρακτηριστικό ανεξάρτητα από την επίδραση άλλων παραγόντων όπως η παχυσαρκία και η ηλικία (179). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Hanson et al σε μελέτη τους επίσης στους Pima Indians (180).

Γ.2.3.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

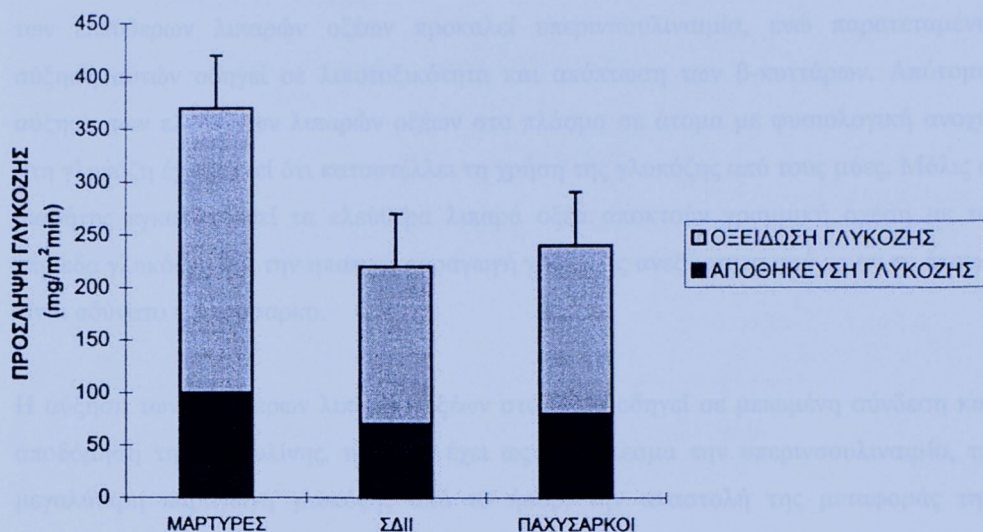
Για τους Pima Indians της Αριζόνα η μετάβαση από τον παραδοσιακό τρόπο ζωής στο μοντέρνο σχετίζεται με αυξημένη κατανάλωση διαιτητικού λίπους, μειωμένη κατανάλωση σύνθετων υδατανθράκων και επιδείνωση της ινσουλινικής ευαισθησίας (48,49). Το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε και στους Nauru Islanders όπου η άνοδος του βιοτικού επιπέδου οδήγησε στην παχυσαρκία και την αύξηση των κρουσμάτων σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (50).

Γ.2.3.2.1 Παχυσαρκία

Η δράση της ινσουλίνης στην πρόσληψη της γλυκόζης είναι λιγότερο αποτελεσματική σε παχύσαρκα άτομα συγκριτικά με μη παχύσαρκα (51).

Σε συνθήκες πειραματικής υπερινσουλιναιμικής-ευγλυκαιμίας έχειδειχθεί, ότι αν ένα άτομο αυξήσει το βάρος του >35-40% του ιδεώδους η ινσουλινική δράση μειώνεται κατά 30-40%. Αυτό σημαίνει, ότι επηρεάζονται τόσο η οξειδωτική όσο και η μη οξειδωτική οδός κατανάλωσης της γλυκόζης στο σκελετικό μυ. Το πάγκρεας αυξάνει αντιρροπιστικά την παραγωγή και έκκριση ινσουλίνης, οδηγώντας σε υπερινσουλιναιμία.

ΔΡΑΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΓΛΥΚΟΖΗΣ



Χρησιμοποίηση γλυκόζης σε συνθήκες πειραματικής υπερινσουλινικής ευγλυχαμίας (euglycemic hyperinsulinemic clamp) σε φυσιολογικά άτομα (μάρτυρες), σε ασθενείς με ΣΔ 2 κανονικού βάρους, και σε παχύσαρκους μη διαβητικούς (R. DeFronzo and E. Feranini, 1991).

Καθώς ο βαθμός παχυσαρκίας αυξάνει ή η δυνατότητα του β-κυττάρου να αντιρροπεί με υπερέκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο μειώνεται (ειδικά αν υπάρχει γενετικώς καθορισμένη διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης) αυξάνει η πιθανότητα εμφάνισης σακχ.διαβήτη τύπου 2.

Θετική συσχέτιση του δείκτη μάζας σώματος (BMI) με τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης στον ορό φαίνεται και σε επιδημιολογικές μελέτες (52).

Οι Lovejoy and Digirolamo βρήκαν σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ του βαθμού της παχυσαρκίας και της ινσουλινικής ευαισθησίας. Μάλιστα όταν έγινε προσαρμογή για το BMI σε πολυπαραγοντική ανάλυση οι μεταβλητές της διαίτας έπαψαν να είναι στατιστικά σημαντικές. Είναι πιθανό λοιπόν ότι η επίδραση αυτών στην ινσουλινική ευαισθησία να ασκείται μέσω της παχυσαρκίας (53).

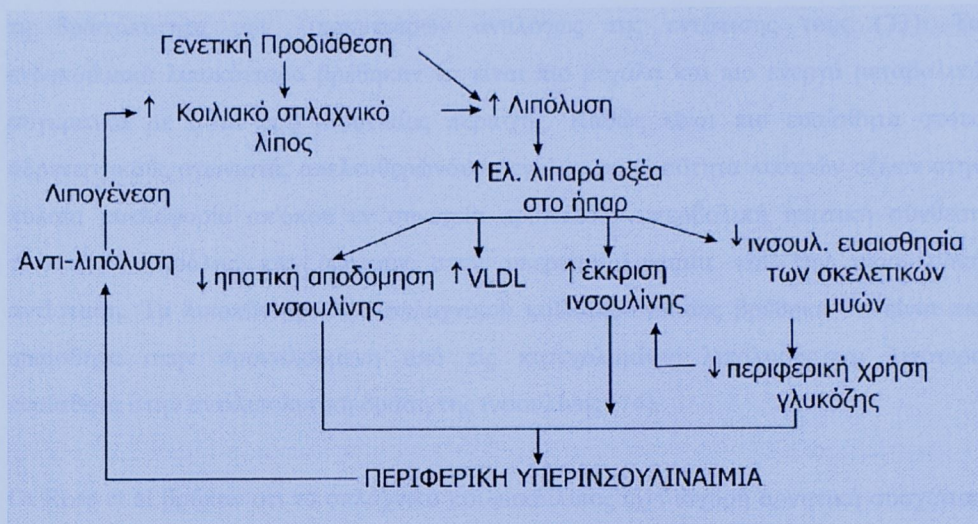
Η παχυσαρκία αλλά και η μέτρια αύξηση του σωματικού βάρους οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία (FFA) λόγω της εκτεταμένης λιπολυτικής δραστηριότητας του λιπώδους ιστού ειδικά του κορμού και των σπλάγχων.

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα χρειάζονται για την έκκριση ινσουλίνης. Απότομη αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων προκαλεί υπερινσουλιναιμία, ενώ παρατεταμένη αύξηση αυτών οδηγεί σε λιποτοξικότητα και απόπτωση των β-κυττάρων. Απότομη αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα σε άτομα με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη έχει φανεί ότι καταστέλλει τη χρήση της γλυκόζης από τους μύες. Μόλις ο διαβήτης εγκατασταθεί τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αποκτούν γραμμική σχέση με τα επίπεδα γλυκόζης και την ηπατική παραγωγή γλυκόζης ανεξάρτητα από το αν το άτομο είναι αδύνατο ή παχύσαρκο.

Η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ οδηγεί σε μειωμένη σύνδεση και αποδόμηση της ινσουλίνης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την υπερινσουλιναιμία, τη μεγαλύτερη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, την αναστολή της μεταφοράς της γλυκόζης και τη μειωμένη δραστηριότητα της συνθετάσης του γλυκογόνου (54,55). Επιπλέον υπερβολική διακίνηση ελεύθερων λιπαρών οξέων στους σκελετικούς μύες παρεμποδίζει την ινσουλινοεξαρτώμενη διακίνηση γλυκόζης (56,57,58).

Σύμφωνα με τον κλασικό κύκλο των Randle et al (κύκλος γλυκόζης-λιπαρών οξέων) οι υψηλές συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα οδηγούν σε οξειδωση αυτών στους μύες, μείωση της οξειδωσης της γλυκόζης και αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (59). Ωστόσο, και ο μεταβολισμός της γλυκόζης επηρεάζει το μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων (60), παρατήρηση που "κλείνει" τον κύκλο γλυκόζης-λιπαρών οξέων (62).

Η απώλεια της καταστολής των ελεύθερων λιπαρών οξέων φαίνεται ότι είναι κοινό χαρακτηριστικό στις ομάδες με υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη σακχ.διαβήτη τύπου 2 (181). Περιορισμένα δεδομένα από μία προοπτική μελέτη δείχνουν, ότι αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων νηστείας μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη και την εξέλιξη προς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην Καυκάσια φυλή και τους Pima Indians.



Σχέση ινσουλινικής αντίστασης-κοιλιακής παχυσαρκίας

Επιπλέον φαίνεται να υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανομής του σωματικού λίπους και της ινσουλινικής αντίστασης (63,64,65). Η ισχύουσα σταδιοποίηση της παχυσαρκίας από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) με βάση το δείκτη μάζας σώματος (BMI) δεν είναι ο πιο κατάλληλος δείκτης εκτίμησης της παχυσαρκίας σε όλους τους πληθυσμούς εξαιτίας των διαφορών στη σύσταση του σώματος μεταξύ των διαφόρων εθνικοτήτων και εξαιτίας της σημασίας της κατανομής του σωματικού λίπους (66). Η περιφέρεια μέσης ή το πηλίκο της περιφέρειας μέσης /περιφέρεια ισχίων (WHR) είναι πιο ισχυρός ρυθμιστής του κινδύνου για σακχαδιαβήτη τύπου 2 από ό,τι το BMI (67,68). Γι'αυτό το λόγο το Εθνικό Πρόγραμμα Επιμόρφωσης για τη Χοληστερόλη στις ΗΠΑ έχει συμπεριλάβει τη περιφέρεια μέσης μέσα στα κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου θεωρώντας τη ως δείκτη της σπλαχνικής παχυσαρκίας. Η αναλογία WHR είναι ένας προσιτός δείκτης ειδικά για επιδημιολογικές μελέτες και προσδιορίζει, εάν το σωματικό λίπος συγκεντρώνεται στο ανώτερο μέρος του σώματος ή στην κοιλιά, δεν διαχωρίζει όμως το σπλαχνικό από το υποδόριο λίπος. Για το διαχωρισμό και την μέτρηση αυτών των διαμερισμάτων κατάλληλη είναι η αξονική τομογραφία (CT).

Η σχέση μεταξύ ενδοκοιλιακού λίπους και υπερινσουλιναϊμίας δεν είναι εντελώς ξεκάθαρη. Ένας αριθμός ερευνών σε αδύνατα και παχύσαρκα άτομα βρήκαν ότι η ινσουλινική αντοχή σχετίζεται πιο ισχυρά με την κοιλιακή παχυσαρκία και μάλιστα με το σπλαχνικό λίπος (69,70,71,72) Οι Kissebah et al βρήκαν διαφορές στο μέγεθος και

τη δραστηριότητα των λιποκυττάρων αναλόγως της εντόπισης τους (73). Τα ενδοκοιλιακά λιποκύτταρα βρέθηκαν να είναι πιο μεγάλα και πιο ενεργά μεταβολικά συγκριτικά με αυτά της γλουτιαίας περιοχής. Καθώς είναι πιο ευαίσθητα στους αδρενεργικούς αγωνιστές απελευθερώνουν μεγαλύτερη ποσότητα λιπαρών οξέων στην πυλαία κυκλοφορία απ'όπου εν συνεχεία προκαλούν υπερβολική ηπατική σύνθεση τριακυλογλυκερόλης και οδηγούν στην υπερινσουλιναμία και την ινσουλινική αντίσταση. Τα λιποκύτταρα του σπλαχνικού κοιλιακού λίπους βρέθηκε ότι είναι πιο ευαίσθητα στην προκαλούμενη από τις κατεχολαμίνες λιπόλυση και λιγότερο ευαίσθητα στην αντιλιπολυτική δράση της ινσουλίνης (74).

Οι Ross et al βρήκαν ότι το σπλαχνικό κοιλιακό λίπος έχει ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την ινσουλινική αντίσταση ανεξάρτητα από το κοιλιακό υποδόριο λίπος, το μη κοιλιακό λίπος και τον μυϊκό όγκο σε προεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες (72). Η συσχέτιση του σπλαχνικού ή του υποδόριου κοιλιακού λίπους με την ινσουλινική αντίσταση διαφοροποιείται στις μελέτες και φαίνεται ότι σε αδύνατα άτομα το υποδόριο λίπος είναι αυτό που έχει ισχυρή συσχέτιση. Όταν όμως η ποσότητα του σπλαχνικού λίπους ξεπεράσει ένα όριο τότε συμβάλλει στην μείωση της ινσουλινικής ευαισθησίας ανεξάρτητα από το συνολικό ή το υποδόριο κοιλιακό λίπος.

Ο λιπώδης ιστός παράγει και εκκρίνει κυτταροκίνες της φλεγμονής κυριότερες εκ των οποίων είναι ο tumor necrosis factor- α (TNF- α) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6). Ο παράγοντας TNF- α σχετίζεται με δείκτες της ινσουλινικής αντίστασης και μειώνεται με την απώλεια βάρους, παράλληλα ενώ βελτιώνεται η ινσουλινική ευαισθησία (75). Παρόμοια συσχέτιση έχει βρεθεί και για την ιντερλευκίνη IL-6 και την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (76,77).

Παρόλα αυτά μελέτες των Barnard et al σε ποντίκια τα οποία τάισαν με δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος παρόμοιες με την τυπική αμερικανική δίαιτα έδειξαν ότι η ινσουλινική αντίσταση και η υπερινσουλιναμία προηγούνται των άλλων χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου. Επιπλέον μετά από δύο εβδομάδες με αυτή τη δίαιτα δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν εναντίον της άποψης ότι η παχυσαρκία είναι το αίτιο της ινσουλινικής αντίστασης. Μετά από διάστημα 2,6 μηνών και 2 ετών ενώ η

υπερινσουλιναιμία συνέχιζε να αυξάνεται, υπήρχε αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και του μεγέθους των λιποκυττάρων επίσης (78).

Γ.2.3.2.2 Άλλα νοσήματα

Η ινσουλινική αντίσταση συνυπάρχει σε ένα μεγάλο φάσμα κλινικών καταστάσεων (π.χ τραύμα, σήψη, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, θυρεοτοξίκωση, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ακρομεγαλία, σύνδρομο Cushing, ηπατική κίρρωση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κληρονομικές καταστάσεις όπως η αταξία του Friedrich, το σύνδρομο Prader -Willi κτλ.). Η υψηλή συγκέντρωση ανταγωνιστικών ως προς τη δράση της ινσουλίνης ορμονών (π.χ κορτιζόλη, γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, αυξητική ορμόνη) σχετίζονται με τη διαταραχή της δράσης της ινσουλίνης.

Ειδική μνεία πρέπει να γίνει για το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, που είναι πολύ συχνό στον ελλαδικό χώρο. Η ινσουλινική αντίσταση είναι πολύ συχνή σε γυναίκες με το σύνδρομο αυτό ανεξάρτητα του βαθμού παχυσαρκίας τους (79). Γι' αυτό οι ανανεωμένες οδηγίες του consensus 2003 (PCOS) προτείνουν, ότι οι παχύσαρκες γυναίκες με το σύνδρομο αυτό θα πρέπει να ελέγχονται με τη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης προκειμένου να διαπιστωθεί αν έχουν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, ενώ στις αδύνατες αυτό συνίσταται ιδιαίτερα, αν συντρέχουν και άλλοι επιβαρυντικοί λόγοι π.χ οικογενειακό ιστορικό σακχ. διαβήτη τύπου 2 (80).

Γ.2.3.2.3 Ηλικία

Η άποψη για την επίδραση της γήρανσης στην ινσουλινική ευαισθησία τείνει να διαφοροποιηθεί από αυτό που πιστευόταν παλαιότερα ότι η ινσουλινική ευαισθησία μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας ανεξάρτητα από τις αλλαγές στη σύσταση του σώματος (81). Τα αποτελέσματα της ευρωπαϊκής ομάδας για τη μελέτη της ινσουλινικής αντίστασης δείχνουν, ότι η επίδραση της ηλικίας είναι μικρή. Θεωρείται ότι το σπλαχνικό κοιλιακό λίπος το οποίο αυξάνεται με την πάροδο των χρόνων είναι αυτό που σχετίζεται πιο στενά με την ινσουλινική αντίσταση και συντείνει στην ινσουλινοαντοχή των μεγαλύτερων ατόμων (82).

