



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ: Επιστημών Υγείας και Αγωγής

ΤΜΗΜΑ: Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: Εφαρμοσμένη Διαιτολογία-Διατροφή

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: Κλινική Διατροφή

Τίτλος Εργασίας:

«Αλλαγές στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II μετά από κατανάλωση γευμάτων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη»

Διπλωματική Εργασία

Ζωή Ρουμπιδάκη

Αθήνα, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ: Επιστημών Υγείας και Αγωγής

ΤΜΗΜΑ: Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: Εφαρμοσμένη Διαιτολογία-
Διατροφή

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: Κλινική Διατροφή

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Ιωάννης Μανιός (Επιβλέπων)

Αναπληρωτής Καθηγητής Διατροφικής Αγωγής και Αξιολόγησης

Κωνσταντίνος Η. Τσίγκος

Καθηγητής Διατροφής και Μεταβολισμού

Τζώρτζης Νομικός

Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας

Ζωή Ρουμπιδάκη

Η Ζωή Ρουμπιδάκη

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2)** Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

*«Στο Χρυσανθάκι μου, το Νικολή μου και το Ιωαννάκι μου
που φωτίζουν τη ζωή μου με την υποστήριξη,
την κατανόηση, την υπομονή και την αγάπη τους».*

*«Σε όλους εκείνους που πιστεύουν ακόμη ότι μπορούν να
δημιουργήσουν ένα καλύτερο και ομορφότερο αύριο».*

«Όταν θέλεις κάτι πραγματικά όλο το σύμπαν συνωμοτεί υπέρ σου».

«Ο Αλχημιστής», Paulo Coelho

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ιωάννη Μανιό που μου εμπιστεύτηκε την ανάθεση του θέματος και υπήρξε αρωγός καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησής της. Ομοίως ευχαριστώ θερμά τον κ. Γιώργο Μοσχώνη για την υπομονή και την συμπαράστασή του χωρίς την οποία η συγγραφή και ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου διατριβής δεν θα ήταν εφικτή. Παράλληλα θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το διδακτικό και υποστηρικτικό προσωπικό του μεταπτυχιακού προγράμματος τόσο για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετάσχω όσο και για την εξαιρετική συνεργασία και βοήθειά τους όλο αυτό το διάστημα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά	9
Abstract	11
1. Εισαγωγή.....	16
1.1 Ορισμός Σακχαρώδους Διαβήτη	16
1.2 Επιπολασμός.....	16
1.3 Οικονομικά στοιχεία.....	16
1.4 Τύποι ΣΔ.....	16
1.5 Διαγνωστικά Κριτήρια ΣΔ.....	18
1.6 ΣΔΤ2.....	18
1.6.1 Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔΤ2	18
1.6.1.1 Μη τροποποιήσιμοι.....	19
1.6.1.2 Τροποποιήσιμοι.....	19
1.6.2 Ινσουλινοευαισθησία και Ινσουλινοαντίσταση	20
1.6.2.1 Μηχανισμοί ανάπτυξης Ινσουλινοαντίστασης.....	21
1.6.2.1.1 Ινσουλινοαντίσταση και Νευροενδοκρινικό σύστημα	21
1.6.2.1.2 Ινσουλινοαντίσταση και Λιπώδης ιστός.....	22
1.6.2.1.3 Ινσουλινοαντίσταση και Ήπαρ.....	23
1.6.2.1.4 Ινσουλινοαντίσταση και Μυϊκός ιστός.....	23
1.6.3 Πρόληψη και διαχείριση του ΣΔΤ2	24
1.6.3.1 ΣΔΤ2 και Άσκηση.....	24
1.6.3.1.1 Μηχανισμοί μεταφοράς γλυκόζης στο μυϊκό ιστό	24
1.6.3.1.1.1 Ινσουλινοεξαρτώμενος μηχανισμός.....	25
1.6.3.1.1.2 Μη-ινσουλινοεξαρτώμενος μηχανισμός.....	25
1.6.3.1.2 Επιδράσεις της άσκησης στον γλυκαιμικό έλεγχο	26
1.6.3.1.2.1 Αερόβια άσκηση	26
1.6.3.1.2.2 Αναερόβια άσκηση	26
1.6.3.1.2.3 Συνδυασμός αερόβιας και αναερόβιας άσκησης	27
1.6.3.1.3 Οι επιδράσεις της άσκησης στο σωματικό βάρος	27
1.6.3.2 Ο ρόλος της διατροφής στην πρόληψη και διαχείριση του ΣΔΤ2	27
1.6.3.2.1 Ο ρόλος της διατροφικής πρωτεΐνης	28
1.6.3.2.1.1 Ζωικές πρωτεΐνες και προϊόντα	28
1.6.3.2.1.2 Φυτικές πρωτεΐνες.....	29

1.6.3.2.2 Ο ρόλος των υδατανθράκων	29
1.6.3.2.2.1 Δίαιτες με βάση το ποσοστό των υδατανθράκων	30
1.6.3.2.2.2 Δίαιτες με βάση το γλυκαιμικό δείκτη.....	30
1.6.3.2.2.3 Δημητριακά προϊόντα	32
1.6.3.2.2.4 Διαιτητικές Ίνες	33
1.6.3.2.3 Φρούτα, λαχανικά και όσπρια	34
1.6.3.2.3.1 Λούπινα.....	35
1.6.3.2.4 Ο ρόλος των λιπαρών	36
1.6.3.2.4.1 Ελαιόλαδο	37
1.6.3.2.4.2 Ξηροί καρποί.....	37
1.6.4 Σημασία των μεταγευματικών επιπέδων της γλυκόζης στη διαχείριση του ΣΔΤ2 .	38
2. Σκοπός	39
3. Μεθοδολογία	40
3.1 Πειραματικός Σχεδιασμός	40
3.2 Εθελοντές.....	41
3.3 Υπό Μελέτη Συνταγές.....	43
3.4 Αξιολόγηση της Διατροφικής Πρόσληψης	44
3.5 Ανθρωπομετρήσεις.....	44
3.5.1 Βάρος-Ύψος.....	44
3.5.2 Περίμετροι	45
3.6 Ανάλυση σύστασης Σώματος	45
3.7 Μέτρηση αρτηριακής πίεσης.....	45
3.8 Βιοχημικές Αναλύσεις.....	45
3.9 Στατιστική Ανάλυση.....	47
4. Αποτελέσματα	48
5. Συζήτηση	58
6. Συμπεράσματα.....	63
7. Βιβλιογραφία.....	64

Περίληψη στα Ελληνικά

Σκοπός: Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης, της ινσουλίνης και του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR μετά από κατανάλωση τριών σύνθετων γευμάτων, υψηλών σε διαιτητικές ίνες και χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, σε ασθενείς με ΣΔΤ2.

Μεθοδολογία: 24 εθελοντές συμμετείχαν σε μία διασταυρούμενη κλινική δοκιμή όπου κατανάλωσαν σε τέσσερις διαφορετικές ημέρες μία μερίδα από κάθε γεύμα και ένα διάλυμα γλυκόζης, καθένα από τα οποία παρείχε 50gr υδατανθράκων. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος κατά τις χρονικές στιγμές T0 (προγευματικά) και T30, T60, T90 και T120 (μεταγευματικά) με κύριο στόχο την αξιολόγηση της γλυκόζης και ινσουλίνης ορού και του δείκτη HOMA-IR. Άλλες παράμετροι που εκτιμήθηκαν συμπεριλαμβάνουν ανθρωπομετρήσεις (βάρος, ύψος, υπολογισμός BMI κλπ) καθώς και λιπιδαιμικό προφίλ.

Αποτελέσματα: Και τα τρία γεύματα οδήγησαν μετά την κατανάλωση τους σε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης ορού σε σχέση με το διάλυμα γλυκόζης ($P<0,001$). Η τιμή του δείκτη HOMA-IR βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη μετά την κατανάλωση του κάθε γεύματος σε σχέση με το διάλυμα γλυκόζης στα 30 και 60 λεπτά μεταγευματικά και η διαφορά αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική και στα 90 λεπτά για τα κοτομπιφτέκια και τον μουσακά λαχανικών ($P<0,001$) και στις δύο ώρες μεταγευματικά για τον μουσακά λαχανικών ($P=0,010$). Το εμβαδόν υπό την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC: Area Under the Curve) για τη γλυκόζη βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερο για όλα τα γεύματα σε σχέση με το διάλυμα της γλυκόζης ($P<0,001$). Τέλος όσον αφορά τη σύγκριση των γευμάτων μεταξύ τους, ο μουσακάς λαχανικών οδήγησε σε χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης σε σχέση με τη χορτόπιτα στις 2 ώρες μεταγευματικά ($P=0,026$) και αυτή ήταν η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά.