Γ.2.3.2.4 Κάπνισμα

Σε μία πρόσφατη μελέτη των Dzien et al σε 3804 μη διαβητικούς άνδρες το κάπνισμα σχετιζόταν θετικά με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (83). Η διακοπή του καπνίσματος βελτίωσε την ινσουλινική ευαισθησία σε υγιείς μεσήλικες άνδρες (84). Το κάπνισμα

σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα αντιρροπιστικών ορμονών και αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος και αυτός μπορεί να είναι πιθανός μηχανισμός συσχέτισης με την ινσουλινική ευαισθησία (85). Παρ'όλα αυτά η σχέση μεταξύ καπνίσματος και ινσουλινικής αντίστασης παραμένει θέμα προς διερεύνηση, καθώς υπάρχουν μελέτες όπως η Insulin Resistance Atherosclerosis Study οι οποίες δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτή τη συσχέτιση (86).

Γ.2.3.2.5 Φυσική δραστηριότητα

Η άσκηση μπορεί να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος και να βελτιώσει την ινσουλινική ευαισθησία στους περιφερικούς ιστούς με διάφορους μηχανισμούς. Κατά πρώτον η πρόσληψη της γλυκόζης αυξάνεται λόγω της αύξησης των μεταφορέων γλυκόζης (Glut 4) στην πλασματική μεμβράνη με έναν ινσουλينوανεξάρτητο μηχανισμό (87) αλλά και λόγω της αύξησης της ευαισθησίας τους στη δράση της ινσουλίνης στο επίπεδο μετά τον υποδοχέα. Επιπλέον η άσκηση βελτιώνει τη δραστηριότητα της συνθάσης του γλυκογόνου και αυξάνει τον μη οξειδωτικό μεταβολισμό της γλυκόζης και το ρυθμό σύνθεσης του ενδομυϊκού γλυκογόνου(88). Τρίτον αυξάνει το τριχοειδικό δίκτυο στους μύες και τη ροή του αίματος (89).

Τεσσάρων εβδομάδων άσκηση φάνηκε να προκαλεί σημαντική αύξηση στην αναλογία ελαϊκού οξέος (C18:1n-9), βαξενικού (C18:1n-7) και δοκοσαεξανοϊκού (C22:6n-3) καθώς και στο άθροισμα των ακόρεστων λιπαρών οξέων στα φωσφολιποειδή των μεμβρανών των μυϊκών κυττάρων στη μελέτη των Helge et al όπου η δίαιτα ήταν ελεγχόμενος παράγοντας (90). Αυτό σημαίνει, ότι η άσκηση μπορεί να αποτελέσει ρυθμιστή της σύστασης των λιπαρών οξέων των φωσφολιποειδών στους μύες.

Η φυσική δραστηριότητα μπορεί να επιδράσει απευθείας στα επίπεδα της ινσουλίνης και στην ινσουλινική αντίσταση (91,92).Οι Lynch et al και Helmrich et al κατέληξαν ότι η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και ότι τακτική φυσική δραστηριότητα μπορεί να προλάβει την εκδήλωση του σακχ.διαβήτη ειδικά σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι απόγονοι των διαβητικών και τα παχύσαρκα άτομα (93,94). Η Zutphen Elderly Study έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας και των επιπέδων ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του OGTT ακόμη και όταν άλλοι

πιθανοί συγγεντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα, το BMI και η ηλικία ελήφθηκαν υπόψιν. Οι άντρες που ασκούσαν >2,8ώρες/ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του OGTT και ειδικά στο τέλος των 2 ωρών συγκριτικά με τους άντρες που ήταν λιγότερο φυσικά δραστήριοι. Άλλωστε οι Ahn et al όταν μελέτησαν αγύμναστους απογόνους διαβητικών τύπου 2 βρήκαν, ότι αυτοί ήταν λιγότερο ινσουλινοευαίσθηστοι συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, όμως οι γυμνασμένοι απόγονοι είχαν εξίσου καλή χρήση της γλυκόζης με τους αγύμναστους υγιείς υποδυσκνείοντες, ότι με την φυσική δραστηριότητα οι απόγονοι των διαβητικών μπορούν να βελτιώσουν την γενετικά προδιατεθειμένη χαμηλή ινσουλινική τους ευαισθησία. Οι Nyholm et al βρήκαν σημαντική διαφορά μεταξύ γυμνασμένων απογόνων διαβητικών και καλά αντιστοιχισμένων υγιών ατόμων όσον αφορά στην ινσουλινική ευαισθησία και τη μέγιστη ικανότητα άσκησης και υπέθεσε ότι αυτό οφειλόταν σε γενετικό ή και περιβαλλοντικό αίτιο (22). Οι Thamer et al βρήκαν ότι συγγενείς πρώτου βαθμού διαβητικών οι οποίοι το ίδιο ινσουλινοευαίσθητοι και δραστήριοι με την ομάδα ελέγχου, παρουσίαζαν μικρότερη πρόσληψη οξυγόνου από τους μυς (97).

Γ.2.3.2.5 Δίαιτα

Ένας άλλος παράγοντας που επιδρά στην ινσουλινική ευαισθησία είναι η σύσταση της διαίτας. Στους Pima Indians και στους Nauru Islanders η αλλαγή των διαιτητικών συνηθειών (αύξηση ενεργειακής πρόσληψης, μείωση σύνθετων υδατανθράκων και φυτικών ινών) αύξησε την επίπτωση του σακχ.διαβήτη (50). Επιπλέον επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν, ότι αλλαγές στη διαίτα μπορούν να προλάβουν την εκδήλωση του σακχ.διαβήτη τύπου 2 (7,8). Η αναλογία υδατανθράκων/λίπους αποτελεί ένα καυτό θέμα της σχετικής βιβλιογραφίας όπως και ο τρόπος που επιδρούν τα συστατικά της διαίτας στο μεταβολισμό της γλυκόζης.

Δίαιτες πλούσιες σε λίπος μπορούν να μειώσουν την ινσουλινική ευαισθησία μέσω της αύξησης του υποστρώματος του λίπους (κύκλος γλυκόζης-λιπαρών οξέων), τόσο με τη μορφή των ελεύθερων λιπαρών οξέων όσο και με την αύξηση των αποθεμάτων των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων. Επιπλέον, λόγω του υψηλού ενεργειακού περιεχομένου τους οδηγούν στην παχυσαρκία, η οποία συντείνει στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντοχής. Στην μελέτη των Parker et al φάνηκε ότι η πρόσληψη κορεσμένου λίπους προκαλεί υπερινσουλιναμία (52). Η υπερινσουλιναμία ευνεί την δημιουργία

μεγάλων υπερτροφικών λιποκυττάρων στην κοιλιακή χώρα. Αυτά τα λιποκύτταρα είναι ευαίσθητα στις αντιλιπολυτικές ιδιότητες της ινσουλίνης και καθώς η παχυσαρκία επιδεινώνεται αναπτύσσεται ινσουλινική αντοχή (98).

Οι Adamson A.J et al μελέτησαν τη διαιτητική πρόσληψη υγιών συγγενών πρώτου βαθμού διαβητικών τύπου 2 και βρήκαν ότι συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου οι συγγενείς είχαν υψηλότερη πρόσληψη ολικού λίπους και κορεσμένων λιπαρών και χαμηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων. Η διαίτα αυτή αποτελεί έναν επιπλέον επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου σε αυτή τη γενετικά προδιατεθειμένη για το σακχαρώδη διαβήτη ομάδα (99). Η μελέτη των διατροφικών συνηθειών των απογόνων των διαβητικών παρουσιάζει ενδιαφέρον καθώς τα άτομα αυτά παρουσιάζουν πρώιμες μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με τη διαίτά τους εκτός από το γενετικό παράγοντα. Οι Adamsson et al χρησιμοποίησαν τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων τα οποία εγκυμονούν τον κίνδυνο της λανθασμένης μικρότερης αναφοράς. Θα παρουσίαζε ενδιαφέρον η εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης με πιο αντικειμενικές μεθόδους όπως είναι οι βιολογικοί δείκτες.

Γ.3 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΛΙΠΟΥΣ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Βιοσύνθεση λιπαρών οξέων

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA) βιοσυντίθενται από το ακετυλο-CoA και το μαλονυλο-CoA. Αυτή η de novo σύνθεση καταλήγει στο σχηματισμό παλμιτικού οξέος C16:0. Με τη βοήθεια ενζύμων που επιμηκύνουν σχηματίζονται και άλλα κορεσμένα λιπαρά οξέα. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) σχηματίζονται με τη βοήθεια ενζύμων που δημιουργούν ακόρεστους δεσμούς ($\Delta 9, \Delta 6, \Delta 5$ δεσατουράση) και ενζύμων που επιμηκύνουν ξεκινώντας από τα C16:0, C18:0, C18:2n-6 και C18:3n-3. Τα n-3, n-6, n-9 ανταγωνίζονται μεταξύ τους για τη δράση του ενζύμου $\Delta 6$ δεσατουράση. Το ένζυμο αυτό παρουσιάζει μεγαλύτερη συγγένεια για το α -λινολειακό(n-3)>λινολειακό (n-6)>ολειακό (n-9)>παλμιτολειακό(n-7)>ελαϊδικό(n-9) trans. Εξαιτίας του ανταγωνισμού αυτού υπάρχει αλληλοσυσχέτιση στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Αφθονία του n-6 θα μειώσει το μεταβολισμό του C18:3n-3 και θα οδηγήσει πιθανώς σε ανεπάρκεια των μεταβολιτών του συμπεριλαμβανομένου του εικοσιπεντανοϊκού οξέος (C20:5n-3).

Αντίθετα καθώς τα μακράς αλύσου n-3 λιπαρά οξέα μειώνουν τον Δ6 αποκορεσμό του C18:2n-6, υπερβολική λήψη ιχθυέλαιων θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαταραχή του μεταβολισμού του C18:2n-6 και ανεπάρκεια των μεταβολιτών του όπως το C20:3n-6.

	<u>n-7 ΑΠΑ*</u>	<u>n-9 ΑΠΑ*</u>	<u>n-6 ΑΠΑ*</u>	<u>n-3 ΑΠΑ*</u>
	παλμιτικό	Στεαρικό		
	16:0	18:0		
Δ9 ακορεσμάση	⇓	⇓		
	παλμιτολεϊκό	ολεϊκό	λινολεϊκό	α-λινολενικό
	16:1 n-7	18:1 n-9	18:2 n-6	18:3 n-3
Δ6 ακορεσμάση	⇓	⇓	⇓	⇓
	16:2 n-7	18:2 n-9	γ- λινολενικό	18:4 n-3
			18:3 n-6	
ένζυμο επιμήκυνσης	⇓	⇓	⇓	⇓
	18:2 n-7	20:2 n-9	δι-ομο-γ-λινολενικό	20:4 n-3
			20:3 n-6	
Δ5 ακορεσμάση	⇓	⇓	⇓	⇓
	18:3 n-7	εικοσατριενικό	αραχιδονικό	εικοσαπεντανοικό
		20:3 n-9	20:4 n-6	20:5 n-3
ένζυμο επιμήκυνσης	⇓	⇓	⇓	⇓
	20:3 n-7	22:3 n-9	δοκοσατετρανοικό	22:5 n-3
			22:4 n-6	
			⇓	⇓
Δ4 ακορεσμάση			22:5 n-6	δοκοσαεξανοικό
				22:6 n-3

Επίδραση των ενζύμων που επιμηκώνουν και δημιουργούν ακόρεστους δεσμούς στα λιπαρά οξέα.

*ΑΠΑ: Απαραίτητα Λιπαρά Οξέα.

Γ.3.1 Μελέτες σε ζώα

Οι πρώτες μελέτες για την πιθανή επίδραση του διαιτητικού λίπους στο μεταβολισμό της γλυκόζης σε ζώα και ανθρώπους δημοσιεύτηκαν από τον Himsworth το 1930. Τα αποτελέσματα από τη σίτιση ενός ατόμου με δίαιτες περιεκτικότητας από 20% έως 80% σε λίπος έδειξαν με βεβαιότητα ότι η ανοχή στη γλυκόζη ενός υγιούς ατόμου καθορίζεται από τη σύσταση της δίαιτας που αυτό λαμβάνει (100).

Οι μελέτες που αφορούν τη συσχέτιση αυτή ξεκίνησαν να γίνονται πρώτα σε ποντίκια τη δεκαετία του 70. Σε μία εκτεταμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από την Alice

Lichtenstein (101) αναφέρονται οι πρώτες μελέτες που έδειξαν την επίδραση του λίπους στον μεταβολισμό της γλυκόζης από τους Zaragosa-Hermans και Felber οι οποίοι το 1972 ανακοίνωσαν, ότι η σίτιση με λίπος σε ποντίκια προκαλούσε μείωση της πρόσληψης, της οξειδωσης της γλυκόζης και της μετατροπής σε ελεύθερα λιπαρά οξέα (102).

Οι Ip et al το 1976 βρήκαν ότι τα λιποκύτταρα από ποντίκια που κατανάλωναν δίαιτα πλούσια σε λίπος οξειδώναν τη γλυκόζη σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με ποντίκια που κατανάλωναν δίαιτα πλούσια σε γλυκόζη. Συμπέραναν ότι η πρόσληψη λίπους τροποποιεί το λιποκύτταρο, ώστε να έχει λιγότερες θέσεις σύνδεσης για την ινσουλίνη. Μέχρις εκείνη τη στιγμή καμία αναφορά δεν είχε γίνει για την επίδραση στη σύσταση των λιπαρών οξέων της μεμβράνης και της ρευστότητας αυτής (103).

Οι Olefsky και Saekow το 1978 έθεσαν για πρώτη φορά το θέμα της επίδρασης των λιπαρών οξέων στη σύσταση των μεμβρανών (104). Αυτοί παρατήρησαν ότι δίαιτα πλούσια σε λίπος προκαλούσε στα λιποκύτταρα των ποντικών μείωση του αριθμού των υποδοχέων για την ινσουλίνη, μείωση της μεταφοράς της γλυκόζης και του ενδοκυττάριου μεταβολισμού της. Η πλειοψηφία των ερευνών επιβεβαιώνουν ότι δίαιτες πλούσιες σε λίπος μειώνουν τον αριθμό των υποδοχέων ινσουλίνης, καθώς και την διεγερόμενη από την ινσουλίνη μεταφορά της γλυκόζης οδηγώντας έτσι σε ανάπτυξη ινσουλινοαντοχής. Οι Nagy et al το 1990 ανέφεραν ότι δίαιτα πλούσια σε λίπος προκαλεί ειδικές αλλαγές στη διαμεμβρανική μετάδοση του σήματος στους ειδικούς ιστούς -στόχους για την ινσουλίνη (ήπαρ και σκελετικούς μύες) (105).

Το 1991 οι Storlien et al πρότειναν ως πιθανό μηχανισμό είτε την αυξημένη διακίνηση τριγλυκεριδίων στο σκελετικό μύ παρέχοντας έτσι μία εναλλακτική πηγή ενέργειας αντί για την γλυκόζη (κύκλος γλυκόζης-λιπαρών οξέων), είτε την αλλαγή της σύστασης σε λιπαρά οξέα των μεμβρανών επηρεάζοντας έτσι την ρευστότητα και τη δραστικότητα των υποδοχέων (106).

Σύμφωνα με την A.Lichtenstein από την βιβλιογραφία προκύπτει ότι οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος προκαλούν ινσουλινική αντίσταση στα πειραματόζωα. Οι μηχανισμοί είναι περίπλοκοι και το φαινόμενο πολυπαραγοντικό. Φαίνεται ότι

προκαλείται μείωση των υποδοχέων Glut 4 στις μεμβράνες και συνεπακόλουθη μείωση της ικανότητας σύνδεσης της ινσουλίνης.

Οι έρευνες που εστιάζονται στην επίδραση της ποιότητας του λίπους στην ομοιοστασία της γλυκόζης είναι λίγες. Σε μία από αυτές (Storlien et al), η μερική αντικατάσταση λινολειακού οξέος (C18:2n-6) από μακράς αλυσού ω-3 λιπαρά οξέα σε μία κατά τα άλλα πλούσια σε κορεσμένο λίπος διαίτα για 24 ημέρες είχε ευεργετικό ρόλο όσον αφορά στην ανάπτυξη ινσουλινοαντοχής στα ποντίκια (107). Οι ερευνητές αυτοί έλεγξαν την επίδραση στην ινσουλινική αντίσταση διαφόρων τύπων διαίτας πλούσιας σε κορεσμένο λίπος. Παρατήρησαν ότι η προσθήκη μακράς αλυσού ω-3 λιπαρών οξέων όπως το εικοσιπεντανοϊκό (C20:5n-3) και το δοκοσαεξανοϊκό (C22:6n-3) αντίστοιχα βελτιώναν την ινσουλινική αντίσταση σε αντίθεση με το α-λινολενικό και άλλα βραχείας αλυσού λιπαρά οξέα που δεν είχαν καμία επίδραση σε αυτή.

Παρόμοιες μελέτες στους ανθρώπους δεν είναι αρκετές και τα αποτελέσματά τους δεν είναι τόσο ξεκάθαρα, ούτε σε συμφωνία με αυτά από τις μελέτες στα ζώα. Οι περισσότερες μελέτες που έχουν επιχειρήσει να διαλευκάνουν την υπόθεση χρησιμοποιούν διαιτητική παρέμβαση μικρής διάρκειας (2-6 εβδομάδες με εξαίρεση τη μελέτη Kanwu, η οποία διήρκεσε 3 μήνες). Σημαντικά σημεία αυτών είναι ο αριθμός των ατόμων, ο σχεδιασμός της μελέτης, η μέθοδος με την οποία προσεγγίζεται η διαιτητική πρόσληψη, που μπορεί να είναι τα ημερολόγια καταγραφής ή βιολογικοί δείκτες όπως το ποσό των διαιτητικών λιπαρών οξέων στα φωσφολιποειδή των χοληστερολικών εστέρων του ορού ή των κυτταρικών μεμβρανών, καθώς και η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ινσουλινικής ευαισθησίας.

Γ.3.2 Επιδημιολογικές μελέτες

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ διαιτητικού λίπους και ινσουλινοευαισθησίας. Σύμφωνα με την ανασκόπηση των Hu et al η πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών δείχνουν ότι η υψηλή πρόσληψη κορεσμένου λίπους σχετίζεται με επιδείνωση της ινσουλινικής ευαισθησίας, ενώ το αντίθετο συμβαίνει με την πρόσληψη ακόρεστου λίπους (108).

Οι Mayer et al το 1993 στη μελέτη 544 υγιών γυναικών διδύμων (Kaise Permanente Women Twins Study) προσέγγισαν τη σχέση μεταξύ της συνήθους πρόσληψης

διαιτητικού λίπους και των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας και μεταγευματικά. Βρήκαν ότι η συνήθης πρόσληψη ολικού λίπους σχετιζόταν θετικά με την ινσουλίνη νηστείας ειδικά στις γυναίκες με καθιστικό τρόπο ζωής αλλά μετά την προσαρμογή για το σωματικό βάρος η συσχέτιση αυτή μειωνόταν κατά 30% υποδυκνείοντας τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με την ινσουλινική ευαισθησία (109). Σύμφωνα με αυτό το αποτέλεσμα είναι και η μελέτη IRAS η οποία υπολόγισε πλέον την ινσουλινική ευαισθησία με άμεση μέθοδο (FSIGT-mimimal model method) σε ένα τριεθνικό πληθυσμό 1173 ατόμων (110).

Στη μελέτη των υγιών διδύμων ιδιαίτερα θετική συσχέτιση με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας βρέθηκε για το κορεσμένο λίπος, για το ελαιικό οξύ (C18:1n-9) και για το πολυακόρεστο λινολεϊκό (C18:2n-6) ιδιαίτερα μεταξύ γυναικών με χαμηλή φυσική δραστηριότητα. Αντίθετα στη μελέτη IRAS δε βρέθηκε διαφορά στην επίδραση κάποιας υποκατηγορίας του διαιτητικού λίπους. Οι μελέτες αυτές είναι από τις λίγες επιδημιολογικές μελέτες που συσχέτισαν τη συνήθη πρόσληψη του διαιτητικού λίπους με την ινσουλινική ευαισθησία. Βέβαια η χρήση των ερωτηματολογίων συχνότητας τροφίμων πιθανόν να οδήγησε σε καταγραφή μικρότερης ενεργειακής πρόσληψης και να επηρέασε τη σχέση του λίπους με τα επίπεδα ινσουλίνης. Αξιοσημείωτο είναι ότι στη μελέτη IRAS τα ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων ήταν εμπλουτισμένα με εθνικά φαγητά σε μια προσπάθεια να αυξηθεί η ακρίβεια της καταγραφής τους.

Οι Feskens et al (111) έδειξαν ότι σε φυσιολογικά άτομα η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών σχετιζόταν θετικά με τις τιμές γλυκόζης νηστείας. Η ίδια ομάδα αργότερα (95) ανέφερε, ότι η συγκέντρωση ινσουλίνης στη διάρκεια του OGTT σχετιζόταν αρνητικά με τη διαιτητική πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών και θετικά με την πρόσληψη κορεσμένου λίπους.

Η Zutphen Elderly Study έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ του εμβαδού της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη της ινσουλίνης (AUC) και της συνήθους πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων, η οποία συνέχιζε να υπάρχει και μετά την προσαρμογή για άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το BMI, η φυσική δραστηριότητα. Στην ίδια μελέτη υπήρχε σημαντική αρνητική σχέση μεταξύ της πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) και των επιπέδων ινσουλίνης (95). Τα αποτελέσματα αυτά ήταν σύμφωνα με αυτά των Lovejoy and Girolamo (53) που

νωρίτερα βρήκαν, ότι η συνήθης πρόσληψη λίπους σε 45 αδύνατους και παχύσαρκους άνδρες σχετιζόταν με μειωμένη ινσουλινική ευαισθησία.

Τα αποτελέσματα της μελέτης των επτά χωρών έδειξαν, ότι η πρόσληψη ολικού λίπους, κορεσμένου και μονοακόρεστου 20 χρόνια πριν τη διάγνωση ήταν πιο ψηλή σε άνδρες που εμφάνισαν αργότερα σακχ.διαβήτη τύπου 2 συγκριτικά με άνδρες με φυσιολογική ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT). Η πρόσληψη ολικού λίπους στο παρελθόν ήταν θετικά σχετιζόμενη με τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά τη φόρτιση. Φάνηκε λοιπόν, ότι η αυξημένη πρόσληψη λίπους και μάλιστα κορεσμένου συνδέεται με την εμφάνιση διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη και σακχ.διαβήτη τύπου 2 ανεξάρτητα από την ηλικία, το BMI και την ενεργειακή πρόσληψη (112).

Αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχ.διαβήτη τύπου 2 με την κατανάλωση λίπους βρήκαν και οι Marshall et al (113). Παρακολούθησαν άτομα με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη για 22,6 μήνες και βρήκαν ότι η μέση ενεργειακή πρόσληψη λίπους ήταν σημαντικά ψηλότερη στα άτομα που εκδήλωσαν τελικά σακχ.διαβήτη. Μετά την προσαρμογή για ηλικία, ενεργειακή πρόσληψη, εθνικότητα, φύλο και σωματικό βάρος βρήκαν ότι μία αύξηση της πρόσληψης λίπους της τάξης των 40 γρ /ημερησίως σχετιζόταν με 3,4 φορές αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση σακχ.διαβήτη (114).

Στην ίδια μελέτη η υψηλή κατανάλωση ολικού και κορεσμένου λίπους σχετίστηκε με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας μετά την προσαρμογή για ηλικία, φύλο, εθνικότητα, BMI, περιφέρεια μέσης, ολική ενεργειακή κατανάλωση και φυσική δραστηριότητα. Δε βρέθηκε όμως συσχέτιση με την κατανάλωση μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών (113).

Στην Normative Aging Study, οι Parker et al (52) προσέγγισαν τη σχέση μεταξύ διαίτας, ινσουλίνης νηστείας καθώς και μεταγευματικής ινσουλίνης σε 652 υγιή άτομα ηλικίας 43-85 ετών. Φάνηκε ότι και η ινσουλίνη νηστείας αλλά και η μεταγευματική ινσουλίνη ορού παρουσίαζαν θετική συσχέτιση με την κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων ανεξάρτητα από την ολική προσλαμβανόμενη ενέργεια. Τα κορεσμένα λιπαρά παρέμεναν ισχυρός προγνωστικός δείκτης της ινσουλίνης νηστείας και της μεταγευματικής ινσουλίνης ακόμα και μετά την προσαρμογή για την κατανομή του σωματικού λίπους.

Στην Nurses Health Study η πρόσληψη φυτικού λίπους και λινολειακού οξέος σχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο για εμφάνιση σακχ.διαβήτη τύπου 2 στον πληθυσμό. Επίσης υπήρχε ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της αναλογίας πολυακόρεστων/κορεσμένων λιπαρών οξέων (P/S) στη διαίτα και του κινδύνου αυτού (115). Υψηλή πρόσληψη ακόρεστων λιπαρών οξέων από φυτικές πηγές και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν σχετισθεί με χαμηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη σακχ.διαβήτη 2 (115, 116) και με χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας και από 2 ώρες μετά τη φόρτιση (52, 117).

Έτος	Μελέτη	Φύλο	Ηλικία (στην έναρξη)	Παρακο- λουθηση	Διαιτητική προσέγγιση	Αποτέλεσμα	Προσαρμογή	Συσχέτιση με διαιτητικό λίπος
Προοπτικές μελέτες								
1992	Nurse's Health Study (182)	Γ	34-59	6 έτη	Ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων	Σακχ.διαβήτη 2	Ολική ενέργεια,άλλοι παράγοντες κινδύνου	Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ μη παχυσάρκων
1994	San Luis Valley Diabetes study,US A (114)	A/Γ	30-74	1-3 έτη	24-ωρη ανάκληση	Σακχ.διαβήτη 2(OGTT)	Ηλικία,εθνικότητα,φύλο,παχυσαρκία,γλυκόζη,ινσουλίνη	θετική
1995	Seven Countries,Netherlands/Finland (112)	A	50-70	20 έτη	Διασταυρούμενο διαιτητικό ιστορικό	2-ωρη γλυκόζη	Ηλικία,BMI,ολική ενέργεια	Θετική συσχέτιση με ολικό και κορεσμένο λίπος/αντίστροφη συσχέτιση με την κατανάλωση ψαριού
1997	Nurse's Health Study (183)	Γ	40-65	6 έτη	Ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων	Σακχ.διαβήτη 2	Ολική ενέργεια,άλλοι παράγοντες κινδύνου	Δε βρέθηκε συσχέτιση με ολικό λίπος
1997	Health Professionals Follow up study,US A (184)	A	40-75	6 έτη	Ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων	Σακχ.διαβήτη 2	Ολική ενέργεια,άλλοι παράγοντες κινδύνου	Δε βρέθηκε συσχέτιση με ολικό λίπος
2001	Nurse's Health Study (185)	Γ	34-59	14 έτη	Ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων	Σακχ.διαβήτη 2	Ολική ενέργεια,άλλοι παράγοντες κινδύνου	Αντίστροφη συσχέτιση με φυτικό και πολυακόρεστο λίπος /θετική συσχέτιση με trans λίπη/χωρίς συσχέτιση με ολικό λίπος

Διασταυρούμενες μελέτες							
1990	Zutphen Study Netherlands (111)	A	50-70	Διασταυρούμενα διαιτητικά ιστορικά	Γλυκόζη νηστείας	Ηλικία,ολική ενέργεια,δερματική πτυχή	Συσχέτιση κορεσμένου λίπους με υψηλές τιμές γλυκόζης
1991	San Luis Valley Diabetes Study (113)	A/Γ	30-74	24ωρη ανάκληση	Σακχ.διαβήτη 2/διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη	Ηλικία,φύλο,εθνικότητα,BMI,ολική ενέργεια	Θετική συσχέτιση με το ολικό λίπος
1995	Hoorn study, Netherlands (186)	A/Γ	50-74	Ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων	2ωρη γλυκόζη	Ολική ενέργεια,άλλοι παράγοντες κινδύνου	Το πολυακόρεστο λίπος σχετιζόταν με υψηλές τιμές γλυκόζης στους άνδρες

Γ.3.3 Επίδραση της ποσότητας του διαιτητικού λίπους στην ινσουλινική ευαισθησία στους ανθρώπους

Μελέτη	Ποσοστό λίπους	Άτομα	Διάρκεια (ημέρες)	Μέθοδος	Αποτέλεσμα
Chen 1988 (118)	70% έναντι 15%	8 υγιείς νέοι & 10 ηλικιωμένοι	4	FSIVGT	Μείωση της ινσουλινικής ευαισθησίας με την πλούσια σε λίπος διαίτα
Fukagawa 1990 (119)	Δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες	12 υγιείς & ηλικιωμένοι	21-28	Ευγλυκαιμικό-υπερινουσουλιναιμικό clamp	Βελτίωση της ινσουλινικής ευαισθησίας με τη μείωση του λίπους
Swinburn 991 (49)	50% έναντι 15%	12 Pima Indians & 12 Καυκάσιοι	14	FSIVGT	Χωρίς αλλαγή στην ινσουλινική ευαισθησία
Borkman 1991 (120)	45% έναντι 30%	8 υγιείς	21	Ευγλυκαιμικό-υπερινουσουλιναιμικό clamp	Χωρίς αλλαγή στην ινσουλινική ευαισθησία
Parillo 1992 (122)	40% έναντι 20%	Διαβητικοί τύπου 2	14	Ευγλυκαιμικό-υπερινουσουλιναιμικό clamp	Βελτίωση της ινσουλινικής ευαισθησίας με τη πλούσια σε λίπος διαίτα
Garg 1992 (123)	65% έναντι 40%	8 διαβητικοί τύπου 2	21	Ευγλυκαιμικό-υπερινουσουλιναιμικό clamp	Χωρίς αλλαγή στην ινσουλινική ευαισθησία
Lovejoy 1998 (124)	50% έναντι 20%	υγιείς	21	Ευγλυκαιμικό-υπερινουσουλιναιμικό clamp	Μείωση της ινσουλινικής ευαισθησίας με τη πλούσια σε λίπος διαίτα

Στους ανθρώπους τα αποτελέσματα των μελετών διαιτητικής παρέμβασης είναι μάλλον συγκεχυμένα, όσον αφορά στην επίδραση μιας δίαιτας πλούσιας σε λίπος στην ινσουλινική ευαισθησία. Κάποιες παλιότερες μελέτες έχουν δείξει επιδείνωση της ινσουλινικής ευαισθησίας όμως τα μεθοδολογικά προβλήματα που είχαν όπως η μέθοδος υπολογισμού της ινσουλινικής ευαισθησίας, η έλλειψη τυχαιοποίησης δυσχεραίνουν την εκτίμηση του αποτελέσματος (118,119). Άλλες πιο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες που χρησιμοποίησαν clamp δεν βρήκαν διαφορά στην ινσουλινική ευαισθησία (120,123,49).

Παρ'όλα αυτά οι Lovejoy et al παρατήρησαν επιδείνωση της ινσουλινικής ευαισθησίας σε ασθενείς που έλαβαν δίαιτα πλούσια σε λίπος (50%) συγκριτικά με δίαιτα σύστασης 20% σε λίπος. Πιθανολογήθηκε όμως ότι στο αποτέλεσμα αυτό έπαιξε ρόλο η μείωση του κορεσμένου λίπους.

Η μελέτη των Parillo et al έρχεται σε αντίθεση με τις άλλες μελέτες. Δίαιτα σύστασης 40% σε λίπος (πλούσια όμως σε μονοακόρεστα) προκάλεσε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και της ινσουλινικής ευαισθησίας σε διαβητικούς τύπου 2 συγκριτικά με δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες και 20% περιεκτικότητα σε λίπος. Φαίνεται λοιπόν, ότι όχι μόνο η ποσότητα αλλά και η ποιότητα του διαιτητικού λίπους παίζει ιδιαίτερο ρόλο στη ρύθμιση της ινσουλινικής ευαισθησίας.