Συμπέρασμα: Τα τρία σύνθετα γεύματα που εξετάστηκαν βρέθηκε να οδηγούν σε βελτίωση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απάντησης (επίπεδα ινσουλίνης ορού, τιμές δείκτη HOMA-IR, εμβαδόν AUC) σε σχέση με το διάλυμα γλυκόζης. Η γλυκόζη αίματος επανήλθε στα επίπεδα νηστείας στα 90 λεπτά μεταγευματικά για τον μουσακά λαχανικών και στις 2 ώρες για τα άλλα 2 γεύματα. Συμπερασματικά τα υπό μελέτη γεύματα θα μπορούσαν να ενσωματωθούν στα πλαίσια ενός υγιεινού διαιτολογίου για ασθενείς με ΣΔΤ2.

Ζωή Ρουμπιδάκη

Λέξεις κλειδιά: Διαβήτης, Μεταγευματική γλυκαιμία, Σύνθετα γεύματα, Γλυκαιμικός δείκτης, Διαιτητικές ίνες.

Abstract

Objectives: The purpose of the present study is to assess the postprandial levels of glucose, insulin and HOMA-IR index after the consumption of three ready-to-eat mixed meals, with a low glycemic index and high in dietary fibres, in patients with Type 2 Diabetes Mellitus.

Methods: This is a cross-over clinical trial with 24 participants who consumed in four different occasions one portion of every tested meal and 50gr of glucose, each one containing 50gr of carbohydrates. Blood samples were collected at T0 (before consumption), T30, T60, T90 and T120 (postprandially) in order to evaluate serum glucose and insulin levels as well as HOMA-IR index. Anthropometrics (body weight, height, BMI etc.) and lipid profile were also measured.

Results: All three meals led to statistically significant lower serum glucose levels compared to 50gr of glucose load ($P<0,001$). HOMA-IR index values were also found statistically significant lower for all tested meals at T30 and T60 postprandially ($P=0,004$ and $P<0,001$) and the difference was still statistically significant at T90 for the “chicken burgers with boiled vegetables” and the “vegetable moussaka” ($P<0,001$) and at T120 for “vegetable moussaka” ($P=0,010$). The area under the curve (AUC) for glucose was statistically significant smaller for all three tested meals in comparison with the 50gr of glucose load. Lastly, regarding the comparison between the tested meals, “vegetable moussaka” was the only meal which led to statistically significant lower insulin levels postprandially compared to “wild greens pie” at T120 ($P=0,026$).

Conclusions: The three ready-to-eat mixed meals which were assessed were found able to significantly lower the postprandial glycemic response (serum insulin, HOMA-IR, AUC) compared to the oral glucose load. Plasma glucose returned to fasting plasma levels at T90 for “vegetable moussaka” and at T120 for the other 2 meals. In conclusion, the three studied ready-to-eat meals could be considered as healthy choices for patients with Type 2 Diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes, Postprandial glycemia, Mixed meals, Glycemic index

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν.1: Διαγνωστικά κριτήρια ΣΔ και προδιαβήτη.....	σ.18
Πίν.2: Πειραματικός σχεδιασμός κλινικής μελέτης.....	σ.40
Πίν.3: Πλάνο των μετρήσεων που διεξήχθησαν στο πλαίσιο της μελέτης.....	σ.42
Πίν.4: Παρουσίαση των υπό μελέτη συνταγών και των μερίδων τους.....	σ.43
Πίν.5: Διατροφική Ανάλυση των υπό μελέτη συνταγών.....	σ.43
Πίν.6: Αρχή των βιοχημικών μεθόδων των προσδιοριζόμενων δεικτών.....	σ.46
Πίν.7: Περιγραφικά κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά εθελοντών.....	σ.48
Πίν.8: Περιγραφικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εθελοντών ανά φύλο.....	σ.49
Πίν.9: Περιγραφικά κλινικά χαρακτηριστικά των εθελοντών ανά φύλο.....	σ.50
Πίν.10: Μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης ορού.....	σ.54
Πίν.11: Μεταβολές στα επίπεδα ινσουλίνης ορού.....	σ.55
Πίν.12: Μεταβολές στα επίπεδα του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR.....	σ.56

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διαγρ.1: Μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης ορού	σ.53
Διαγρ.2: Εμβαδόν της περιοχής υπό την καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου (AUC) για τις μεταβολές της γλυκόζης και της ινσουλίνης.....	σ.57

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ελληνικοί όροι	
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΣΔΤ1	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1
ΣΔΤ2	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
ΣΔΚ	Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
ΚΑΝ	Καρδιοαγγειακή Νόσος
ΙΑ	Ινσουλινοαντίσταση
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΔΙ	Διαιτητικές Ίνες
ΔΔΙ	Διαλυτές Διαιτητικές Ίνες
ΜΔΔΙ	Μη Διαλυτές Διαιτητικές Ίνες
ΣΒ	Σωματικό Βάρος
ΛΙ	Λιπώδης Ιστός
ΕΔ	Ενδοπλασματικό Δίκτυο
ΓΔ	Γλυκαιμικός Δείκτης
Ξενόγλωσσοι όροι	
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IDF	International Diabetes Federation
ADA	American Diabetes Association
BDA	British Dietetic Association
USFDA	US Food and Drug Administration
USD	United States Dollars
ICA	Islet Cell Antibodies
IAA	Insulin Autoantibodies
GAD	Glutamic Acid Decarboxylase
HLA	Human Leucocyte Antigen
NDM	Neonatal Diabetes Mellitus
MODY	Maturity-onset Diabetes of the Young
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
TAG	Triacylglycerols
DAG	Diacylglycerols
TC	Total Cholesterol
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol
VLDL-C	Very Low Density Lipoprotein Cholesterol
HbA1c	Glycated hemoglobin
BMI	Body Mass Index
IR	Insulin Receptor
IRSs	Insulin Receptor Substrates
TNFα	Tumor Necrosis Factor alpha

NF-κB	Nuclear Factor Kappa B
JNK	c-JUN N-terminal kinase
ROS	Reactive oxygen species
PKC	Protein kinase C
PKB	Protein kinase B
GSK3	Glycogen Synthase Kinase3
SFA	Saturated fatty acids
11β-HSD-1	11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1
FA	Fatty acids
FFA	Free fatty acids
PPARγ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
HSL	Hormone-sensitive lipase
PDK1	Phosphoinositide-dependent kinase 1
AMPK	5'-adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase
LKB1	Liver Kinase B1
CaMKK2	Calcium/calmodulin dependent protein kinase kinase 2
GIP	Glucose-dependent insulintropic polypeptide
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
AUC	Area under the curve
MUFAs	Mono-unsaturated fats
PUFAs	Polyunsaturated fats
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-estimated insulin resistance
ANCOVA	Analysis of Covariance

1. Εισαγωγή

1.1 Ορισμός Σακχαρώδους Διαβήτη

Ως Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) ορίζεται μία ομάδα μεταβολικών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας (1). Διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης ή στη δράση της στην περιφέρεια ή συνδυασμός και των δύο οδηγεί στην ανάπτυξη ΣΔ και οφείλεται σε ποικίλα αίτια. Παθογενετικοί μηχανισμοί οι οποίοι οδηγούν στην ανάπτυξη ΣΔ περιλαμβάνουν τόσο την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων με συνέπεια την πλήρη έλλειψη ινσουλίνης όσο και άλλες διαταραχές που έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης (ΙΑ). Συνέπεια όλων των παραπάνω είναι η διαταραχή του μεταβολισμού όχι μόνο των υδατανθράκων αλλά και των πρωτεϊνών και των λιπών.

1.2 Επιπολασμός

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ο αριθμός των πασχόντων από ΣΔ παγκοσμίως έχει τετραπλασιαστεί μέσα στην τελευταία τεσσαρακονταετία φτάνοντας τα 422 εκατομμύρια σύμφωνα με τα στοιχεία του 2014 από 108 εκατομμύρια το 1980 με τον επιπολασμό της νόσου να αυξάνεται στο 8.5% το 2014 από το 4.7% το 1980 (2). Όσον αφορά τον επιπολασμό της νόσου στην Ευρώπη ανέρχεται στο 9.1% του πληθυσμού και 58.9 εκατομμύρια πάσχοντες με βάση τα στοιχεία του IDF για το 2015 για την ηλικιακή ομάδα 20 - 79 ετών (3) και ειδικότερα για την Ελλάδα, στο 9.1% του πληθυσμού για το 2016 (9.5% των ανδρών και 8.8% των γυναικών) (4).