Στην προσπάθεια να μελετήσουν το ρόλο της ποιότητας του διαιτητικού λίπους άλλες μελέτες εκτίμησαν τη σχέση μεταξύ της ινσουλινευαισθησίας και των λιπαρών οξέων της δίαιτας λαμβάνοντας ως δείκτη της πρόσληψής τους το ποσό των διαφορετικών λιπαρών οξέων στα φωσφολιποειδή του ορού ή των κυτταρικών μεμβρανών. Βρέθηκε λοιπόν ότι ορισμένες τάξεις λιπαρών οξέων έχουν πιο βλαβερή επίδραση στη δράση της ινσουλίνης. Στα ζώα τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και τα ω-3 λιπαρά οξέα από τα ψάρια είναι λιγότερο επιβλαβή συγκριτικά με τα κορεσμένα λίπη (106). Στους ανθρώπους η πρόσληψη των κορεσμένων λιπαρών οξέων είναι σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ινσουλίνης νηστείας και μεταγευματικά σε μεσήλικες άνδρες (52)

Γ.3.4 Βιολογικοί δείκτες της πρόσληψης διαιτητικού λίπους

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της σύστασης της διαίτας στον ελεύθερο πληθυσμό παρουσιάζουν αρκετές αδυναμίες. Οι περισσότεροι άνθρωποι τείνουν να υποτιμούν την ενεργειακή τους πρόσληψη και αυτό το φαινόμενο είναι πιο έντονο μεταξύ των παχύσαρκων ανθρώπων (125,126). Μάλιστα κάποιες κατηγορίες θρεπτικών συστατικών μπορεί να υποτιμώνται περισσότερο π.χ το ποσό του διαιτητικού λίπους (126). Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η σύσταση σε λιπαρά οξέα των εστέρων χοληστερόλης και των φωσφολιποειδών του ορού αντικατοπτρίζει την πρόσφατη διαιτητική πρόσληψη λιπαρών οξέων τις τελευταίες 4-6 εβδομάδες (127-129). Η σχέση μεταξύ του ποσού των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων της διαίτας και της αναλογίας αυτών στους εστέρες του πλάσματος είναι συχνά ισχυρή. Η σχέση αυτή είναι ασθενέστερη για τα κορεσμένα λιπαρά, ενώ μπορεί να απουσιάζει για τα μονοακόρεστα. Η σύσταση σε λιπαρά οξέα των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού δίνει στοιχεία για την διαιτητική πρόσληψη λιπαρών οξέων για αρκετούς μήνες πριν (131,132). Η διαπίστωση αυτή ισχύει για τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αλλά μέχρι κάποιο βαθμό και για τα κορεσμένα λιπαρά οξέα.

Γ.3.5 Ο ρόλος της δυναμικής/σύστασης των κυτταρικών μεμβρανών στην ινσουλινική ευαισθησία

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των κυτταρικών μεμβρανών παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία των πρωτεϊνών της μεμβράνης. Η ρευστότητα, η διαπερατότητα και η λειτουργία των μεμβρανών σχετίζεται με τη σύστασή σε λιπαρά οξέα των φωσφολιποειδών της μεμβράνης (137,138). Η σύστασή τους σε λιποειδή μπορεί να επηρεάσει τις φυσιολογικές λειτουργίες των μεμβρανικών πρωτεϊνών με το να διευκολύνει ή να περιορίζει τις δομικές τους αλλαγές, την επαφή τους με τα υποστρώματα και τα μόρια-σήματα. Η δυναμική των μεμβρανών αντικατοπτρίζει βασικά τη σύστασή τους σε λιποειδή και εξαρτάται από το λιποειδικό προφίλ του πλάσματος, τον ενδοκυττάριο μεταβολισμό των λιποειδών, γενετικούς (139) και περιβαλλοντικούς παράγοντες π.χ άσκηση (140). Αύξηση του περιεχομένου των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στις κυτταρικές μεμβράνες κυττάρων σε καλλιέργειες οδηγεί σε αύξηση της ρευστότητας της μεμβράνης, του αριθμού των υποδοχέων ινσουλίνης και της δράσης της ινσουλίνης (141,142).

Υπάρχουν κενά στις γνώσεις μας μεταξύ της σχέσης παθολογικών καταστάσεων και ρευστότητας των μεμβρανών. Δε γνωρίζουμε αν η αλλαγή της ρευστότητας των μεμβρανών, που παρατηρείται στους ασθενείς είναι συνέπεια της πάθησης ή μόνο επιφαινόμενο. Για παράδειγμα στο διαβήτη οι περισσότερες έρευνες που έγιναν σε ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια δείχνουν μειωμένη ρευστότητα της μεμβράνης. Άραγε αυτό οφείλεται στην έκταση της γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών, στην αλλαγή της ρεολογίας του αίματος, στην αύξηση των τριγλυκεριδίων του αίματος και την αλλαγή του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων ή η μειωμένη ρευστότητα είναι στοιχείο -κλειδί της ινσουλινικής αντίστασης στα κύτταρα -στόχους? Εάν η μειωμένη απάντηση στην ινσουλίνη οφείλεται σε ελλάτωμα των υποδοχέων ή στη μειωμένη ρευστότητα της μεμβράνης, τότε η δυναμική των μεμβρανών θα μπορούσε να αποτελεί θεραπευτικό μέσο.

Έχει προταθεί ότι η ινσουλινοαντοχή σχετίζεται με αλλαγές στις ιδιότητες των κυτταρικών μεμβρανών (135,136). Η ινσουλίνη έχει φανεί να διεγείρει τη διαδικασία δημιουργίας ακόρεστων δεσμών (desaturation) των λιπαρών οξέων (133) και παρά την ινσουλινοαντοχή η δράση της ινσουλίνης στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων στους διαβητικούς φαίνεται ότι διατηρείται (134).

Η πρόσφατη παρατήρηση ότι ο κίνδυνος για την ανάπτυξη σακχ.διαβήτη τύπου 2 σε μία περίοδο δέκα ετών (144) σχετίζεται με την αρχική σύσταση σε λιπαρά οξέα των εστέρων χοληστερόλης υποδηλώνει, ότι οι αλλαγές στην σύσταση των λιπαρών οξέων δεν είναι συνέπεια του διαβήτη αλλά προυπάρχουν της δημιουργίας του.

Σύμφωνα με τον Vessby (145) υψηλή αναλογία κορεσμένων λιπαρών οξέων στις κυτταρικές μεμβράνες μπορεί να επηρεάσει τη δράση της ινσουλίνης με τους παρακάτω τρόπους:

- A) αλλαγή της συγγένειας και της σύνδεσης με τον υποδοχέα της ινσουλίνης
- B) αλλαγή στη ικανότητα εισόδου των μεταφορέων γλυκόζης
- Γ) αλλαγές στα φωσφολιπίδια-αλληλεπίδραση με την πρωτεϊνική κινάση C.
- Δ) αλλαγή στη διαπερατότητα των ιόντων

Γ.3.6 Σύσταση των λιπαρών οξέων των σκελετικών μυών και ινσουλινική ευαισθησία

Οι Borkman et al προσέγγισαν τη σχέση μεταξύ της ινσουλινικής ευαισθησίας και της σύστασης σε λιπαρά οξέα των φωσφολιποειδών των σκελετικών μυών (που είναι ο πιο ινσουλινοευαίσθητος ιστός) (146). Βρήκαν ότι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στον ορό είχαν αρνητική συσχέτιση με την αναλογία στο κλάσμα των φωσφολιποειδών του μυός καθενός από τα μακράς αλύσου πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και ειδικά με το αραχιδονικό(C20:4n-6), με το ολικό ποσό των (C20-22) πολυακόρεστων λιπαρών οξέων καθώς και με την αναλογία C20:4n-6/C20:3n-6, η οποία αποτελεί δείκτη της δραστηριότητας του ενζύμου που κάνει τους ακόρεστους δεσμούς ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου παχυσαρκίας και θεραπευτικής παρέμβασης. Στα φυσιολογικά άτομα η ινσουλινική ευαισθησία σχετιζόταν θετικά με την αναλογία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου (C20-C22), με την αναλογία αραχιδονικού οξέος και την αναλογία C20:4 n-6/C20:3 n-6 των φωσφολιποειδών των σκελετικών μυών. Συμπέραναν ότι η μειωμένη ινσουλινική ευαισθησία (μελέτη με ευγλυκαιμική-υπερινσουλιναιμική καθήλωση) σχετίζεται με μειωμένες συγκεντρώσεις πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα φωσφολιποειδή των σκελετικών μυών, επομένως γεννάται η πιθανότητα ότι αλλαγές των λιπαρών οξέων των μυών μπορούν να επιδράσουν στην ινσουλινική ευαισθησία

Οι Vessby et al βρήκαν ότι η αναλογία παλμιτικού οξέος στα φωσφολιποειδή των σκελετικών μυών παρουσίαζε ισχυρή και ανεξάρτητη αντίστροφη συσχέτιση με την ινσουλινική ευαισθησία (144).

Οι Storlien et al (147) πρότειναν ότι η αναλογία n-6/n-3 μπορεί να είναι σημαντικός ρυθμιστής της ινσουλινικής ευαισθησίας στα ζώα. Στη μελέτη στους Pima Indians οι Pan et al βρήκαν ότι υψηλές αναλογίες μακράς αλύσου πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια των σκελετικών μυών σχετίζονται με αυξημένη ινσουλινική ευαισθησία.(148).

Γ.3.7 Σύσταση των λιπαρών οξέων του ορού των φωσφολιποειδών των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ινσουλινική ευαισθησία

Οι Salomaa et al μελέτησαν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης λιπαρών οξέων και ανοχής στη γλυκόζη σε υγιή άτομα, άτομα με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (IGT) και άτομα με διαβήτη (149). Η αναλογία των κορεσμένων λιπαρών οξέων στους εστέρες χοληστερόλης αυξανόταν γραμμικά από την ομάδα με τη φυσιολογική ανοχή, στην ομάδα IGT και τους διαβητικούς. Το αντίθετο συνέβαινε με το λινολειακό οξύ (C18:2).

Οι Vessby et al βρήκαν ότι η περιφερική ινσουλινική ευαισθησία όπως μετρήθηκε με την ευγλυκαιμική-υπερινουλιναϊμική καθήλωση σε άντρες ηλικίας 70 ετών παρουσίαζε σημαντική και αρνητική συσχέτιση με την αναλογία παλμιτικού (C16:0), παλμιτολειακού (C16:1n-7), και θετική με την αναλογία λινολειακού οξέος (C18:2n-6) στους εστέρες χοληστερόλης του ορού (144). Οι αναλογίες του γ-λινολενικού (C18:3n-6) και δι-ομο-γ-λινολενικού (C20:3n-6) οξέος που είναι μεταβολίτες του λινολειακού οξέος ήταν χαμηλές στα ινσουλινοευαίσθητα άτομα. Η εικόνα των λιπαρών οξέων στα λιποειδή του ορού στα ινσουλινοάντοχα άτομα δήλωνε μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου Δ5 ακορεσμάσης, όπως αυτή εκτιμόταν από την αναλογία αραχιδονικού οξέος (C20:4n-6)/δι-ομο-γ-λινολενικού οξέος (C20:3n-6) και αυξημένη δραστηριότητα των ενζύμων Δ6 ακορεσμάσης (C18:3n-6/18:2n-6) και Δ9 ακορεσμάσης (C16:1n-7/16:0) συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές.

Οι Vessby et al παρακολούθησαν για 10 χρόνια τον κίνδυνο για την ανάπτυξη σακχ.διαβήτη τύπου 2 μεταξύ Σουηδών ανδρών ηλικίας 50 ετών σε σχέση με τα λιπαρά οξέα των εστέρων χοληστερόλης του ορού. Αυτοί που ανέπτυξαν σακχ.διαβήτη είχαν υψηλότερες αναλογίες κορεσμένων λιπαρών οξέων, ειδικά παλμιτολειακού (C16:1), γ-λινολειακού και δι-ομο γ-λινολενικού (C20:3n-6) και χαμηλότερη αναλογία λινολειακού στους εστέρες χοληστερόλης συγκριτικά με αυτούς που δεν ανέπτυξαν σακχ.διαβήτη τύπου 2. Υπέθεσαν, ότι ο λόγος για την υψηλότερη αναλογία γ-λινολενικού και διομο-γ-λινολενικού οξέος μπορεί να ήταν η μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου Δ-5 και η αύξηση της δραστηριότητας των ενζύμων Δ-6 και Δ-9 ακορεσμάσης. Οι υγιείς άνδρες που αργότερα εμφάνισαν σακχ.διαβήτη τύπου 2 παρουσίαζαν παρόμοιο μοντέλο λιπαρών οξέων με αυτό που είχαν οι άνδρες με διαταραχή ανοχής γλυκόζης ή εγκατεστημένο ήδη διαβήτη. Η παρατήρηση αυτή

ερχόταν σε αντίθεση με την ιδέα ότι η σύσταση σε λιπαρά οξέα του ορού ήταν αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου (144).

Παρόμοιο μοντέλο λιπαρών οξέων βρήκαν σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο οι Ohrvall *et al* (150) οι οποίοι χαρακτηρίζονται από κάποιο βαθμό ινσουλινοαντοχής. Βρήκαν ότι υγιείς άντρες 50 ετών οι οποίοι αργότερα έπαθαν έμφραγμα του μυοκαρδίου διέφεραν από αυτούς που παρέμειναν υγιείς στο ότι είχαν αυξημένη αναλογία κορεσμένων λιπαρών οξέων, παλμιτολειακού οξέος και δι-ομο-γ-λινολενικού, ενώ τα επίπεδα λινολεϊκού οξέος ήταν χαμηλά. Η δραστηριότητα της Δ5 ακορεσμάσης ήταν μειωμένη και παρέμενε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για το έμφραγμα του μυοκαρδίου, όταν στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν και άλλοι συνήθεις παράγοντες κινδύνου.

Σε μία μελέτη 4000 υγιών ατόμων μέσης ηλικίας οι Folsom *et al* βρήκαν ότι τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας σχετίζονταν θετικά με την αναλογία κορεσμένων λιπαρών οξέων στα φωσφολιπιδίδια του πλάσματος (151). Η σχέση αυτή παρέμενε ισχυρή και μετά την προσαρμογή για το BMI. Λιγότερο ισχυρή και αντίστροφη ήταν η σχέση μονοακόρεστων -ινσουλίνης νηστείας.

Οι Lovejoy *et al* βρήκαν σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ του λογάριθμου της ινσουλίνης νηστείας, της ινσουλινικής ευαισθησίας υπολογισμένης με HOMA και της περιεκτικότητας των εστέρων χοληστερόλης σε μυριστικό (C14:0), παλμιτολειακό (C16:1), δι-ομο-γ-λινολενικό (20:3n-6) και εικοσαπεντανοϊκό (C20:5n-3). Αντίστοιχες θετικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ αυτών των μεταβολικών παραμέτρων και των C14:0 και C20:3n-6 στα φωσφολιπίδια του ορού και αντίστροφη συσχέτιση με το C18:1n-11 cis (152).

Η τυπική εικόνα των λιπαρών οξέων του πλάσματος ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την αυξημένη αναλογία κορεσμένων λιπαρών οξέων ειδικά παλμιτικού οξέος και τη μειωμένη αναλογία λινολεϊκού οξέος. Συχνά συνυπάρχουν αλλαγές και σε άλλα λιπαρά οξέα που υποδηλώνουν αύξηση της δραστηριότητας της Δ9 και Δ6 ακορεσμάσης και μείωση της δράσης της Δ5 ακορεσμάσης. Οι αυξήσεις του παλμιτολειακού, του γ-λινολενικού ή του δι-ομο-γ-λινολενικού οξέος που βρέθηκαν να συσχετίζονται με την ινσουλινική αντίσταση και τις σχετικές διαταραχές δεν σημαίνουν άμεσα αυξημένη αναλογία αυτών των λιπαρών οξέων στη δίαιτα. Συνήθως η δίαιτα

περιέχει μικρές ποσότητες αυτών των λιπαρών οξέων. Το πιθανότερο να συμβαίνει είναι μία αύξηση της δράσης του ενδογενούς αποκορεσμού του παλμιτικού οξέος μέσω της Δ9 ακορεσμάσης οδηγώντας σε αύξηση του C16:1 και επίσης μετατροπή του λινολειακού οξέος (C18:2n-6) μέσω της Δ6 ακορεσμάσης προς C18:3 n-6 και C20:3 n-6 αντίστοιχα πιθανόν ως συνέπεια της υψηλής πρόσληψης παλμιτικού και της χαμηλής αναλογίας λινολειακού οξέος στη δίαιτα. Σύμφωνα με τον Clarke τα ένζυμα αυτά επηρεάζονται σε κάποιο βαθμό από τα διαιτητικά λιπαρά οξέα (153).

Οι Pelikanova et al διερεύνησαν τη σύσταση των λιπαρών οξέων των φωσφολιποειδών του ορού σε υγιή άτομα και διαβητικούς τύπου 2 με διαφορετική διάρκεια νόσου και διαφορετικό γλυκαιμικό έλεγχο (154). Βρήκαν σημαντική μείωση της αναλογίας του λινολειακού οξέος (C18:2n-6) στους πρόσφατα διαγνωσθέντες διαβητικούς και τους διαβητικούς που ρυθμίζονται με δίαιτα συγκριτικά με τους υγιείς. Επίσης τα επίπεδα του n-6 DPUFA και συγκεκριμένα του αραχιδονικού οξέος (C20:4 n-6) ήταν πιο ψηλά στους διαβητικούς σε σχέση με τους υγιείς -γεγονός που εξηγείται από την αυξημένη δραστηριότητα της αποκορεσμάσης.

Οι Laaksonen et al μελέτησαν τη σχέση της σύστασης των λιπαρών οξέων του ορού και την ανάπτυξη σακχ. διαβήτη τύπου 2 σε μία προοπτική μελέτη 835 νορμογλυκαιμικών μεσήλικων ανδρών στη Φινλανδία για μία περίοδο 4 ετών (155). Βρήκε ότι οι άνδρες που ανέπτυξαν διαβήτη ή διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG) είχαν μειωμένα επίπεδα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και αυξημένα κορεσμένα λιπαρά οξέα. Οι άνδρες με υψηλή αναλογία λινολειακού οξέος στο πλάσμα –κάτι που έδειχνε την υψηλή διαιτητική κατανάλωση αυτού είχαν μικρότερο κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη και μικρότερες αυξήσεις στην ινσουλίνη ορού και τη γλυκόζη αίματος κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Η διαπίστωση αυτή έρχεται να συμφωνήσει με τα επιδημιολογικά δεδομένα ότι άτομα με χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ακόρεστου λίπους ή φυτικού λίπους έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (115,116).

Γ.3.8 Επίδραση της σύστασης του διαιτητικού λίπους στην ινσουλινική ευαισθησία-μελέτες διαιτητικής παρέμβασης

Η σχέση μεταξύ των λιπαρών οξέων του πλάσματος της ινσουλινικής αντίστασης και των σχετικών με αυτήν διαταραχών υποδυκνείουν ισχυρά αλλά δεν αποδυκνείουν αν υπάρχει σχέση αιτίου-αιτιατού μεταξύ της ποιότητας του διαιτητικού λίπους και της δράσης της ινσουλίνης.

Ένας αριθμός μελετών διαιτητικής παρέμβασης έχουν γίνει με σκοπό να διερευνήσουν τη σχέση αυτή. Ο σχεδιασμός και η διάρκεια, τα χαρακτηριστικά των εθελοντών, η μεθοδολογία και οι διαιτητικές παρεμβάσεις είναι στοιχεία βασικά για την αξιοπιστία του αποτελέσματος της μελέτης. Πολλές μελέτες είχαν μικρή στατιστική δύναμη εξαιτίας του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων και της μικρής διάρκειας, ενώ ελάχιστες έχουν χρησιμοποιήσει άμεσες μεθόδους μέτρησης της ινσουλινικής ευαισθησίας. Η επίδραση των διαιτητικών αλλαγών στη δράση της ινσουλίνης έχει σχέση με τις αλλαγές στη σύσταση σε λιπαρά οξέα των ιστών του σώματος και η κινητική αυτών των διαδικασιών δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη. Πιθανολογείται ότι χρειάζονται μήνες ή και χρόνια για να φανεί το πλήρες αποτέλεσμα των αλλαγών στη διαίτα.

Το 1980 ο Vessby δημοσίευσε τα αποτελέσματα της αντικατάστασης κορεσμένου λίπους από πολυακόρεστα σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς. Το ενεργειακό περιεχόμενο σε λίπος ήταν 44%. Η διαίτα με την υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένο λίπος (πολυακόρεστα/κορεσμένα:2) επιδείνωσε την ανοχή στη γλυκόζη των ασθενών.

Οι Swinburn et al (49) δοκίμασαν δίαιτες με διαφορετικό περιεχόμενο σε ολικό λίπος και αναλογία πολυακόρεστων/κορεσμένων λιπαρών σε Καυκάσιους και Pima Indians. Ο μεταβολισμός των υδατανθράκων επιδεινώθηκε μετά την κατανάλωση της πλούσιας σε λίπος διαίτας και στους δύο πληθυσμούς περισσότερο όμως στους Pima Indians.

Βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη βρήκαν μετά από διαίτα πλούσια σε μονοακόρεστα συγκριτικά με διαίτα πλούσια σε κορεσμένο λίπος και οι Uusitupa et al όταν έδωσαν δίαιτες περιεκτικότητας 40% σε λίπος και διαφορετικής σύστασης σε κορεσμένα λίπη σε υγιείς γυναίκες (157). Βελτίωση της ινσουλινικής ευαισθησίας (δοκιμασία καταστολής της ινσουλίνης) και μείωση των επιπέδων ελεύθερων λιπαρών οξέων

νηστείας σε υγιείς ανθρώπους παρατήρησαν και οι Perez-Jimenez σε μία καλά τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη με αντικατάσταση συνήθους διαίτας πλούσιας σε κορεσμένο λίπος από ισοενεργειακή διαίτα πλούσια σε μονοακόρεστο λίπος ή σε υδατάνθρακες (158).

Στους διαβητικούς τύπου 2 βελτιώθηκαν η περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη (ευγλυκαιμική-υπερινσουλιναιμική καθήλωση) και ο γλυκαιμικός έλεγχος με διαίτα πλούσια σε μονοακόρεστα (ολικό λίπος 40%) συγκριτικά με διαίτα πλούσια σε υδατάνθρακες (ολικό λίπος 20%) (122).

Αντίθετα οι Byrnes et al δε βρήκαν διαφορά στην ινσουλिनευαισθησία σε μία τυφλή διπλή διασταυρούμενη μελέτη με διαίτα πλούσια σε μονοακόρεστα συγκριτικά με διαίτα πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά σε υπέρβαρους διαβητικούς τύπου 2 (159). Το γεγονός ότι και οι δύο δίαιτες είχαν υψηλό ποσοστό λίπους (40%) ίσως να μείωσε την ευεργετική επίδραση της πλούσιας σε μονοακόρεστο λίπος διαίτας.

Η μελέτη KANWU μία καλά τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη με παρέμβαση διάρκειας 3 μηνών σε 162 υγιείς άντρες και γυναίκες έδειξε, ότι η ινσουλινική ευαισθησία βελτιώθηκε μετά από ισοενεργειακή διαίτα πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά. Η ευεργετική επίδραση στη ινσουλινική ευαισθησία της αντικατάστασης των κορεσμένων λιπαρών από τα μονοακόρεστα παρατηρήθηκε μόνο όταν η ολική πρόσληψη λίπους μειώθηκε κάτω από το 37% επισημαίνοντας έτσι την επίδραση της συνολικής ποσότητας του λίπους στο μεταβολισμό της γλυκόζης (160).

Το ρόλο της αναλογίας του ολικού λίπους έθεσαν και οι Lovejoy et al οι οποίοι δεν βρήκαν διαφορά στην ινσουλινική ευαισθησία (μελέτη με ευγλυκαιμική-υπερινσουλιναιμική καθήλωση) μεταξύ τριών διαιτών-πλούσια σε κορεσμένο λίπος, πλούσια σε μονοακόρεστο και πλούσια σε trans λιπαρά (161). Και οι τρεις δίαιτες είχαν περιεκτικότητα 28% σε ολικό λίπος. Συμπεράναν ότι σε τόσο χαμηλή πρόσληψη λίπους η αλλαγή της σύστασης των λιπαρών οξέων δεν επιδρά ιδιαίτερα στην ινσουλινική ευαισθησία.

Οι Summers et al επιχείρησαν την αντικατάσταση διαίτας πλούσιας σε κορεσμένο λίπος (SFA) από πολυακόρεστο (PUFA) σε διαβητικούς τύπου 2, παχύσαρκους και μη

παχύσαρκους υγιείς σε μία τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη και είδαν ότι η βραχυπρόθεσμη παρέμβαση (5 εβδομάδες) με δίαιτα πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά οδήγησε σε βελτίωση της ινσουλινικής τους ευαισθησίας όπως αυτή μετρήθηκε με το ευγλυκαιμικό -υπερινσουλιναιλικό clamp και σε μείωση του υποδόριου κοιλιακού λίπους (162). Αντίθετα οι Rodriguez-Villar et al όταν σύγκριναν δίαιτα πλούσια σε ελαιόλαδο και δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες σε ασθενείς με σακχ.διαβήτη δε βρήκαν διαφορά στην ινσουλινική ευαισθησία(163).

Οι Louheranta et al μελέτησαν 15 υγιείς γυναίκες σε μία τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη με δίαιτα πλούσια σε στεαρικό οξύ και δίαιτα πλούσια σε ολεικό οξύ για 4 εβδομάδες. Δε βρέθηκε αλλαγή στην ινσουλινική ευαισθησία. Η ίδια ομάδα μελέτησε την αντικατάσταση μιας δίαιτας πλούσιας σε trans λιπαρά από μια δίαιτα πλούσια σε MUFA και δε βρήκε καμία επίδραση στην ινσουλινική ευαισθησία (164,165).

Οι Thomsen et al μελέτησαν τα αποτελέσματα μιας δίαιτας πλούσιας σε μονοακόρεστα συγκριτικά με δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχ.διαβήτη τύπου 2 για 4 εβδομάδες. Δε βρήκαν διαφορά στην ινσουλινευαισθησία (166) .

Οι Pan et al στη μελέτη Da Qing μελέτησαν το αποτέλεσμα της δίαιτας με /ή χωρίς παρέμβαση άσκησης για την πρόληψη της έναρξης σακχ.διαβήτη τύπου 2 σε 577 άτομα με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη. Σε μία περίοδο 6 ετών τα άτομα αυτά συμμετείχαν τυχαιοποιημένα σε ομάδα διαιτητικής παρέμβασης μόνο, ομάδα άσκησης μόνο ή ομάδα δίαιτας +άσκησης. Η επίπτωση του σακχ.διαβήτη ήταν μικρότερη στην ομάδα της παρέμβασης με άσκηση και δίαιτα (46%). Αλλά και η ομάδα της διαιτητικής παρέμβασης παρουσίασε μικρότερη επίπτωση σακχ.διαβήτη (43,8%) σε σχέση με την ομάδα control (67%) στο διάστημα αυτών των 6 ετών (167).

Μελέτη	Άτομα	Σχεδιασμός μελέτης	Διάρκεια	Μέθοδος	Αποτέλεσμα
Parillo 1992 (122)	7 άνδρες και 3 γυναίκες διαβητικοί	MUFA δίαιτα-CHO δίαιτα/τυχαποιημένη διασταύρωση	15 ημέρες*2	Hyperinsulinemic -euglycemic clamp	Βελτίωση της ινσουλινικής ευαισθησίας με τη MUFA δίαιτα
Uusitupa 1994 (157)	10 υγιείς γυναίκες	SFA δίαιτα-MUFA δίαιτα/τυχαποιημένη -διασταύρωση	3 εβδομάδες*2	IVGTT	Βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη με τη MUFA δίαιτα
Perez-Jimenez 2001 (158)	30 υγιείς άνδρες -29 υγιείς γυναίκες	MUFA δίαιτα-CHO δίαιτα/τυχαποιημένη -διασταύρωση	28 ημέρες*2	Insulin suppression test/Glucose disposal in peripheral monocytes	Βελτίωση της ινσουλινικής ευαισθησίας με την MUFA δίαιτα
Vessby 2001 (KANWU μελέτη) (160)	162 υγιή άτομα	SFA δίαιτα-MUFA δίαιτα/τυχαποιημένη διασταύρωση	3 μήνες*2	IVGTT	Βελτίωση της ινσουλινικής ευαισθησίας
Summers 2002 (162)	6 διαβητικοί τύπου 2-6 υγιείς αδύνατοι- 6 υγιείς παχύσαρκοι	SFA δίαιτα-PUFA δίαιτα/τυχαποιημένη η διασταύρωση	5 εβδομάδες*2	Hyperinsulinemic -euglycemic clamp	Βελτίωση της ινσουλινικής ευαισθησίας με την PUFA δίαιτα

Μελέτη	Άτομα	Σχεδιασμός	Διάρκεια (εβδομάδες)	Μέθοδος	Αποτέλεσμα
Vessby 1980 (156)	20 υπεртаσικούς/A-Γ	SFA-PUFA δίαιτα	2*3	IVGTT/Clamp	Όχι αλλαγή
Schwab 1995 (194)	15 υγιείς γυναίκες	Παλμιτικό- λαυρικό/τυχαποιημένη διασταύρωση	2*4	FSIGT	Όχι αλλαγή
Fasching 1996 (195)	8 υγιείς άνδρες	SFA-MUFA-n-6 PUFA δίαιτα/τυχαποιημένη διασταύρωση	3*1	FSIGT/Clamp	Όχι αλλαγή
Louheranta 1998 (164)	15 υγιείς γυναίκες	Στεαρικό-ελαικό /τυχαποιημένη διασταύρωση	2*4	FSIGT	Όχι αλλαγή
Louheranta 1999 (165)	14 υγιείς γυναίκες	TFA-MUFA δίαιτα/τυχαποιημένη διασταύρωση	2*4	FSIGT	Όχι αλλαγή
Toft 1995 (196)	78 υπεртаσικοί	n-3 PUFA/τυχαποιημένη διπλή τυφλή παράλληλες ομάδες	16	OGTT/Clamp	Όχι αλλαγή
Brynes 2000 (159)	9 παχύσαρκοι διαβητικοί	MUFA- PUFA/τυχαποιημένη διασταύρωση	3*2	Δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης	Όχι αλλαγή
Lovejoy 2002 (161)	25 υγιείς αδύνατοι άνδρες	MUFA-SFA-trans	4*3	FSIGT	Όχι αλλαγή

Ω-3 λιπαρά οξέα

Τελευταία έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στο ρόλο των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Στις δυτικές δίαιτες κυριαρχούν τα ω-6 λιπαρά οξέα-κυρίως το λινολειακό οξύ C18:2 ω-6 και το αραχιδονικό C20:4 ω-6. Τα ωμέγα-3 και ωμέγα -6 λιπαρά οξέα ανήκουν στα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Τα μακράς αλύσου ω-3 λιπαρά οξέα (εικοσιπεντανοϊκό C20:5 ω-3 και δοκοσαπεντανοϊκό C22:5ω-3) βρίσκονται στα ψάρια. Το α-λινολενικό (C18:3ω-3) μπορεί να μετατραπεί σε εικοσαπεντανοϊκό και δοκοσαπεντανοϊκό και το λινολειακό σε δι-ομο- γ- λινολενικό και αραχιδονικό οξύ. Όλα αυτά είναι πρόδρομα μόρια των βιοενεργών εικοσανοειδών που περιλαμβάνουν τις προσταγλανδίνες, τα θρομβοξανίδια, τις προστακυκλίνες και τα λευκοτριένια μόρια που ενέχονται σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες όπως η συσσώρευση των αιμοπεταλίων, η αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ τα λευκοτριένια συμμετέχουν στη χημειοταξία. Τα εικοσανοειδή που προκύπτουν από τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι λιγότερο δραστικά σε σχέση με αυτά που προκύπτουν από τα ω-6 λιπαρά οξέα. Έχει προταθεί ότι η υπερβολική παραγωγή ω-6 εικοσανοειδών από το αραχιδονικό οξύ μπορεί να αποτελέσει ερέθισμα για την έναρξη παθολογικών διεργασιών (168). Τα διαιτητικά ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν με δύο διαφορετικούς τρόπους τη δράση των ω-6 λιπαρών οξέων α) με ανταγωνισμό των ενζύμων που εμπλέκονται στην επιμήκυνση και δημιουργία ακόρεστων δεσμών και β) μετατροπή τους σε εικοσανοειδή μέσα στους εστέρες των ιστών, ώστε να μειωθεί ο σχηματισμός των ω-6 εικοσανοειδών. Έτσι η αναλογία ω-3/ω-6 λιπαρών οξέων στη δίαιτα είναι πολύ σημαντική (169).

Η αναλογία των μακράς αλύσου ω-3 λιπαρών οξέων στα φωσφολιποειδή των μυϊκών μεμβρανών των ζώων σχετίζεται ισχυρά με την δράση της ινσουλίνης (106). Η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων φάνηκε να προστατεύει τα ζώα από την ανάπτυξη ινσουλινοαντοχής και αντισταθμίζει την αρνητική επίδραση των κορεσμένων λιπαρών οξέων (106,107).

Αρκετές μελέτες έγιναν προκειμένου να φανεί αν και στους ανθρώπους τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι εξίσου σημαντικά για τη ρύθμιση της δράσης της ινσουλίνης και επομένως για τη ρύθμιση της ινσουλινικής αντίστασης.