1.3 Οικονομικά στοιχεία

Υπολογίζεται ότι ο ΣΔ ευθύνεται για το 9% το των συνολικών εξόδων για την υγεία στην Ευρώπη για το 2015, ποσοστό που ισούται με 156-290 δισεκατομμύρια USD και μεταφράζεται σε 2,610-4,854 USD ανά άτομο που πάσχει από ΣΔ ανά έτος (3).

1.4 Τύποι ΣΔ

Ο ΣΔ μπορεί να κατηγοριοποιηθεί στους ακόλουθους τύπους (1,5):

- **ΣΔ Τύπου 1 (ΣΔΤ1):** Αποτελεί το 5-10% των περιπτώσεων ΣΔ. Οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και οδηγεί σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης. Το 85-90% των πασχόντων εμφανίζουν ένα ή περισσότερα αυτοαντισώματα έναντι των κυττάρων των νησιδίων (ICA: αντινησιδιακά αντισώματα), της ινσουλίνης

(IAA), του GAD (GAD: glutamic acid decarboxylase) ή της τυροσινικής φωσφατάσης IA-2 και IA-2β ενώ συγχρόνως φαίνεται να υπάρχει και ισχυρή συσχέτιση με γονίδια του συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA: human leucocyte antigen).

- **ΣΔ Τύπου 2 (ΣΔΤ2):** Αποτελεί το 90-95% των περιπτώσεων ΣΔ και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ΙΑ, δηλαδή μείωση της δράσης της ινσουλίνης στην περιφέρεια, ενώ μπορεί να συνυπάρχει διάφορου βαθμού διαταραχή της ινσουλινικής έκκρισης. Κατά τα πρώτα στάδια οι ασθενείς εμφανίζουν φυσιολογικά ή και αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης ακολουθεί όμως προοδευτική μείωση και απώλεια της ικανότητας έκκρισης ινσουλίνης. Παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί ανάπτυξης ΣΔΤ2 δεν είναι πλήρως κατανοητοί γνωρίζουμε ότι δεν οφείλεται σε αυτοάνοσο υπόβαθρο αλλά συσχετίζεται ισχυρά με γενετικούς παράγοντες. Από την άλλη πλευρά οι περισσότεροι πάσχοντες από ΣΔΤ2 είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και η παχυσαρκία συσχετίζεται με την εμφάνιση ΙΑ. Ακόμη όμως και αν οι πάσχοντες είναι φυσιολογικού βάρους μπορεί να έχουν αυξημένο ποσοστό λίπους και κυρίως στην κοιλιακή χώρα.
- **ΣΔ Κύησης (ΣΔΚ):** Διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια του δευτέρου ή τρίτου τριμήνου της κύησης.
- **ΣΔ που οφείλεται σε άλλα αίτια όπως:**
 1. Μονογονιδιακά σύνδρομα (νεογνικός ΣΔ ή NDM και ο MODY: maturity-onset diabetes of the young κ.α.).
 2. Νοσήματα του παγκρέατος (πακρεατίτιδα, τραυματική ή φλεγμονώδης καταστροφή ή παγκρεατεκτομή, καρκίνος του παγκρέατος, κυστική ίνωση, αιμοχρωμάτωση κ.α.)
 3. Ενδοκρινοπάθειες, συνήθως με συνύπαρξη κάποιου βαθμού διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης (ακρομεγαλία, σύνδρομο Cushing, γλουκαγόνωμα, φαιοχρωμοκύττωμα, σωματοστατίνωμα, αλδοστερόνωμα κ.α.)
 4. ΣΔ οφειλόμενος σε φάρμακα ή χημικά (γλυκοκορτικοειδή, νικοτινικό οξύ, α-ιντερφερόνη, θειαζίδες, β-αδρενεργικοί αγωνιστές, πενταμιδίνη, Vacor κ.α.)
 5. Λοιμώξεις (συγγενής ερυθρά, ιός Coxsackie B, Κυτταρομεγαλοϊός, αδενοϊός, ιός της παρωτίτιδας κ.α.)
 6. Σπάνιες μορφές (σύνδρομο ‘‘Stiff man’’, συστηματικός ερυθματώδης λύκος με αντισώματα έναντι της ινσουλίνης κ.α.)

7. ΣΔ σχετιζόμενος με άλλα γενετικά σύνδρομα (σύνδρομο Down, σύνδρομο Klinefelter, σύνδρομο Turner, Χορεία του Huntington, σύνδρομο Prader-Willi κ.α.).

1.5 Διαγνωστικά Κριτήρια ΣΔ

Στον **Πίνακα 1** αναγράφονται τα διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΔ σύμφωνα με τον American Diabetes Association (ADA) (5).

Πίνακας 1 Διαγνωστικά κριτήρια ΣΔ και προδιαβήτη

ADA, 2015 (5)			
Κατάσταση	Γλυκόζη στις 2 ώρες (OGTT με 75gr γλυκόζης)	Γλυκόζη νηστείας (8 ώρες)	Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (HbA _{1c})
Μονάδες μέτρησης	mmol/l(mg/dl)	mmol/l(mg/dl)	%
Φυσιολογικές τιμές	<7.8 (<140)	<5.6 (<100)	<5.7
Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG)		≥5.6(≥100) & ≤6.9(≤125)	≥5.7 & ≤6.4
Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT)	≥7.8 (≥140) & ≤11.0 (≤199)		≥5.7 & ≤6.4
Σακχαρώδης Διαβήτης	≥11.1 (≥200)	≥7.0 (≥126)	≥6.5

1.6 ΣΔΤ2

1.6.1 Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔΤ2

Πολλοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί ως υπεύθυνοι για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να διαχωριστούν σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες αποτελούν το κλειδί τόσο για την πρόληψη όσο και την αντιμετώπιση-διαχείριση του ΣΔΤ2. Οι υπεύθυνοι οργανισμοί παγκοσμίως, με μικρές διαφορές μεταξύ τους, αναγνωρίζουν και εφιστούν την προσοχή για τους εξής παράγοντες κινδύνου (1,6–12):

1.6.1.1 Μη τροποποιήσιμοι

- **Ηλικία** (1,6–12): >40-45 ετών (ενώ ο κίνδυνος αυξάνεται εκθετικά για άτομα ηλικίας >65 ετών) για τους Καυκάσιους και >25 ετών για τους Αφρικανούς, τους Αφρικανούς της Καραϊβικής και τους Νοτιοασιάτες. Παρόλα αυτά ο ΣΔΤ2 αυξάνει σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και πλέον υπάρχουν αναφορές εμφάνισης της νόσου και σε παιδιά και εφήβους (1). Για το λόγο αυτό ο ADA συστήνει ότι ο έλεγχος για την ανάδειξη πιθανού προδιαβήτη και ΣΔΤ2 πρέπει να γίνεται σε άτομα οποιασδήποτε ηλικίας που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα και έχουν άλλον ένα ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (ακόμη και αν είναι ασυμπτωματικά) και σε ενήλικες χωρίς παράγοντες κινδύνου στην ηλικία των 45 ετών (13).
- **Οικογενειακό ιστορικό-Γενετική προδιάθεση** (1,6–12) : Συγγενείς πρώτου βαθμού που πάσχουν από ΣΔΤ2.
- **Εθνικότητα/Φυλή** (1,6–12): Σε ορισμένες εθνικότητες και φυλές ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ2 είναι αυξημένος κατά 2-6 φορές. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται Αφρικανοί, Αφρικανοί της Καραϊβικής, Αφρο-Αμερικανοί, Νοτιοασιάτες, Αμερικανοασιάτες, γηγενείς της Αλάσκας, Αμερικανοί και γηγενείς των νησιών του Ειρηνικού, Ισπανοί/Ισπανοί της Λατινικής Αμερικής, Ινδοί και Κινέζοι.
- **Ιστορικό γέννησης βρέφους >4,5-5 kg** (8–10,12).
- **Ιστορικό γέννησης βρέφους με χαμηλό βάρος γέννησης** (6,7,14–19): Η φτωχή διατροφή κατά την διάρκεια της κύησης καθώς και άλλοι παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε χαμηλό βάρος γέννησης που έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΤ2 (The thrifty phenotype hypothesis (20)).
- **Ιστορικό διαβήτη κύησης (ΣΔΚ)** (1,6–12): Γυναίκες που εμφάνισαν ΣΔΚ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΤ2.
- **Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών** (6,8–12).
- **Άλλα:** Οι υπό θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα και οι πάσχοντες από σχιζοφρένεια ή (8) διπολική διαταραχή (8,9).