Η πλειοψηφία των μελετών αυτών έχει γίνει σε διαβητικούς τύπου 2 με τη χρήση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων και δεν έδειξε επίδραση στην ινσουλινική ευαισθησία. Παρόλα αυτά επρόκειτο για μελέτες διάρκειας 3-12 εβδομάδων και πιθανόν αυτό το χρονικό διάστημα να μην επαρκούσε για να φανούν αλλαγές της σύστασης των φωσφολιποειδών της κυτταρικής μεμβράνης. Δύο μελέτες έχουν γίνει με μεγαλύτερη διάρκεια. Η πρώτη από τους Rivelesse et al πραγματοποιήθηκε σε μία ομάδα υπερτριγλυκεριδαϊκών διαβητικών τύπου 2 για 6 μήνες (170). Μετά από 6 μήνες χορήγησης συμπληρώματος υπήρχε σημαντική αύξηση της σύστασης σε ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα των φωσφολιποειδών των ερυθροκυττάρων όμως αυτό δεν προκάλεσε αλλαγή στην ινσουλινική ευαισθησία της ομάδας αυτής. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαίωσε πρόσφατα και η πολυκεντρική μελέτη KANWU με διάρκεια 3 μήνες και 162 υγιή άτομα (160).

Μελέτη	Άτομα	Δόση ιχθυέλαιου (γρ)	Σχεδιασμός	Διάρκεια (εβδομάδες)	Ινσουλινική ευαισθησία
Borkman (1989) (187)	10	3	διασταυρούμενη	3	Χωρίς αλλαγή
Annuzi (1991) (188)	8	3	διασταυρούμενη	2	Χωρίς αλλαγή
Boberg (1992) (187)	14	3	διασταυρούμενη	8	Χωρίς αλλαγή
McManus (1996) (190)	11	3	διασταυρούμενη	12	Χωρίς αλλαγή
Rivelesse (1996) (170)	8	2,5	Παράλληλες ομάδες	26	Χωρίς αλλαγή
Luo (1998) (191)	12	6	διασταυρούμενη	8	Χωρίς αλλαγή
Vessby-Kanwu study (160)	162 υγιείς	3,6 γρ n-3 λιπαρά οξέα	διασταυρούμενη	3 μήνες	Χωρίς αλλαγή

Σε κάποιες προοπτικές μελέτες διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων και ψαριών με τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρ.διαβήτη τύπου 2. Εκτός από μία οι άλλες δείχνουν ευεργετική επίδραση της πρόσληψης ψαριού στο μεταβολισμό της γλυκόζης

Μελέτη	Άτομα	Παρακολούθηση (χρόνια)	Κατηγορία	RR(95% CI)
Feskens (1991) (192)	175	4	Καταναλωτές ψαριού	0,47(0,23-0,93)
Feskens (1995) (112)	338	20	Αύξηση της κατανάλωσης ψαριού	Μείωση των επιπέδων γλυκόζης μετά από 2 ώρες
Meyer (2002) (193)	35988	11	Υψηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών	1,15(1,00-1,33)
Salmeron (2001) (115)	84204	14	Υψηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών	0,80(0,67-0,95)

Σκοπός

1. Ο προσδιορισμός της ινσουλινικής ευαισθησίας και της σύστασης των λιπαρών οξέων των φωσφολιποειδών των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε δύο ομάδες αδύνατων, ευγλυκαιμικών, Ελληνίδων γυναικών, οι οποίες διαφέρουν όμως στη γενετική προδιάθεση για το σακχαρώδη διαβήτη.

2. Η συσχέτιση της ινσουλινικής ευαισθησίας με παράγοντες που φαίνεται ότι την επηρεάζουν όπως είναι η συνήθης διαιτητική πρόσληψη, της οποίας η σύσταση στην παρούσα μελέτη θα προσδιοριστεί από βιολογικούς δείκτες όπως τα λιπαρά οξέα των ερυθρών αιμοσφαιρίων αλλά και από τα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων.

Για να αποφύγουμε πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες επάνω στην ινσουλινική ευαισθησία όπως η ηλικία, η άσκηση, η εθνικότητα και άλλες μεταβολικές ασθένειες θα συμπεριλάβουμε στη μελέτη ελληνίδες, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, υγιείς, όχι ιδιαίτερα υπέρβαρες, μη αθλούμενες και ευγλυκαιμικές.

Χαρακτηριστικά εθελοντών

Στη μελέτη αυτή θα λάβουν μέρος 15 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες απόγονοι πρώτου βαθμού διαβητικών τύπου 2 και 15 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Τα κύρια κριτήρια για την συμμετοχή τους στη μελέτη είναι τα παρακάτω: 1) ηλικία 20-45 ετών, 2) ελληνικής καταγωγής, 3) BMI $<27\text{Kg/m}^2$, 4) μέτρια φυσική δραστηριότητα (λιγότερο από 2-3 φορές την εβδομάδα άσκηση διάρκειας 30 λεπτών, 5) χωρίς ιστορικό υπέρτασης, ενδοκρινικής ή μεταβολικής νόσου, 6) μη καπνίστριες 7) Όλες οι εθελόντριες θα έχουν φυσιολογική γλυκόζη νηστείας με βάση τα κριτήρια της WHO ($<110\text{mg/dl}$). Κανένα άτομο δεν θα λαμβάνει φάρμακα που να επηρεάζουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων. Όλα τα άτομα θα έχουν σταθερό το σωματικό τους βάρος τους τελευταίους 6 μήνες. Κάθε άτομο από την ομάδα των συγγενών διαβητικών τύπου 2 θα είναι σε αντιστοιχία με ένα άτομο από την ομάδα ελέγχου όσον αφορά στην ηλικία, το φύλο, το BMI, την εκατοστιαία αναλογία ολικού λίπους και τη φυσική δραστηριότητα, διότι οι παράμετροι αυτοί είναι σημαντικοί ρυθμιστές της ινσουλινικής ευαισθησίας των ιστών. Όλα τα άτομα θα είναι υγιή με βάση το ιατρικό ιστορικό και τις αιματολογικές εξετάσεις. Όλες οι εθελόντριες θα δώσουν γραπτή συγκατάθεση αφότου τους εξηγηθούν ο σκοπός, η διαδικασία και οι τυχόν κίνδυνοι της μελέτης. Η μελέτη έχει την έγκριση της επιτροπής βιοηθικής του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου.

Σχεδιασμός μελέτης

Η επιλογή των εθελοντριών θα γίνει στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο μετά από μελέτη του ιατρικού ιστορικού τους και ανάλυση της σύστασης του σώματος τους με τη μέθοδο DEXA. Στις εθελόντριες θα δοθούν γραπτώς αναλυτικές οδηγίες προετοιμασίας για τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Η δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης θα προγραμματιστεί να γίνει μεταξύ της 2ης και 10ης ημέρας του εμμηνορρυσιακού κύκλου, γιατί έχει φανεί ότι οι διακυμάνσεις των στεροειδών του φύλου επηρεάζουν

την ινσουλινική ευαισθησία (171). Φαίνεται ότι η ινσουλινική ευαισθησία μειώνεται κατά την ωχρινική φάση του κύκλου οπότε τα επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης είναι υψηλότερα(172).

Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Το σωματικό βάρος θα υπολογιστεί στο πλησιέστερο 0.1kg. Το ύψος θα αναφερθεί στο πλησιέστερο 0.5cm και το BMI θα υπολογιστεί ως το πηλίκο του σωματικού βάρους (kg)/ύψος²(m²) και θα εκφραστεί σε kg/m². Το πηλίκο περιφέρειας μέσης προς περιφέρειας ισχίων (WHR) θα προσδιοριστεί μετρώντας την περιφέρεια μέσης στο επίπεδο του μέσου της απόστασης μεταξύ της τελευταίας πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας με τη συμμετέχουσα σε ορθία θέση. Η περιφέρεια θα μετρηθεί με τη συμμετέχουσα σε ορθία θέση και τα πόδια ενωμένα και αντιστοιχεί στη μεγαλύτερη περιφέρεια των γλουτών. Η εκατοστιαία αναλογία του λίπους θα προσεγγιστεί με τη μέθοδο της διπλής ενεργειακής απορρόφησης ακτίνων X (DEXA).

Δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης (OGTT)

Σε όλες τις εθελόντριες θα πραγματοποιηθεί μία δίωρη από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με 75gr άνδρης κρυσταλλικής γλυκόζης διαλυμένης σε 250 ml νερό, προκειμένου να προσδιοριστεί η ινσουλινική ευαισθησία. Θα δοθούν γραπτώς οδηγίες για την σωστή προετοιμασία τους για τη διεξαγωγή του OGTT. Οι οδηγίες αυτές θα είναι οι παρακάτω: α) να ενημερώσουν τους ερευνητές αν πέρασαν πρόσφατα κάποια ασθένεια και αν λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, β) να καταναλώσουν άφθονους υδατάνθρακες τις προηγούμενες τρεις ημέρες από την ημέρα διεξαγωγής της δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης, γ) να μην καταναλώσουν αλκοόλ και καφέ τουλάχιστον τις προηγούμενες δύο ημέρες πριν από το OGTT, δ) να απέχουν από την έντονη φυσική δραστηριότητα τουλάχιστον δύο ημέρες πριν από το OGTT, ε) να προσέλθουν στο εργαστήριο μετά από 12ωρη ολονύκτια νηστεία. Η κατανάλωση νερού επιτρέπεται ελεύθερα. Όπως προαναφέρθηκε, η καμπύλη θα διεξαχθεί μεταξύ της 2ης και της 10ης ημέρας του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Δείγματα φλεβικού αίματος θα ληφθούν στους χρόνους 0, 15, 30, 60, 90, 120 min

Το αίμα θα συλλεχθεί σε σωληνάρια με EDTA και lithium heparin. Εν συνεχεία θα φυγοκεντρηθεί για το διαχωρισμό του πλάσματος σε ψυχόμενη φυγόκεντρο στους -4 βαθμούς Κελσίου. Το πλάσμα θα φυλαχθεί στους -80 βαθμούς Κελσίου μέχρι την ανάλυσή του σε γλυκόζη, ινσουλίνη και ελεύθερα λιπαρά οξέα.

Προσδιορισμός της ινσουλινικής ευαισθησίας

Η γλυκόζη και η ινσουλίνη νηστείας θα χρησιμοποιηθούν για να προσδιοριστεί η ινσουλινική ευαισθησία με βάση το μαθηματικό μοντέλο της ομοιόστασης (HOMA) (45). Αυτό το μοντέλο που έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή συσχέτιση με άλλες μεθόδους μέτρησης της ινσουλινικής αντίστασης (173). Ειδικά $R = (\text{ινσουλίνη νηστείας} * \text{γλυκόζη νηστείας}) / 22,5$.

Για τον υπολογισμό της ινσουλινικής ευαισθησίας επίσης θα χρησιμοποιηθούν οι δείκτες των Matsuda και De Fronzo καθώς και των Belfiore et al οι οποίοι έχει δείχτει ότι έχουν καλή συσχέτιση με τους δείκτες από την ευγλυκαιμική-υπερινσουλιναιμική αντλία. Οι λογαριθμικές τιμές της γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας θα υπολογιστούν προκειμένου να υπολογιστεί ο δείκτης Quicki (174).

Μεταβολικές μετρήσεις

Η γλυκόζη θα προσδιοριστεί με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή (Roche-Hitachi analyzer). Η ινσουλίνη πλάσματος θα μετρηθεί με το σύστημα της Abbott-Imx microparticle enzyme immunoassay system. Το όριο αναφοράς για την νηστεία είναι η τιμή 13mU/l και υπάρχει μία μέση διακύμανση (CV) της τάξεως του 5.0% στο διάστημα 4-120mU/L. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα θα μετρηθούν με ενζυμική θερμιδομετρική μέθοδο (Wako NEFA C). Ο προσδιορισμός της σύστασης των λιπαρών οξέων των φωσφολιποειδών θα πραγματοποιηθεί σε αίμα νηστείας την ημέρα της δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης. 10 ml αίματος θα ληφθούν σε σωληνάρια με EDTA. Το αίμα θα φυγοκεντρηθεί σε 15 λεπτά από τη συλλογή του. Τα ερυθροκύτταρα θα πλυθούν με φυσιολογικό ορό τρεις φορές και θα ψυχθούν στους -80 βαθμούς Κελσίου μέχρι την εκχύλιση των λιποειδών. Τα ολικά λιποειδή θα εκχυλισθούν από τα ερυθρά αιμοσφαίρια (1ml) σε αναλογία 2:1 χλωροφορμίου : μεθανόλης σύμφωνα με τους Folch et al (175). Τα φωσφολιποειδή θα διαχωριστούν με

εκχύλιση στερεάς-φάσης (SPE Strata NH₂,Phenomenex) και θα μεθυλιωθούν με υδροχλωρική μεθανόλη (Sigma -Aldrich,Dorset,UK) στους 95 C για 45 λεπτά. Οι μεθυλιωμένοι εστέρες των λιπαρών οξέων θα προσδιοριστούν ποσοτικά με τη μέθοδο της αέριου χρωματογραφίας -φασματοσκοπίας μάζας (GC-MC).

Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης

Καταγραφή ζυγισμένων τροφίμων για τέσσερις ημέρες.

Στις εθελόντριες θα δοθούν ηλεκτρονικοί ζυγοί (SW Series) και ημερολόγια καταγραφής τροφίμων. Θα τους δοθούν αναλυτικές οδηγίες και θα τους ζητηθεί να καταγράψουν για τρεις συνεχείς καθημερινές ημέρες και μία από το σαββατοκύριακο την ζυγισμένη ποσότητα από όλα τα τρόφιμα και ποτά που θα καταναλώσουν στο διάστημα αυτό. Οι εθελοντές θα εκπαιδευτούν στη χρήση του ηλεκτρονικού ζυγού Έμφαση θα δοθεί στη κατανόηση εκ μέρους των εθελοντών ότι οι διατροφικές τους συνήθειες δεν πρέπει να αλλάξουν κατά τη διάρκεια της καταγραφής. Για τα τρόφιμα και τα ποτά που θα καταναλώσουν εκτός σπιτιού θα τους ζητηθεί να καταγράψουν με τη μεγαλύτερη δυνατή λεπτομέρεια το μέγεθος της μερίδας, το είδος και τη μάρκα της προσλαμβανομένης τροφής. Οι πληροφορίες θα αναλυθούν για την προσλαμβανόμενη ημερήσια ενέργεια και τα θρεπτικά συστατικά με τη χρήση του προγράμματος Diet 5 (Robert Gordon University,Aberteen) (176) του πίνακα σύνθεσης ελληνικών τροφίμων (Πανεπιστήμιο Κρήτης και Τμήμα Διατροφής ΤΕΙ Θεσ/κης) και τους πίνακες τροφίμων της Τριχοπούλου.

Η μέθοδος αυτή διαιτητικής αξιολόγησης απαιτεί την καλή εκπαίδευση του εθελοντή, ώστε να μην διαφοροποιεί τις διατροφικές του συνήθειες κατά τη διάρκεια των ημερών καταγραφής. Απαιτεί περισσότερο χρόνο και ευσυνειδησία από την πλευρά του εθελοντή .

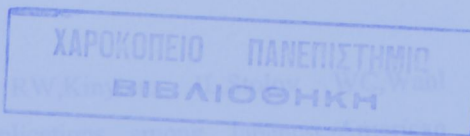
Εκτίμηση φυσικής δραστηριότητας

Σε όλες τις εθελόντριες θα ζητηθεί να καταγράψουν τη φυσική τους δραστηριότητα για επτά συνεχείς ημέρες σε ημερολόγια που θα τους δοθούν. Θα τους δοθούν αναλυτικές οδηγίες για το πως θα καταγράψουν τη διάρκεια του χρόνου που θα ξοδέψουν σε κάθε δραστηριότητά τους, το είδος της δραστηριότητας και την ένταση με την οποία θα την πραγματοποιήσουν. Ο ρυθμός ενεργειακής δαπάνης για κάθε δραστηριότητα θα

προσδιορίζεται με το πρόγραμμα Compendium of Physical Activities(177) το οποίο έχει αξιολογηθεί και περιλαμβάνει την ενεργειακή δαπάνη για πάνω από 500 διαφορετικές δραστηριότητες.

Όλα τα δεδομένα θα εκφραστούν με τις μέσες τους τιμές $\pm$ sd. Τα δεδομένα θα ελεγχθούν για την κανονικότητα της κατανομής τους. Αν έχουν κανονική κατανομή η σύγκριση μεταξύ των ομάδων θα γίνει με student t-test. Η διερεύνηση μεταξύ ινσουλινοευσαισθησίας και άλλων παραμέτρων θα γίνει με Pearson's product moment correlation coefficient. Αν η κατανομή δεν είναι κανονική, τότε θα χρησιμοποιηθούν τα αντίστοιχα μη παραμετρικά τεστ ή θα γίνει λογαρίθμηση στις τιμές. Το επίπεδο της σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$.

1. J.Polky JE,Reaven GH,Knowler WC,Benson PH,Rogersha C:Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus:prospective studies of Pima Indians.N Engl J Med 1993;329:1983-1992.
2. Barnett AH:Diabetes in identical twins:a study of 200 pairs.Diabetologia 1981;20:87-93.
3. Neuman B,Selby JV,King MC, et al:Concordance for type 2 (non-insulin-dependent)diabetesmellitus in male twins.Diabetologia 1987;30:763-768.
4. Tuomilehto et al. For the Finnish Diabetes Prevention Study Group:prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.N Engl J Med 2001;344:1343-50.
5. Diabetes Prevention Program Research Group.Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.N Engl J Med 2002;346:193-403.
6. Harris MI,Hadden WC,Knowler WC,Benson PH.Prevalence of diabetes and glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 yr.Diabetes 1987;36:523-534.
7. Kohberling J,Türl H,Lorenz HL. Genetics of type A and B diabetes mellitus.Diabetes Research and Clinical Practice 1985 ;11:311-318.
8. Yki-Jarvinen H.Glucose toxicity.Endocrine reviews 1992;13:415-431.
9. Cowie CC,Harris MI,Silverman RE,Johnson EW,Rust KP:Effect of multiple risk factors on differences between blacks and whites in the prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the United States.Am J Epidemiol 1993;137:719-732.
10. Harris MI,Flegal KM,Cowie CC,Eberhardt MS,Goldstein DE,Laffie RR,Wiedmeyer HM,Byrd-Holt DF.Prevalence of diabetes,impaired fasting glucose,and impaired glucose tolerance in U.S.adults:the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1983-1994. Diabetes Care 1998; 21:518-524.



- 1.King H,Aubert RE,Herman WH.Global burden of diabetes, 1995-2025:prevalence, numerical estimates,and projections.Diabetes Care1998;21:1414-1431.
- 2.C.Ronald Kahn.Banting lecture, insulin action, diabetogenes and the cause of type 2 diabetes.Diabetes 1994;43:1066-1084.
- 3.De Fronzo RA. lilly lecture 1987.The triumvirate beta cell, muscle, liver.A collusion responsible for NIDDM.Diabetes 1988;37:667-687.
- 4.Lillioja S,Mott DM,Spraul M,Ferraro R,Foley JE,Ravussin E,Knowler WC,Bennett PH,Bogardus C:Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus:prospective studies of Pima Indians.N Engl J Med 1993;329:1988-1992
- 5.Barnett AH.Diabetes in identical twins:a study of 200 pairs.Diabetologia 1981;20:87-93.
- 6.Newman B,Selby JV,King MC et al:Concordance for type 2 (non-insulin-dependent)diabetes mellitus in male twins.Diabetologia 1987;30:763-768.
- 7.Tuomilehto et al .For the Finnish Diabetes Prevention Study Group:prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.New Engl J Med 2001;344:1343-50.
- 8.Diabetes Prevention Program Research Group.Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.New Engl J Med 2002;346:393-403.
9. Harris MI,Hadden WC,Knowler WC,Bennett PH:Prevalence of diabetes and glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 yr.Diabetes 1987;36:523-534.
- 10.Kobberling J,Tillil H,Lorenz HJ. Genetics of type A and B diabetes mellitus.Diabetes Research and Clinical Practice 1985 ;11:311-318.
11. Yki-Jarvinen H.Glucose toxicity.Endocrine reviews 1992;13:415-431.
- 12.Cowie CC,Harris MI,Silverman RE,Johnson EW,Rust KF:Effect of multiple risk factors on differences between blacks and whites in the prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the United States.Am J Epidemiol 1993;137:719-732.
- 13.Harris MI,Flegal KM,Cowie CC,Eberhardt MS,Goldstein DE,Little RR,Wiedmeyer HM,Byrd-Holt DD.Prevalence of diabetes,impaired fasting glucose,and impaired glucose tolerance in U.S.adults:the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. Diabetes Care 1998; 21:518-524.

14. Fujjimoto WY, Leonetti DL, Bergstrom RW, Kinyoun JL, Stolov WC, Wahl PW. Glucose intolerance and diabetic complications among Japanese-American women. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;13:119-129.
15. Harris SB, Gittelsohn J, Hanley A, Barnie A, Wolever TM, Gao J, Logan A, Zinman B. The prevalence of NIDDM and associated risk factors in native Canadians. *Diabetes Care* 1997;20:185-187.
16. Jensen CC, Cnop M, Hull RL, Fujjimoto WY, Kahn SE, and the American Diabetes Association GENNID Study Group. *Diabetes* 2002;51:2170-2178.
17. Vaag A, Lehtovirta M, Thye-Ronn P, Groop L. *Diabetic Medicine* 2001;18:533-540.
18. Ericksson J, Franssila Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989 ;321:337-343.
19. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS & Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parents. *Annals of Intern Medic* 1990;113:909-915.
20. Gulli G, Ferranini E, Stern M, Haffner S & De Fronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican -American NIDDM parents. *Diabetes* 1992;41:1575-1586.
21. Henriksen JE, Alford F, Handberg A et al. Increased glucose effectiveness in normoglycaemic but insulin resistant relatives of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994;94:1196-1204.
22. Nyholm B, Mengel A, Nielsen S, Skjaerbaek C, Moller N, Alberti KGMM, Schmitz O. Insulin resistance in relatives of NIDDM patients: the role of physical fitness and muscle metabolism. *Diabetologia* 1996;39:813-822.
23. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissen M. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia Study). Evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes* 1996;45:1585-1593.
25. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM patients. *Diabetes* 1997;46:1001-1009.
26. Humpriss DB, Stewart MW, Berrish TS, Barriocanal LA, Trajano LR, Ashworth LA et al. Multiple metabolic abnormalities in normal glucose tolerant relatives of NIDDM families. *Diabetologia* 1997;40:1185-1190.

27. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jensen T, Yki-Jarvinen H, Evron W, Dailey G 7 & Gerich J. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. *J Am Med Assoc* 1995; 273 :1855-1861.
28. Van Haeften T, Dubbeldam S, Zonderland M & Erkelens D. Insulin secretion in normal glucose -tolerant relatives of type 2 diabetic subjects: assessments using hyperglycemic glucose clamps and oral glucose tolerance tests. *Diabetes Care* 1998; 21: 278-282.
29. Pimenta W.P, M.L.Santos, N.S.Cruz, F.F Aragon, C.R. Padovani , J.E. Gerich Brazilian J Med Biol Res 2003; 36: 301-308.
30. Strackowski M, Kowalska I, Stepień A, Strackowska SD, Szelachowska M, Kinalska I, et al. Insulin resistance in the first-degree relatives of persons with type 2 diabetes. *Med Sci Monit* 2003; 9(5): CR238-242.
31. Neel J. *Am J Human Genet* 1962; 14: 353-362.
32. DeMeyts P. The diabetogenes concept of NIDDM. *Adv Exp Med Biol* 1993; 334: 89-100
33. Hamman R. Genetic and environmental determinants of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes/Metabolism Reviews* 1992; 8: 287-338.
34. Reaven GM. Role of insulin resistance in human diseases. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
35. Kaplan N.M. The deadly quartet. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.
36. Bjorntorp. *Acta Med Scand* 1988; suppl 723: 121-34
37. Haffner SM, Miettinen MJ, Gaskill sp, Stern MP. Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1996; 39: 1201-1207.
38. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F et al. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans. *Diabetes* 1999; 48: 1600-1606.
39. Eriksson JW, Smith U, Waagstein F et al. Glucose turnover and adipose tissue lipolysis are insulin resistant in healthy relatives of type 2 diabetes patients. *Diabetes* 1999; 48: 1572-1578.
40. Saad M, Knowler W, Pettitt D, Nelson R, Charles M, Bennett P. A Two-Step Model For Development of Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Am J Med* 1991; 90: 229-35.
41. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.

42. Martin B, Warram J, Krolewski A, Bergman R, Soeldner J, Kahn C. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow up study. *Lancet* 1992;340:925-929.
43. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Dose -response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol* 1981;240:E630-E639.
44. Ciaraldi TP, Kolterman OG, Scarlett JA, et al. Role of glucose transport in the postreceptor defect of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1979;28:980-983.
45. Matthews D.R, Hosker J.P, Rudenski A.S, Naylor B.A, Treacher D.F, Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 28:412-419.
46. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna R, Saggiani F, Zenere M, Monauni T, Muggeo M: Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 23:57-62, 2000.
47. Belfiore F, Iannello S, Camuto M, Fagone S, Cavalen A. Insulin sensitivity of blood glucose versus Insulin sensitivity of Blood Free Fatty Acids in Normal, Obese, and Obese-Diabetic Subjects. *Metabolism* 2001;50:573-582.
48. Boyce VL, Swinburn BA. The traditional Pima Indian Diet: composition and adaptation for use in a dietary intervention study. *Diabetes Care* 1993;16:369-371.
49. Swinburn BA, Boyce VL, Bergman RN, Howard BV, Bogardus C. Deterioration in carbohydrate metabolism and lipoprotein changes induced by modern ,high fat diet in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol* 1991;73:156-165.
50. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature* 2003;4235:599-602
51. Prager R, Wallace P, Olefsky JM. In vivo kinetics of insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1986;78:472-481
52. Parker DR, Weiss ST, Troisi R, Cassano PA, Vokonas PS, Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations :the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1993;58:129-36.
53. Lovejoy J, DiGirolamo M. Habitual dietary intake and insulin sensitivity in lean and obese adults. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1174-9
54. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;45:3-10

- 55.Unger RH.Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM.Genetic and clinical implications.Diabetes 1995;44:863-70.
- 56.Pan DA,Lillioja S,Kriketos AD,Milner MR,Baur LA,Bogradus C,Jenkins AB,Storlien LH:Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action.Diabetes 1997;46:983-988.
- 57.Phillips DIW,Caddy S,Ilic V,Fielding BA,Frayn KN,Borthwick AC,Taylor R:Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity:evidence for a relationship in nondiabetic subjects.Metabolism 1996;45:947-950.
- 58.Kelley DE,Goodpaster BH 2001 Skeletal muscle triglyceride .An aspect of regional adiposity and insulin resistance.Diabetes Care 2001;24:933-941.
- 59.Randle PJ,Garland PB,Hales CN,Newsholme EA.The glucose-fatty acid cycle:its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.Lancet 1963;1:785-89
- 60.Sidossis LS,Wolfe RR.Glucose and insulin-induced inhibition of fatty acid oxidation the glucose-fatty acid cycle reversed.Am J Physiol 1996;270(4):E733-8.
- 62.Frayn K.N The Glucose/Fatty Acid Cycle 1963-2003:A Tribute to Sir Philil Randle.Bioch Soc Transact 2003;31:115-1119
- 63.Evans DJ,Hoffman RG,Kalkoff RK,Kissebah AH.Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profile in premenopausal women.Metabolism 1984;33:68-75.
- 64.Peiris AN,Hennes MI,Evan DJ,Wilson CR,Lee MB,Kissebah AH.Relationship of anthropometric measurements of body fat distribution to metabolic in premenopausal women .Acta Med Scand Suppl 1988;723:179-88.
- 65.Bouchard C,Despres J-P,Mauriege PO.Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution.Endocr Rev 1993;14:72-93.
- 66.Deurenberg P,Deurenberg-Yap M,Guricci S.Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index /body fat per cent relationship.Obesity reviews 2002;3:141-146.
- 67.Colditz GA et al.Weight as a risk factor for clinical diabetes in women.Am JEpidem1990;132:501-513.
- 68.Chan JM et al.Obesity ,fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men.Diabetes Care 1994;17:961-969.

69. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM: Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 1996;45:1684-1693.
70. Bjorntop P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132-1143.
71. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ: Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women. *Diabetes* 1996;45:633-638.
72. Ross R, Fortier L, Hudson R: Separate associations between visceral and subcutaneous adipose tissue distribution, insulin and glucose levels in obese women. *Diabetes Care* 1996;19:1404-1411.
73. Kissebah A, Vyelingum N, Murray R, et al. Relationship of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-60.
74. Wajchenberg B. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *End Rev* 2000;21(6):697-738.
75. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1995;46:451-455.
76. Hak AE, Pols HA, Stehouwer CD et al. Markers of inflammation and cellular adhesion molecules in relation to insulin resistance in nondiabetic elderly: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4398-4405.
77. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338-3342.
78. Barnard R.J, Roberts C, Varon S, Berger J. Diet-induced insulin resistance precedes other aspects of the metabolic syndrome. *Am J Physiol* 1998;1311-1315.
79. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
80. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil and Steril* 2004;81:19-25.
81. Rowe JW, Minaker KL, Pallotta JA, Flier JS. Characterization of the insulin resistance of aging. *J Clin Invest* 1983;71:1581-7.

- 82.Kohrt WM,Kirwan JP,Staten MA,et al.Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity.Diabetes 1993;42:273-81.
- 83.Dzien A,Dzien-Bischinger C,Hoppichler F,Lechleither M.The metabolic syndrome as a link between smoking and cardiovascular disease.Diabetes,Obesity and Metabolism 2004;6:127-132.
- 84.Eliasson B,Attvall S,Taskinen MR,Smith U.Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men.Eur J Clin Invest 1997;27:450-456.
- 85.Cryer PE,Haymond MW,Santiago JV,Shah SD.Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events.N Engl J med 1976;295:573-7.
- 86.Henkin L,Zaccaro D,Haffner S,Karter A,Rewers M,Sholinsky P,Wagenknecht L.Cigarette Smoking,Environmental Tobacco Smoke Exposure and Insulin Sensitivity.AEP1999;9:290-296
- 87.Hayashi T,Wojtaszewski JFP,Goodyear LJ.Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle.Am J Physiol 1997;273:E1039-51.
- 88.Mikines JK,Sonne B,Farell PA,Tronier B,Galbo H.Effects of training on the dose-response relationship for insulin action in men.J Appl Physiol 1989;66:695-703.
- 89.Horton ES.Exercise in the treatment of NIDDM.Diabetes 1991;40:175-178.
- 90.Helge J,Wu BJ,Willer M,Daugaard JR,Storlien L,Kiens B.Training affects muscle phospholipid fatty acid composition in humans.J Appl Physiol 2001;90:670-677.
- 91.Berntorp K,Lindgarde F,Malmquist J.High and low insulin responders:relationw to oral glucose tolerance,insulin secretion and physical fitness.acta Med Scand 1984;216:111-17.
- 92.Koivisto VA,Yki-Jarvinen H,DeFronzo RA.Physical training and insulin sensitivity.Diabetes Metab Rev 1988;1:445-81.
- 93.Lynch J,Helmrich SP,Lakka TA, et al.Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle aged men.Arch Intern Med 1996;156:1307-14.
- 94.Helmrich S,Ragland D,Leung R,Paffenbarger R.Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus.The New Engl J Med 1991;325(3):147-152.
- 95.Feskens EJM,Loeber JG,Kromhout D.Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia.The Zutphen Elderly Study.Am J Epidemiol 1994;140:350-60.

96. Ahn CW, Song Y, Nam J, Kim D, Woo S, Park S, Cha B, Lim S, Kim K, Lee J, Huh K. Insulin sensitivity in physically fit and unfit children of parents with type 2 diabetes. *Diab Med* 2003;21:59-63.
97. Thamer C, Stumvoll M, Niess A, Tschritter O, Haap M, Becker R, Shirkavand F et al. Reduced Skeletal Muscle Oxygen Uptake and Reduced β -cell Function. *Diabetes Care* 2003;26:2126-2132.
98. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986;61:1081-90.
99. Adamson A.J, Foster E, Butler J.T, Bennet S, Walker M. Non-diabetic relatives of type 2 diabetic families: dietary intake contributes to the increased risk of diabetes. *Diab Med* 2001;18:984-990.
100. Himsworth HP. The dietetic factor determining the glucose tolerance and sensitivity to insulin of healthy men. *Clin Sci* 1935;2:67-94.
101. Lichtenstein A, Schwab U. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis* 2000;150:227-243.
102. Zagarosa-Hermans N, Felber J-P. Studies on the metabolic effects induced in the rat by a high fat diet. (U-14C) glucose metabolism in epididymal adipose tissue. *Eur J Biochem* 1972;25:89-95.
103. Ip C, Tepperman HM, Holohan P, Tepperman J. Insulin binding and insulin response of adipocytes from rats adapted to fat feeding. *J Lipid Res* 1976;17:588-99.
104. Olefsky JM, Saekow M. The effects of dietary carbohydrate content on insulin binding and glucose metabolism by isolated rat adipocytes. *Endocrinology* 1978;103:2252-8.
105. Nagy K, Levy J, Grunberger G. High fat feeding induces tissue specific alteration in proportion of activated insulin receptors in rats. *Acta Endocrinol* 1990;122:361-8.
106. Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ et al. Influence of dietary fat composition on the development of insulin resistance in rats; Relationship to muscle triglyceride and ω -3 fatty acids in muscle phospholipids. *Diabetes* 1991;40:280-289.
107. Storlien LH, Kraegen EW, Chisholm DJ, Ford GL, Bruce DG, Pascoe WS. Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. *Science* 1987;237:885-8.
108. Hu F, van Dam R, Liu S. Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001;44:805-817.
109. Mayer EJ, Newman B. Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins. *Diabetes Care* 1993;16:1459-69.