1.6.1.2 Τροποποιήσιμοι

- **Υπερβαρότητα και παχυσαρκία** (1,6–12): Η υπερβαρότητα που ορίζεται για τους ενήλικες ως BMI >25 kg/m² (και πάνω από 23 kg/m² για τους Ασιάτες (9)) και η παχυσαρκία ως BMI >30 kg/m² (21), ευθύνονται για το 65–80% των νέων περιστατικών ΣΔΤ2 (14). Ο κίνδυνος συσχετίζεται με την ηλικία έναρξης, τη διάρκεια και την αύξηση

του σωματικού βάρους (ΣΒ) κατά την ενήλικη ζωή (14). Εκτός από το BMI ο τύπος της παχυσαρκίας είναι βασικός παράγοντας στην ανάπτυξη ΣΔΤ2 καθώς η κεντρική παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο (8,10,12,14). Παρόλα αυτά για την εμφάνιση ΙΑ και ΣΔΤ2 σε άτομα με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία είναι απαραίτητο να συνυπάρχει και γενετική προδιάθεση (11).

- **Ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες** (6,7,14): Η υψηλή θερμιδική πρόσληψη, η μεγάλη κατανάλωση επεξεργασμένων υδατανθράκων-τροφών υψηλού γλυκαιμικού φορτίου και κορεσμένων λιπαρών σε συνδυασμό με την μειωμένη πρόσληψη διαιτητικών ινών (φρούτα, λαχανικά, προϊόντα ολικής άλεσης) αυξάνουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη παχυσαρκίας και ΣΔΤ2.
- **Μειωμένη φυσική δραστηριότητα** (1,6–12).
- **Υψηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ)** (1,6,7,9,10,12): 140/90 και άνω ή υπό φαρμακευτική αγωγή για υψηλή ΑΠ.
- **Δυσλιπιδαιμία** (1,6,9,10): HDL χοληστερόλη κάτω από 35 mg/dL, ή τριγλυκερίδια (TAG) πάνω από 250 mg/dL.
- **Προδιαβήτης** (6,7,10): επίπεδα HbA_{1c} από 5.7 έως 6.4 %, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη με γλυκόζη νηστείας 100–125 mg/dL (IFG: impaired fasting glucose) ή δοκιμασία ανοχής γλυκόζης στις 2 ώρες (oral glucose tolerance test: OGTT) μεταξύ 140–199 mg/dL (impaired glucose tolerance: IGT) (5).

1.6.2 Ινσουλινοευαισθησία και Ινσουλινοαντίσταση

Η ικανότητα ανταπόκρισης των ιστών στην ινσουλίνη χαρακτηρίζεται ως ινσουλινοευαισθησία και υπολογίζεται από την συγκέντρωση της ινσουλίνης που απαιτείται για να προκαλέσει το 50% της μέγιστης επίδρασης στην πρόσληψη της γλυκόζης (22). Όσο μικρότερη είναι η συγκέντρωση της ινσουλίνης που χρειάζεται για να επιτευχθεί η προαναφερθείσα επίδραση τόσο αυξάνει η ινσουλινοευαισθησία (22). Αντίθετα, σε καταστάσεις όπως η παχυσαρκία και ο ΣΔΤ2 η ανταπόκριση των ιστών στην ινσουλίνη μειώνεται και χαρακτηρίζεται ως ΙΑ. Η ΙΑ οδηγεί σε αντισταθμιστική αύξηση της παραγωγής ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και υπερινσουλιναίμία (23). Συγχρόνως η μειωμένη δράση της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους οδηγεί σε υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία λόγω (24):

- Αδυναμίας καταστολής της ηπατικής γλυκονεογένεσης.
- Μειωμένης πρόσληψης της γλυκόζης από τον μυϊκό και λιπώδη ιστό.
- Αδυναμίας καταστολής της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό.

1.6.2.1 Μηχανισμοί ανάπτυξης Ινσουλινοαντίστασης

Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την ανάπτυξη ΙΑ δεν είναι πλήρως γνωστοί αλλά γίνεται κατανοητό ότι πρόκειται για μία σύνθετη και πολυπαραγοντική διαδικασία. Η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή φαίνεται να διατηρεί τον κύριο ρόλο στην ανάπτυξη ΙΑ μέσω παραγόντων όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNFα: tumor necrosis factor alpha), το σύμπλοκο IKK (η ενεργοποίηση του οδηγεί σε απελευθέρωση του NF-κΒ) και η c-JUN N-terminal κινάση (JNK) (25).

Το οξειδωτικό stress (κυρίως μέσω αύξησης των ενεργών μορφών οξυγόνου ROS: Reactive oxygen species) μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση των μηχανισμών της φλεγμονής μέσω μιας σειράς σηματοδοτικών μονοπατιών (π.χ. NF-κΒ, JNK) που περιλαμβάνουν πολλές κινάσες σερίνης/θρεονίνης (PKC: protein kinase C/πρωτεϊνική κινάση, PKB: protein kinase B/πρωτεϊνική κινάση B, GSK3: Glycogen Synthase Kinase3/κινάσης 3 της συνθάσης του γλυκογόνου) (26). Οι κινάσες αυτές μπορούν να φωσφορυλιώσουν τον υποδοχέα της ινσουλίνης (IR: Insulin Receptor) ή τα υποστρώματα του υποδοχέα (IRSs: Insulin Receptor Substrates) σε θέσεις σερίνης/θρεονίνης (27) και μελέτες δείχνουν ότι η φωσφορυλίωση του IRS-1 σε μία κρίσιμη θέση σερίνης/θρεονίνης οδηγεί σε ταχεία αποικοδόμηση του υποστρώματος και αποδυνάμωση του σήματος της ινσουλίνης (28,29). Η υπερβάλλουσα θερμιδική πρόσληψη, κυρίως υψηλή σε λίπος, έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ΙΑ μέσω ενεργοποίησης των μηχανισμών της φλεγμονής (30). Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα (31,32) και τα ωμέγα-6 μπορούν να θεωρηθούν ως προφλεγμονώδεις παράγοντες (32) ενώ λειτουργικές διαταραχές των μιτοχονδρίων (33) και άθροιση διακυλογλυκερολών (DAG) και κεραμιδίων (‘‘Υπόθεση της υπερφόρτωσης με λιπίδια’’) αποτελούν επιπρόσθετους μηχανισμούς που έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη ΙΑ (32,34).

1.6.2.1.1 Ινσουλινοαντίσταση και Νευροενδοκρινικό σύστημα

Φαίνεται ότι ο υποθάλαμος διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη συστηματικής ΙΑ καθώς δίαιτες υψηλές σε κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA: Saturated fatty acids) ενεργοποιούν την φλεγμονώδη διαδικασία και έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και τη λεπτίνη (32). Ως αποτέλεσμα, διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ των σημάτων κορεσμού-αισθήματος πείνας και αυξάνεται η θερμιδική πρόσληψη. Εκτός από τα παραπάνω ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων εμπλέκεται στην ανάπτυξη ΙΑ και με άλλους μηχανισμούς. Παράγοντες όπως η αύξηση του stress (ψυχολογικό stress, έλλειψη ύπνου), η εξωγενής λήψη γλυκοκορτικοειδών ή η ενδογενής αύξηση τους (σ. Cushing, κεντρική παχυσαρκία) μπορούν να

οδηγήσουν στην αύξηση των επιπέδων ορμονών όπως η κορτιζόλη και οι κατεχολαμίνες (35,36). Έτσι, οι κατεχολαμίνες μέσω σύνδεσής τους με τους α_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης (36), ενώ η σύνδεση της κορτιζόλης στον υποδοχέα της επάγει την μεταγραφή γονιδίων που συνδέονται με διαταραχή της πρόσληψης της γλυκόζης από τον μυϊκό και τον λιπώδη ιστό (35). Ειδικότερα φαίνεται ότι η κορτιζόλη διαταράσσει το σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης κυρίως στα λιπώδη κύτταρα του σπλαχνικού λίπους (37). Επιπλέον η αύξηση του σπλαχνικού λίπους φαίνεται ότι αυξάνει την μετατροπή της ανενεργής κορτιζόνης στην ενεργή της μορφή την κορτιζόλη μέσω του ενζύμου 11 β -υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 1 (11 β -HSD-1: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1) οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο (37,38).

1.6.2.1.2 Ινσουλινοαντίσταση και Λιπώδης ιστός

Η πλεονάζουσα θερμιδική πρόσληψη έχει ως συνέπεια την περίσσεια υποστρωμάτων (λίπος και υδατάνθρακες) τα οποία αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό (ΛΙ) ως TAG (39). Ο ΛΙ μπορεί να αυξήσει την αποθηκευτική του ικανότητα μέσω υπερτροφίας των ήδη υπαρχόντων λιποκυττάρων αλλά και μέσω διαφοροποίησης προς νέα λιποκύτταρα των άωρων αδιαφοροποίητων μεσεγχυματικών κυττάρων που διαθέτει (32). Παρόλα αυτά φαίνεται πως η αύξηση του ΛΙ παραμένει χωρίς αρνητικές επιπτώσεις μέχρι ενός κρίσιμου σημείου. Η υποξία που εμφανίζεται σταδιακά οδηγεί σε stress το ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ), μειώνει τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης και ενεργοποιεί την φλεγμονώδη διαδικασία (40–42). Λόγω της φλεγμονής:

- Η απελευθέρωση κυτοκινών οδηγεί σε μετανάστευση των M1 μακροφάγων στον ΛΙ, η φλεγμονή επιτείνεται και απελευθερώνονται νέες κυτοκίνες (39,43).
- Ο TNF- α αναστέλλει τους PPAR γ και κατ' επέκταση τη διαφοροποίηση των άωρων αδιαφοροποίητων μεσεγχυματικών κυττάρων σε νέα λιποκύτταρα (44–46). Συγχρόνως η αυξημένη ροή λιπαρών οξέων (FA: fatty acids) εντός των υπερτροφικών λιποκυττάρων οδηγεί σε κυτταρική νέκρωση, και εκ νέου απελευθέρωση κυτοκινών με συνέπεια την εμφάνιση ΙΑ εντός του λιποκυττάρου (32).

Με την εμφάνιση της ΙΑ ξεκινάει ένας νέος φαύλος κύκλος:

- Η δράση της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (HSL: Hormone-sensitive lipase) δεν αναστέλλεται, η λιπόλυση συνεχίζεται και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA: free fatty acids) από το ΛΙ καταλήγουν στο ήπαρ και τους σκελετικούς μύες (έκτοπο λίπος) με συνέπεια την λιποτοξικότητα και την αύξηση της συστηματικής ΙΑ (47,48).

- Η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία ενεργοποιεί την λιποπρωτεϊνική λιπάση η οποία απελευθερώνει νέα FFA από τις VLDL (Very Low Density Lipoproteins) και τα χυλομικρά (δυσλιπιδαιμία σχετιζόμενη με παχυσαρκία και ΣΔΤ2) (32,49).
- Η επανεστεροποίηση των FFA σε TAG αυξάνει το stress του ΕΔ και ενεργοποιεί το σηματοδοτικό μονοπάτι της IKK ενώ συγχρόνως αυξάνονται και τα επίπεδα των DAG και κεραμιδίων με συνέπεια την επίταση της ΙΑ (32,50–52).

Σε αντίθεση με τα παραπάνω η κατανάλωση ω-3 και πολυφαινολών ενισχύει τη δράση των PPAR γ (45,46,53), επιτρέποντας την διαφοροποίηση των άωρων αδιαφοροποίητων μεσεγγυματικών κυττάρων σε νέα λιποκύτταρα, περιορίζοντας έτσι τη φλεγμονή.

1.6.2.1.3 Ινσουλिनoαντίσταση και Ήπαρ

Το ήπαρ δεν διαθέτει την ικανότητα του ΛΙ να αποθηκεύει λίπος χωρίς την εμφάνιση επιπτώσεων. Όπως προαναφέρθηκε η αυξημένη ταχύτητα απελευθέρωσης FA από το ΛΙ (και ιδιαίτερα από το σπλαχνικό λίπος (54)) οδηγεί σε συσσώρευσή τους στο ήπαρ και συγχρόνως ο αυξημένος ρυθμός μετατροπής τους σε TAG αυξάνει τα επίπεδων των DAG οδηγώντας σε διαταραχή του σηματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης (32,54,55). Με την ενεργοποίηση των κυττάρων του Kupffer παράγονται στο ήπαρ κυτοκίνες, ενώ η φλεγμονώδης διαδικασία ενισχύεται με περαιτέρω ενεργοποίηση του NF- κ B με συνέπεια την εμφάνιση ΙΑ (32). Λόγω της ΙΑ:

- Η γλυκονεογένεση δεν καταστέλλεται και συνεχίζεται (54).
- Διαταράσσεται η σύνθεση των λιποπρωτεϊνών με αύξηση των VLDL και μείωση των HDL (32,34).

1.6.2.1.4 Ινσουλινoαντίσταση και Μυϊκός ιστός

Η ινσουλινoευαισθησία των σκελετικών μυών είναι καθοριστική για την ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης καθώς λόγω της υψηλής μεταβολικής τους δραστηριότητας είναι υπεύθυνοι για την πρόσληψη και χρήση του 80% της γλυκόζης μέσω των σηματοδοτικών μονοπατιών της ινσουλίνης (24). Οι κυτοκίνες που απελευθερώνονται από το ήπαρ και το ΛΙ συμβάλουν και στην ανάπτυξη ΙΑ στους σκελετικούς μύες (32). Επίσης η αυξημένη ροή λιπιδίων προς τους μύες οδηγεί στο σχηματισμό TAG, DAG και κεραμιδίων (κύριο υπόστρωμα το παλμιτικό) με σύγχρονη ατελή/μειωμένη οξείδωση των FA και συσσώρευσή τους (51,52,54,56). Αποτέλεσμα της συσσώρευσης φαίνεται να είναι η ανάπτυξη stress στα μιτοχόνδρια που οδηγεί στη δυσλειτουργία τους και εμφάνιση ΙΑ στους σκελετικούς μύες. Παράγοντες όπως η μειωμένη

φυσική δραστηριότητα και η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη και παχυσαρκία (54) φαίνεται να επηρεάζουν την λειτουργία των μιτοχονδρίων καθώς η δυσλειτουργία τους αίρεται οξέως με μείωση της πρόσληψης FA (57).

1.6.3 Πρόληψη και διαχείριση του ΣΔΤ2

Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου ενοχοποιούνται σχεδόν για το 80% της αύξησης του επιπολασμού της νόσου (14). Η υπερβαρότητα και παχυσαρκία που λαμβάνουν επιδημικές διαστάσεις (58) και προκύπτουν από συνδυασμό αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης, κακής ποιότητας διατροφής και μειωμένης φυσικής δραστηριότητας έχουν συνδεθεί τόσο με την εμφάνιση ΙΑ και ΣΔΤ2 όσο και με τη φτωχή διαχείριση του γλυκαιμικού ελέγχου (59). Η αναγκαιότητα της διαχείρισης του ΣΒ στα άτομα υψηλού κινδύνου αλλά και τους ήδη πάσχοντες περιλαμβάνεται σε όλες τις συστάσεις (59–64). Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται μέσα από παρεμβάσεις που δείχνουν ότι ακόμη και μικρές αλλαγές στον τρόπο ζωής όπως η μείωση του ΣΒ κατά 5% μπορούν να οδηγήσουν σε βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο (65).

Παρόλο που πολλοί φαρμακευτικοί παράγοντες είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί ο ρόλος της σωστής διατροφής και της τακτικής φυσικής δραστηριότητας παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος στη διαχείριση του γλυκαιμικού ελέγχου αλλά και στην πρόληψη του ΣΔΤ2 καθώς μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης κατά 58% (66–68).

1.6.3.1 ΣΔΤ2 και Άσκηση

Τα οφέλη της άσκησης τόσο ως προς τον γλυκαιμικό έλεγχο όσο και ως προς άλλους παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων (ΚΑΝ) είναι καλά τεκμηριωμένα από την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία (69). Η συστηματική άσκηση έχει την ικανότητα να βελτιώσει το γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας τα επίπεδα της HbA_{1c} έως και 0,66% ανεξάρτητα της διατροφής και της απώλειας ΣΒ (70).

Όπως γνωρίζουμε ο ΣΔΤ2 οφείλεται κυρίως στο συνδυασμό μειωμένης ικανότητας των ινσουλινοεξαρτώμενων ιστών να ανταποκριθούν σωστά στην ινσουλίνη, κατάσταση γνωστή ως ΙΑ, και ανεπαρκούς παραγωγής ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος (1).