- 110.Mayer -Davis EJ,Monaco JH,Hoen HM ,Carmichael S,Vitolins MZ,Rewers MJ,et al.Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population:the role of obesity.The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Am J Clin Nutr 1997;65:79-87.
- 111.Feskens EJ,Kromhout D.Habitual dietary intake and glucose tolerance in euglycaemic men:the Zutphen study.Int J Epidemiol;1990;19:953-9.
- 112.Feskens EJ,Virtanen SM,Rasanen L,Tuomilehto J,Stengard J ,Pekkanen J, et al.Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance.A 20 -year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study.Diabetes Care 1995;18;1104-12.
- 113.Marshall JA,Hamman RF,Baxter J.High -fat,low-carbohydrate diet and the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus;the San Luis Valley Diabetes Study.Am J Epidemiol 1991;134:590-603.
- 114.Marshall JA,Hoag Shetterly S.Dietary fat predicts conversion from impaired glucose tolerance to NIDDM.The San Luis Valley Diabetes Study.Diabetes care 1994;17;50-6.
- 115.Salmeron et al,Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women.Am J Clin Nutr 2001;73:1019-1026.
- 116.Mayer et al,Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women.Diabetes Care 2001;24:1528-1535.
- 117.Mooy JM,Grootenhuys PA,de Vries H,Bouter LM,Kostense PJ,Heine RJ.Determinants of specific serum insulin concentrations in a general Caucasian population aged 50 to 74 years (The Hoorn Study).Diabet Med 1998;15:45-52.
- 118.Chen M,Bergman RN,Porte Jr.Insulin resistance and beta-cell dysfunction in aging:the importance of dietary carbohydrate.
- 119.Fukagawa NK,Anderson JW,Hageman G,Young VR,Minaker KL .High-carbohydrate,high-fiber diets increase peripheral insulin sensitivity in healthy young and old adults.Am J Clin Nutr1990;52:524-528.
- 120.Borkman M,Campbell LV,Chisholm DJ,Storlien LH.Comparison of the effects on insulin sensitivity of high carbohydrate anf high fat diets in normal subjects.J Clin Endocrinol Metab 1991;72:432-437.
- 122.Parillo M,Rivelesse A,Ciardullo A,Capaldo B,Giacco A,Genovese S,Riccardi G.A High-Monounsaturated-Fat/Low-Carbohydrate Diet Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients.Metabolism 1992;41(12):1373-1378.

123. Garg A, Grundy SM, Unger RH. Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes* 1992;41:1278-85.
124. Lovejoy JC, Windhauser MM, Rood JC, de la Bretonne JA. Effect of a controlled high-fat versus low-fat diet on insulin sensitivity and leptin levels in African-American and Caucasian women. *Metabolism* 1998;47:1520-1524.
125. Blundell JE & Cooling J. Routes to obesity :phenotypes. food choices and activity. *Br J Nutr* 2000; 83 (suppl.1): S33-S38.
126. Lissner L, Heitmann BL, & Bengtsson C. Population studies of diet and obesity. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1):S 21-S24.
127. Ma J, Folsom AR, Eckfeldt JH, Lewis L, Chambless LE, the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. Short and long term repeatability of fatty acid composition of human plasma phospholipids and cholesterol esters *Am J Clin Nutr* 1995;62:572-578.
128. Nikkari T, Luukkainen P, Pietinen P, et al. Fatty acid composition of serum lipid fractions in relation to gender and quality of dietary fat. *Ann Med* 1995;27:491-498.
129. Ma J, Folsom AR, Shahar E, et al.: Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle aged adults. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:564-571.
130. Dougherty, R.M.C. Galli, A. Ferro-Luzzi, J.M. Iacono. Lipid and phospholipid fatty acid composition of plasma, red blood cells, and platelets and how they are affected by dietary lipids: a study of normal subjects from Italy, Finland, and the USA. *Am J Clin Nutr* 1987;45:443-455.
131. Van Staveren WA, Deurenberg P, Katan MB, Durema J, de Groot LCPGM & Hoffmans MDAF. Validity of the fatty acid composition of subcutaneous adipose tissue microbiopsies as an estimate of the diet of separate individuals. *Am J Epidemiol* 1986;123 :455-463.
132. Wolk A, Vessby B, Ljung H & Barrefors P. Evaluation of a biologic marker of dairy fat intake. *Am J Clin Nutr* 1998;68:291-295.
133. Huang Y-S, Fujii K, Takahashi R, et al. Effect of diabetes on the metabolism of n-3 and n-6 fatty acids in rats. *IRCS Med Sci* 1985; 13:1145-1146.
134. Pelikanova T. et al. Effect of acute hyperinsulinemia on fatty acid composition of serum lipids in non-insulin -dependent diabetics and healthy men. *Acta Chim Clin* 1991;203:329-338.

- 135.Denvyck MA.Do cell membrane dynamics participate in insulin resistance?Lancet 1995;345:336-337.
- 136.Tong P,Thomas T ,Berrish T,Humphriss D,Barriocanal L,Stewart M,Walker M,Wilkinson R,Alberti KG.Cell membrane dynamics and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus.Lancet 1995;345:357-358.
- 137.Hagve TA.Effects of unsaturated fatty acids on cell membrane functions.Scand J Clin Lab Invest 1988; 48:381-388.
- 138.Stubbs CD and Smith AD.The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity.Biochim Biophys Acta 1984;779:89-137.
- 139.Sprecher H.Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids.Biochim Biophys Acta 2000;1486:219-231.
- 140.Mougios V,Kotzamanidis C,Koutsari C,Atsopardis S.Exercise-induced changes in the concentration of individual fatty acids and triacylglycerols of human plasma.Metabolism 1995;44(5):681-8.
- 141.Yorook M,Leeney E,Dunlap J,Ginsberg B.Effect of fatty acid composition on insulin and IGF-I binding in retinoblastoma cells.Invest Ophthalmol Vis Sci 1989;30:2087-92.
- 142.Ginsberg BH,Chatterjee P,Yorek M.Increased membrane fluidity is associated with greater sensitivity to insulin.Diabetes 1987;36:Suppl 1:51A.abstract.
- 143.Ginsberg BH,Jabour J,Spector AA.Effect of alterations in membrane lipid unsaturation on the properties of the insulin receptor of Ehrlich ascites cells.Biochem Biophys Acta 1982 ;690:157-64.
- 144.Vessby B,Tengblom S,Lithell H.Insulin sensitivity is related to the fatty acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70 year -old men.Diabetologia 1994;37:1044-50.
- 145.Vessby B.Dietary fat and insulin action in humans.Br J Nutr 2000;83(S 1):S91-S96.
- 146.Borkman M,Storlien LH,Pan DA,Jenkins AB,Chisholm DJ,Campbell LV.The relation between insulin sensitivity and the fatty acid composition of skeletal -muscle phospholipids.N Engl J Med 1993;328:238-44.
- 147.Storlien LH,Baur LA,Kriketos AD,Pan DA,Cooney GJ,Jenkins AB,Calvert GD, and Campbell LV.Dietary fats and insulin action.Diabetologia 1996;39:621-631.
- 148.Pan DA,Lillioja S,Milner MR.Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action.J Clin Invest 1995;96:2802-2808.

149. Salomaa et al, Fatty acid composition of serum cholesterol esters in different degrees of glucose intolerance: a population-based study. *Metabolism* 1990;39:1285-1291.
150. Ohrvall M, Berglund L, Salminen I, Lithell H, Aro A & Vessby B. The serum cholesterol ester fatty acid composition but not the serum concentration of alpha-tocopherol predicts the development of myocardial infarction in 50-year-old men, 19 years follow up. *Atherosclerosis* 1996;127:65-71.
151. Folsom A, Ma J, McGovern and Eckfeldt J. Relation between plasma phospholipid saturated fatty acids and hyperinsulinemia. *Metabolism* 1996;45:223-228.
152. Lovejoy JC, Champagne CM, Smith SR, DeLany JP et al. Relationship of dietary fat and serum cholesterol ester and phospholipid fatty acids to markers of insulin resistance in men and women with a range of glucose tolerance. *Metabolism* 2001;50:86-92.
153. Clark D, Tomas F, Withers RT, et al. Energy metabolism in free-living large eating and small eating women: studies using 2H_2 (18O). *Br J Nutr* 1994;72:21-31.
154. Pelikanova T, Kazdova L, Chvojikova S, Base J. Serum phospholipid fatty acid composition and insulin action in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2001;50(12):1472-1478.
155. Laaksonen DE, Lakka TA, Lakka H-M, et al. Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle aged men. *Diabetic Med* 2002;19:456-464.
156. Vessby B et al, Substituting polyunsaturated for saturated fat as a single change in a Swedish diet: effects on serum lipoprotein metabolism and glucose tolerance in patients with hyperlipoproteinemia. *European Journal of clinical investigation* 1980;10:193-202.
157. Uusitupa M, Schwab U, Makimattila S et al, Effects of two high fat diets with different fatty acid compositions on glucose and lipid metabolism in healthy young women. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1310-1316.
158. Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Pinillos M, D, Gomez P, Paz-Rojas E, Montilla P, Marin C, Velasco M, J, Blanco-Molina A et al. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia* 2001; 44:2038-2043.
159. Byrnes AE, Edwards CM, Jadhav A, Ghatei MA, Bloom SR, Frost G. Diet-induced change in fatty acid composition of plasma triacylglycerols is not associated with

change in glucagon-like peptide 1 or insulin sensitivity in people with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2000;72(5):1111-8.

160. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese A.A, Tapsell L.C, Nansen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen B.M et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women ;the KANWU study. *Diabetologia* 2001;44:312-319.

161. Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, Most MM, Lefevre M, DeLany JP, Denkins YM, Rood JC, Veldhuis J, Bray GA. Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002;25(8):1283-8.

162. Summers L.K.M, Fielding B.A, Bradshaw H.A, et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002;45:369-377.

163. Rodriguez-Villar C, Manzanares M, Jose, Casals Elena, Heras-Perez Ana, Zambon Daniel, Gomis Ramon, Ros Emilio. High-Monounsaturated Fat, Olive Oil Rich Diet Has Effects Similar to a High-Carbohydrate Diet On Fasting and Postprandial State and Metabolic Profiles of Patients with Type 2 Diabetes. *Metabolism* 2000;49(12):1511-1517.

164. Louheranta AM, Turpeinen AK, Schwab US, et al. A high -stearic acid diet does not impair glucose tolerance and insulin sensitivity in healthy women. *Metabolism* 1998;47:529-534.

165. Louheranta A.M, Turpeinen AK, Vidgren HM, Schwab US, Uusitupa M. A high -Trans-Fatty Acid Diet and Insulin Sensitivity in Young Healthy Women. *Metabolism* 1999;48:7:870-875.

166. C Thomsen, O Rasmussen, C Christiansen, E Pedersen, M Vesterlund, H Storm, J Ingerslev, K Hermansen. Comparison of the effects of a monounsaturated fat diet and a high carbohydrate diet on cardiovascular risk factors in first degree relatives to type 2 diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999;52:818-823.

167. Pan X-R, Li g-w, Hu Y-H, Wang J-X, Yang W-Y, An Z-X, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.

168. Lands W.E.M. Eicosanoids and health. *Ann N.Y. Acad. Sci* 1993;676:46-59.

169. Rustan A.C, Nenseter M.S, Dreven C.A. Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids in the Insulin Resistance Syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 311-326.

170. Rivellesse AA, Maffettone A, Iodine C, et al. Long-term effects of fish oil on insulin resistance and plasma lipoproteins in NIDDM patients with hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 1996;11:1207-13.
171. Godsland IF, Crook D, Simpson R, et al. The effect of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990;323:1375.
172. Escalade Pulido JM, Alpizar Salazar M. Changes in insulin sensitivity, secretion and glucose effectiveness during menstrual cycle. *Arch Med Res* 1999 Jan-Feb ;30(1):19-22
173. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 1999;42:678-687.
174. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-2410.
175. Folch J, Lees M & Sloane-Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957;226:497-509.
176. Holland B, Welch AA, Unwin ID, Buss DH, Paul AA & Southgate DAT (1991) McCance and Widdowson's The composition of foods. Cambridge: Royal Society of Chemistry and Ministry of Agriculture, Fisheries and Food.
177. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC et al. Compendium of physical activities : an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S498-S504.
178. Katan M, Deslypere JP, van Birgelen A, Penders M, Zegwaard M. Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-months controlled study. *J Lip Res* 1997;38:2012-2022.
179. Lillioja S, Mott DM, Zawadzki JL, Young AA, Abbott WG, Knowler WC, Bennett PH, Moll P, Bogardus C. In vivo insulin action is familiar characteristic in nondiabetic Pima Indians. *Diabetes* 1987;36(11):1329-35.
180. Hanson RL, Imperatore G, Narayan KM, Roumain J, Fagot-Campagne A, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Family and genetic studies of indices of insulin sensitivity and insulin secretion in Pima Indians. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17(4):296-303.
181. Boden G. Role of Fatty Acids in the Pathogenesis of Insulin Resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3-10.

- 182.Colditz GA,Manson JE,Stampfer MJ,Rosner B,Willet WC,Speizer FE.Diet and risk of clinical diabetes in women.Am J Clin Nutr 55:1018-1023.
- 183.Salmeron J,Manson JE,Stampfer MJ,Colditz GA,Wing AL,Willet WC.Dietary fiber,glycemic load,and risk of non-insulin-dependent mellitus in women.Jama 277;472-477.
- 184.Salmeron J,Ascherio A,Rimm EB et al.Dietary fiber,glycemic load,and risk of NIDDM in men.Diabetes Care 20;545-550.
- 185.Salmeron J,Hu FB,Manson JE et al.Dietary fat intake and risk of type II diabetes in women.Am J Clin Nutr 2001;13:1019-1027.
- 186.Mooy JM,Grootenhuys PA,de Vries H et al.Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population.The Hoorn Study.Diabetes Care 1995;18:1270-1273.
- 187.Borkman M,Chishilm DJ,Furler S,et al.Effects of fish oil supplementation on glucose and lipid metabolism in NIDDM.Diabetes 1989;38:1314-9.
- 188.Annuzi G,Rivellesse AA,Capaldo B,et al.A controlled study on the effects of ω -3 fatty acids on lipid and glucose metabolism in non insulin dependent diabetic patients.Atherosclerosis 1991;87:65-73.
- 189.Boberg M,Pollare T,Sieghahn A,Vessby B.Supplementation with ω -3 fatty acids reduces triglycerides but increases PAI-I in non insulin dependent diabetes mellitus.Eyr J Clin Invest 1992;22:645-50.
- 190.McManus KA,Jumpson J,Finegood DT,Ryan EA.A comparison of the effects of ω -3 fatty acids from linseed oil and fish oil in well controlled type ii diabetes.Diabetes Care 1996;19:463-76.
- 191.Luo J,Rizkcalla SW,Vidal H,Oppert JM, et al.Moderate intake of ω -3 for 2 months has no detrimental effect on glucose metabolism and could ameliorate the lipid profile in type ii diabetic men.Results of a controlled study.Diabetes Care 1998;21:717.
- 192.Feskens EJ,Bowles CH,Kromhout D.Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women.Diabetes Care 1991;14:935-41.
- 193.Meyer KA,Kushi LK,Jacobs Jr, DR,Fol-soffi AR.Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in man.Diabetes Care 2002;25:417-24.
- 194.Schwab US,Niskanen LK,Maliranta HM,Savolainen MJ,Kesaniemi YA,Uusitupa MI.Lauric and polmitic acid-enriched diets have minimal impact on serum lipid and

lipoprotein concentrations and glucose metabolism in healthy young women. *J Nutr* 1995;125:466-473.

195. Fasching P, Raitheiser K, Schneeweiss B, Rohac M, Nowotny P & Waldhauser W. No effect of short term -dietary supplementation of saturated and poly- and monounsaturated fatty acids on insulin secretion and sensitivity in healthy men. *Ann Nutr Metab* 1996;40:116-122.

196. Toft I, Bonaa K, Ingebrechtsen OC, Nordoy A & Jenssen T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 1995;123:911-918.

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ



* 1 2 8 7 7 *