1.6.3.1.1 Μηχανισμοί μεταφοράς γλυκόζης στο μυϊκό ιστό

Η μεταφορά της γλυκόζης εντός των σκελετικών μυών επιτυγχάνεται μέσω των GLUT πρωτεϊνικών μεταφορέων και παρόλο που ο μυϊκός ιστός διαθέτει και άλλες ισομορφές, η

GLUT4 είναι η κύρια ισομορφή που συναντάται σε αυτόν (71). Η ενεργοποίηση των GLUT4 μεταφορέων στο μυϊκό ιστό μπορεί να γίνει μέσω δύο διαφορετικών μονοπατιών εκ των οποίων το ένα είναι ινσουλινοεξαρτώμενο ενώ το άλλο μη-ινσουλινοεξαρτώμενο και οφείλεται στις μυϊκές συσπάσεις (69,72,73).

1.6.3.1.1.1 Ινσουλινοεξαρτώμενος μηχανισμός

Τόσο κατά το την ηρεμία όσο και κατά το μεταγευματικό στάδιο, η γλυκόζη εισέρχεται στους μύες μέσω της ινσουλινοεξαρτώμενης οδού έτσι ώστε να αναπληρώσει τις αποθήκες του μυϊκού γλυκογόνου (74). Η ινσουλίνη συνδέεται στον υποδοχέα της (IR), μία ετεροτετραμερή διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη με δύο α και δύο β υπομονάδες (75), ο οποίος αυτοφωσφορυλιώνεται, αποκτά δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης και φωσφορυλιώνει τα ενδοκυττάρων υποστρώματα (IRSs) (75–77). Στο φωσφορυλιωμένο IRS δεσμεύεται μία ετεροδιμερής πρωτεΐνη η κινάσης της 3-φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης (PI3-K: protein phosphatidylinositol 3-kinase) που ενεργοποιείται και φωσφορυλιώνει τα φωσφολιποειδή της ομάδας της φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης της περικυτταρικής μεμβράνης (78,79). Η σύνδεση σε αυτά της εξαρτώμενης από φωσφο-ινοσιτίδια κινάσης-1 (PDK1: phosphoinositide-dependent kinase 1) την ενεργοποιεί και η ίδια ενεργοποιεί στη συνέχεια μέσω ενός καταρράκτη αντιδράσεων την πρωτεϊνική κινάση B (PKB: protein kinase B) (78,79). Η PKB προωθεί τη σύντηξη των κυστιδίων που περιέχουν τους GLUT4 με τη περικυτταρική μεμβράνη και έτσι αυξάνονται οι GLUT4 της μεμβράνης και κατά συνέπεια και η πρόσληψη της γλυκόζης από τους μύες (78,79). Συγχρόνως η PKB φωσφορυλιώνει και αναστέλλει την GSK3 οδηγώντας έτσι σε αύξηση της σύνθεσης του γλυκογόνου (79,80).

1.6.3.1.1.2 Μη-ινσουλινοεξαρτώμενος μηχανισμός

Κατά τη διάρκεια της άσκησης οι μυϊκές συσπάσεις αυξάνουν την είσοδο της γλυκόζης στους μύες (81), γεγονός που οφείλεται κατά μεγάλο ποσοστό στην ενεργοποίηση της 5'-AMP-ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK: 5'-adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase) (82). Η AMPK είναι ένα ετεροτριμερές σύμπλοκο που αποτελείται από μία καταλυτική (α) και δύο ρυθμιστικές (β, γ) υπομονάδες (82,83). Οι μυϊκές συσπάσεις αυξάνουν την κατανάλωση ATP με συνέπεια την άθροιση ADP και AMP και οδηγούν σε ενεργοποίηση της AMPK μέσω σύνδεσής τους με τις υπομονάδες της και φωσφορυλίωσης στη θέση T172 (24). Η φωσφορυλίωση της AMPK γίνεται όμως και μέσω του μονοπατιού της ηπατικής κινάσης B1 (LKB1: Liver Kinase B1 ή STK11: Serine/Threonine Kinase 11) (82,84,85) η οποία μάλιστα φαίνεται να αποτελεί και τον κύριο ενεργοποιητή της στους σκελετικούς μύες (24,82).

Συγχρόνως η εκπόλωση των εγκάρσιων σωληναρίων (T) προκαλεί απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και ενεργοποίηση της AMPK μέσω της Ca/καλμοδουλίνης εξαρτώμενης πρωτεϊνικής κινάσης 2 (CaMKK2: calcium/ calmodulin dependent protein kinase 2) (24,82).

Η ενεργοποιημένη AMPK αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες μέσω αύξησης της δραστηριότητας των G πρωτεϊνών της οικογένειας Rab (82,86), απαραίτητες για τη συγχώνευση των κυστιδίων που περιέχουν τους GLUT4 με την περικυτταρική μεμβράνη, διά φωσφορυλίωσης και αναστολής της Rab-GTPase-activating protein TBC1D1.

Παρόλο που η ινσουλινοεξαρτώμενη μετατόπιση των GLUT4 και κατ' επέκταση η είσοδος της γλυκόζης στους σκελετικούς μύες είναι διαταραγμένη στο ΣΔΤ2 (74), η μη ινσουλινοεξαρτώμενη ενεργοποίηση της AMPK κατά την άσκηση δεν επηρεάζεται από την ΙΑ ή τον ΣΔΤ2 (69).

1.6.3.1.2 Επιδράσεις της άσκησης στον γλυκαιμικό έλεγχο

1.6.3.1.2.1 Αερόβια άσκηση

Η αερόβια άσκηση είναι ο τύπος της άσκησης που συστήνεται παραδοσιακά για τον έλεγχο και την πρόληψη του ΣΔΤ2. Παρόλο που στους υγιείς κατά την μέτριας έντασης αερόβια άσκηση ο ρυθμός ηπατικής παραγωγής - χρήσης της γλυκόζης στην περιφέρεια είναι ίδιος (87), στα άτομα με ΣΔΤ2 η μυϊκή χρήση της γλυκόζης είναι περισσότερο αυξημένη από την ηπατική παραγωγή. Έτσι στο ΣΔΤ2 τα επίπεδα γλυκόζης της κυκλοφορίας μειώνονται και κατά τη διάρκεια της άσκησης αλλά και για 2-72 ώρες μετά (69). Παράγοντες που επηρεάζουν τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης αποτελούν η διάρκεια και η ένταση της άσκησης (88) καθώς και η φυσική κατάσταση του ατόμου (69).

Η αερόβια άσκηση μέτριας έως υψηλής έντασης βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία σε μόλις μία εβδομάδα σε ασθενείς με ΣΔΤ2 (89). Η βελτίωση στην ΙΑ φαίνεται ότι επιτυγχάνεται τόσο άμεσα δια της αύξησης της πρόσληψης της γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες μέσω ενεργοποίησης της AMPK (24) όσο και με τη βελτίωση της ικανότητας οξείδωσης του αποθηκευμένου λίπους του μυϊκού ιστού (90,91).

1.6.3.1.2.2 Αναερόβια άσκηση

Η συστηματική άσκηση με αντιστάσεις είναι επίσης ευεργετική για τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης και την αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας (85,92–97). Επιπρόσθετα της

ενεργοποίησης του μη ινσουλινοεξαρτώμενου μηχανισμού πρόσληψης γλυκόζης, οι ασκήσεις αντιστάσεων συμβάλουν στην βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας μέσω αύξησης ή διατήρησης της μυϊκής μάζας (85,95–98) η προοδευτική απώλεια της οποίας οφείλεται στη γήρανση (95,97,99) ή τη μειωμένη χρήση.

1.6.3.1.2.3 Συνδυασμός αερόβιας και αναερόβιας άσκησης

Φαίνεται ότι ο συνδυασμός αερόβιας και άσκησης αντιστάσεων είναι ίσως περισσότερο αποτελεσματικός στην βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου από τον κάθε τύπο άσκησης ξεχωριστά (100–103) αλλά δεν είναι ακόμη σαφές αν το γεγονός αυτό οφείλεται στο ολικό θερμιδικό έλλειμμα ή τη διάρκεια ή τον τύπο της άσκησης (69).

1.6.3.1.3 Οι επιδράσεις της άσκησης στο σωματικό βάρος

Η υπερβαρότητα και η παχυσαρκία συνδέονται άρρηκτα με την εμφάνιση ΙΑ και ΣΔΤ2 (14) και γι' αυτό στους πάσχοντες συστήνεται η διατήρηση του ΣΒ εντός των φυσιολογικών ορίων (59–64). Όπως έχει αναδειχθεί από τη βιβλιογραφία ο συνδυασμός δίαιτας, άσκησης και τροποποίησης συμπεριφορών επιτυγχάνει τα μεγαλύτερης διάρκειας αποτελέσματα στον έλεγχο του βάρους (69). Οι παρεμβάσεις με άσκηση που διεξήχθησαν σύμφωνα με τις υπάρχουσες συστάσεις όπως 150 λεπτά/εβδομάδα γρήγορου περπατήματος βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο αλλά συνήθως δεν επαρκούν για να οδηγήσουν σε μεγάλες μειώσεις του ΣΒ (69).

1.6.3.2 Ο ρόλος της διατροφής στην πρόληψη και διαχείριση του ΣΔΤ2

Οι παρεμβάσεις που συμπεριλαμβάνουν διατροφικές αλλαγές έχουν τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όσον αφορά τη μείωση του ΣΒ αλλά και τον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο στα πλαίσια αντιμετώπισης του ΣΔΤ2 (104–106). Πολλές μελέτες καταδεικνύουν την αξία της διατροφικής αντιμετώπισης, είτε ως μοναδική παρέμβαση είτε στα πλαίσια πολυεστιακών παρεμβάσεων (107), ως τρόπο πρόληψης αλλά και διαχείριση του ΣΔΤ2 τόσο σε νεοδιαγνωσμένους όσο και χρόνιους ασθενείς καθώς μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της HbA_{1c} κατά μέσο όρο 1%-2% (107,108). Λαμβάνοντας υπ' όψιν το γεγονός ότι σύμφωνα με τον US Food and Drug Administration (USFDA) παρεμβάσεις οι οποίες μειώνουν την HbA_{1c} κατά 0.3%-0.4% θεωρούνται θεραπευτικά σημαντικές (109) γίνεται αντιληπτό το μέγεθος της επίδρασης της διατροφής στη διαχείριση του ΣΔΤ2. Παρόλο που οι διατροφικές παρεμβάσεις φαίνεται να είναι περισσότερο ευεργετικές στην πρόληψη και στα αρχικά στάδια της νόσου παραμένουν αποτελεσματικές ως ένα βαθμό και σε οποιοδήποτε άλλο στάδιο (107,108) αλλά η

διάρκεια της νόσου και η αρχική τιμή της HbA_{1c} διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην έκβαση (108).

1.6.3.2.1 Ο ρόλος της διατροφικής πρωτεΐνης

Οι προσλαμβανόμενες πρωτεΐνες έχουν την ικανότητα να διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος (110) χωρίς όμως να συμμετέχουν στην αύξηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος (110,111) και η σύγχρονη κατανάλωση τους με υδατάνθρακες σε άτομα με ΣΔΤ2 βελτιώνει τη μεταγευματική γλυκαιμία (110,112). Σημασία έχει και ο τύπος των αμινοξέων καθώς ορισμένα δείχνουν να είναι περισσότερο ινσουλινο-τρόπα από τα υπόλοιπα (113) όπως η λευκίνη η οποία φαίνεται να επηρεάζει και τα σηματοδοτικά μονοπάτια της γλυκόζης στον υποθάλαμο (114,115). Παρόλο που οι πρωτεΐνες αυξάνουν και την έκκριση της γλυκαγόνης (113), φαίνεται ότι συμμετέχουν συγχρόνως και στη διέγερση της έκκρισης ινκρετινών (GIP: glucose-dependent insulintropic polypeptide, GLP-1: glucagon-like peptide 1) καθώς και στη μείωση της δράσης της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4: dipeptidyl peptidase-4) τόσο σε υγιείς όσο και σε άτομα με ΣΔΤ2 (116–122) με αποτέλεσμα να καταστέλλεται η δράση της γλυκαγόνης, να αναστέλλεται η αποδόμηση των ινκρετινών και να διεγείρεται η έκκριση ινσουλίνης. Τέλος η κατανάλωση πρωτεΐνης έχει συνδεθεί με αύξηση της άλιπης μάζας σώματος και τη μείωση του κινδύνου παχυσαρκίας (123–125).

Εκτός από την πηγή των πρωτεϊνών (ζωική ή φυτική), άλλοι παράγοντες όπως το προφίλ, ο ρυθμός απορρόφησης και οι ινσουλινοτρόπες ιδιότητες των αμινοξέων καθώς και το μη πρωτεϊνικό περιεχόμενο επηρεάζουν την επίδραση τους στη γλυκαιμία (126,127). Ομοίως ο συνδυασμός του κάθε τροφίμου με τα υπόλοιπα του γεύματος μπορεί να οδηγήσει σε συνεργιστικές ή ανασταλτικές επιδράσεις (127).

1.6.3.2.1.1 Ζωικές πρωτεΐνες και προϊόντα

Μολονότι πολλές μελέτες έχουν συνδέσει την κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔΤ2 (128–133), η επεξεργασία του τροφίμου (π.χ. προσθήκη άλατος και νιτρικών) καθώς και το ποσοστό και το είδος των λιπαρών που καταναλώνονται συγχρόνως (π.χ. κορεσμένα) ανάλογα με την πηγή προέλευσης αποτελούν βασικούς συγχυτικούς παράγοντες (127,128,133,134). Από την άλλη πλευρά οι μελέτες που αφορούν την κατανάλωση ψαριών έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα αλλά κάποιες από αυτές δε συνδέουν την κατανάλωσή τους με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 ενώ συγκεκριμένα η κατανάλωση λιπαρών ψαριών φαίνεται να έχει προστατευτική δράση (135–137).

Πολλές προοπτικές μελέτες και μεταanalύσεις δείχνουν ότι η αυξημένη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων είτε δεν σχετίζεται με κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔΤ2 είτε δρα προστατευτικά (138–158) ιδίως όταν η αύξηση της πρόσληψης προέρχεται από γαλακτοκομικά που είναι ζυμωμένα, άπαχα ή χαμηλά σε λιπαρά (138–142,151–153,158). Η δε συνύπαρξη ασβεστίου, μαγνησίου, βιταμίνης D, trans- παλμιτολεϊκού οξέος και προβιοτικών έχουν επίσης συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 και πιθανών να επιδρούν συνεργιστικά ή επιπρόσθετα (127,159–165). Παρόλα αυτά μελέτες που έγιναν με πρωτεϊνικά συμπληρώματα όπου τα μη πρωτεϊνικά συστατικά είναι μειωμένα επιβεβαιώνουν την διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης η οποία αποδίδεται κυρίως στα υψηλά ποσοστά πρωτεΐνης και απαραίτητων και διακλαδισμένων αμινοξέων αλλά και πιθανώς άλλων βιοδραστικών συστατικών (116–118,121,122,127,166–173). Τόσο οι πρωτεΐνες ορού γάλακτος όσο και η καζεΐνη βοηθούν στην ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης μέσω μηχανισμών όπως η διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης και ινκρετινών (118–120,122,174) ή και αναστολή του DDP-4 (118,122,175–177).

1.6.3.2.1.2 Φυτικές πρωτεΐνες

Όσον αφορά τις πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης κάποιες μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση τους δεν συσχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 (130) ή μπορεί να οδηγήσει και σε μείωση του κινδύνου (20-25%) ειδικά όταν αντικαθιστά μέρος της ζωικής πρωτεΐνης (5%) (132) καθώς και σε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στους ήδη πάσχοντες (178). Συγχρόνως μη πρωτεϊνικά συστατικά που περιέχονται έχουν ανεξάρτητα συνδεθεί με τη προστασία από το ΣΔΤ2 (126,127).

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω οι πάσχοντες από ΣΔΤ2 μπορούν να βελτιώσουν ή να διατηρήσουν την ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης μέσω της κατανάλωσης πρωτεϊνών και ειδικότερα όταν συνδυαστούν σε ένα γεύμα με υδατάνθρακες να βελτιώσουν την μεταγευματική γλυκαιμική απάντηση (110,116,121,179,180). Σύμφωνα με τις υπάρχουσες συστάσεις άπαχο κρέας και πουλερικά, ψάρια (κατά προτίμηση μικρά και λιπαρά), γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλά σε λιπαρά και ζυμωμένα καθώς και φυτικές τροφές όπως όσπρια και ξηροί καρποί που αποτελούν καλές πηγές πρωτεΐνης συστήνονται τόσο για την πρόληψη όσο και για τον γλυκαιμικό έλεγχο του ΣΔΤ2 (59–64).

1.6.3.2.2 Ο ρόλος των υδατανθράκων

Οι υδατάνθρακες χωρίζονται στους εύκολα απορροφήσιμους όπως το άμυλο και τα απλά σάκχαρα οι οποίοι υδρολύονται γρήγορα και στους μη απορροφήσιμους ή δομικούς οι οποίοι ουσιαστικά περιλαμβάνουν τις διαιτητικές ίνες (ΔΙ) (181). Οι μη απορροφήσιμοι υδατάνθρακες

όπως η κυτταρίνη δεν υδρολύονται και υφίστανται μερική ζύμωση από τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου (ΜΔΔΙ: μη διαλυτές διαιτητικές ίνες) ή υδρολύονται μερικώς όπως οι β-γλυκάνες σχηματίζοντας γέλη στο εσωτερικό του γαστρεντερικού σωλήνα με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η ζύμωση τους (ΔΔΙ: διαλυτές διαιτητικές ίνες) (181).

Η εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας έχει κατεξοχήν συνδεθεί με την κατανάλωση και τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και φαίνεται από αρκετές μελέτες ότι ο τύπος και κυρίως η συνολική ποσότητα επηρεάζουν τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης (182) και συμμετέχουν στην ανάπτυξη ΙΑ και διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης αλλά και των λιπιδίων (183).

1.6.3.2.2.1 Δίαιτες με βάση το ποσοστό των υδατανθράκων

Αρκετές μελέτες σύγκριναν τα αποτελέσματα μεταξύ διαιτών που περιλάμβαναν από πολύ υψηλό έως πολύ χαμηλό ποσοστό υδατανθράκων με αντίστοιχη αύξηση του ποσοστού λίπους (108,184). Όσον αφορά μελέτες μικρής διάρκειας τα αποτελέσματα φαίνονται αντικρουόμενα καθώς αναφέρουν από μη στατιστικά σημαντική έως στατιστικά σημαντική βελτίωση των επιπέδων της HbA_{1c} με τις δίαιτες χαμηλού ποσοστού υδατανθράκων (185–188). Σύμφωνα πάντως με την άποψη του ADA οι δίαιτες πολύ χαμηλού ποσοστού υδατανθράκων θα πρέπει να αποφεύγονται στη διαχείριση του ΣΔΤ2 καθώς οι υδατάνθρακες αποτελούν το κύριο ‘‘καύσιμο’’ του ανθρώπινου οργανισμού και η κατανάλωση 130gr απορροφήσιμων υδατανθράκων την ημέρα θεωρείται απαραίτητη για να καλύψει τις ανάγκες του κεντρικού νευρικού συστήματος ώστε μα μην χρειαστεί ο καταβολισμός των πρωτεϊνών και των λιπών για την παραγωγή γλυκόζης (184).

Από την άλλη πλευρά οι περισσότερες μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας δείχνουν ότι σε βάθος χρόνου δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ διαιτών χαμηλών και υψηλών ποσοστών υδατανθράκων όσον αφορά τα επίπεδα HbA_{1c}, τη μείωση ΣΒ και άλλους παράγοντες ΚΑΝ (189–194). Παρόλα αυτά μία από τις μελέτες όπου στη δίαιτα με πολύ χαμηλούς υδατάνθρακες το υψηλό λίπος προερχόταν κυρίως από μονοακόρεστα έδειξε καλύτερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και TAG και μεγαλύτερη μείωση της φαρμακευτικής αγωγής (190).

1.6.3.2.2.2 Δίαιτες με βάση το γλυκαιμικό δείκτη

Αν και οι υδατάνθρακες είναι ο καθοριστικός παράγοντας για τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης, ακόμη και τρόφιμα που έχουν το ίδιο ποσό υδατανθράκων δεν προκαλούν την

ίδια αύξηση της γλυκόζης στο αίμα (181,195,196). Ο γλυκαιμικός δείκτης (ΓΔ) αποτελεί ένα μέσο ανάδειξης αυτών των διαφορών κατατάσσοντας την ολική υδατανθρακική πρόσληψη σύμφωνα με την μεταγευματική γλυκαιμική απάντηση του εξεταζόμενου τροφίμου (σε κατάλληλη ποσότητα ώστε να περιέχει 50 g υδατανθράκων) σε σύγκριση με μία ομάδα αναφοράς όπως η γλυκόζη (50 g) ή το λευκό ψωμί. Ορίζεται ως η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης (AUC: area under the curve) και πάνω από την τιμή γλυκόζης νηστείας για χρονικό διάστημα 0-120 λεπτά μετά από τη κατανάλωση του εξεταζόμενου τροφίμου εκφρασμένη ως ποσοστό της αντίστοιχης επιφάνειας που σχηματίζεται μετά από κατανάλωση 50 g γλυκόζης. Όσο χαμηλότερος είναι ο ΓΔ ενός τροφίμου τόσο χαμηλότερη είναι η γλυκαιμική και ινσουλιναϊκή απάντηση.

Εκτός από την ποσότητα και την πηγή του υδατάνθρακα που προαναφέρθηκαν υπάρχουν πολλοί άλλοι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν το ΓΔ και τη γλυκαιμική απάντηση όπως (182,197):

- Ο βαθμός και το είδος επεξεργασίας: Διαδικασίες όπως η άλεση και η εφαρμογή πίεσης (βοηθούν στην ‘‘απελευθέρωση’’ του αμύλου από τον κόκκο και αυξάνουν το ΓΔ), η χημική επεξεργασία (προσθήκη β-κυκλοδεξτρίνης), η υγρασία, οι κύκλοι θέρμανσης-ψύξης (ζελατινοποίηση - κρυσταλλοποίηση) επηρεάζουν διαφορετικά το ΓΔ.
- Το στάδιο ωρίμανσης: Το άμυλο έχει υψηλότερο ΓΔ από τα σάκχαρα. Καθώς τα φρούτα ωριμάζουν το άμυλο αντικαθίσταται από σάκχαρα και ο ΓΔ μειώνεται (μπανάνα).
- Η μορφή με την οποία καταναλώνεται: Ο ΓΔ αλλάζει σε μερικά τρόφιμα αλλάζοντας τη μορφή τους (π.χ. ολόκληρο φρούτο ή πουρές ή χυμός).
- Ο τύπος του αμύλου: Η αμυλοπηκτίνη έχει διακλαδισμένη δομή με αποτέλεσμα να υδρολύεται ευκολότερα σε σχέση με την αμυλόζη με συνέπεια όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της σε ένα τρόφιμο τόσο να αυξάνεται ο ΓΔ.
- Ο τρόπος παρασκευής: Παράγοντες όπως ο χρόνος μαγειρέματος, η θερμοκρασία, και το ποσοστό νερού που θα χρησιμοποιηθεί έχουν διαφορετικές επιδράσεις.
- Η ποικιλία ή ο ειδικός τύπος: Ο ΓΔ είναι διαφορετικός στις διαφορετικές ποικιλίες ρυζιού ενώ φαίνεται ότι επηρεάζεται και από το σχήμα και το πάχος των ζυμαρικών.
- Η σύγχρονη κατανάλωση λίπους και πρωτεΐνης: Τα λίπη μειώνουν το ρυθμό απορρόφησης των υδατανθράκων ενώ οι πρωτεΐνες διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης.
- Η μάσηση (επιδρά όπως η πίεση ή η άλεση).
- Τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας ή προ του γεύματος.
- Η σύσταση του προηγούμενου γεύματος.

- Ο βαθμός ΙΑ (182).

Σύμφωνα με τις συστάσεις δίαιτες με χαμηλό ΓΔ θεωρούνται ευεργετικές για την βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (198,199). Αρκετές μελέτες και μεταanalύσεις (200–206) δείχνουν ότι ο σχεδιασμός διατροφικών πλάνων με τροφές που είναι χαμηλού ΓΔ μπορεί να βελτιώσει τη γλυκαιμική απάντηση οδηγώντας σε μία επιπλέον μείωση της HbA_{1c} κατά μέσο όρο 0.5% (199,207).

1.6.3.2.3 Δημητριακά προϊόντα

Η αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένων υδατανθράκων έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΙΑ και ΣΔΤ2 (208–213). Αντιθέτως η κατανάλωση προϊόντων ολικής άλεσης φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο (208,214–217) και να βελτιώσει την ινσουλिनοευαισθησία, τη μεταγευματική γλυκαιμία και γενικότερα το γλυκαιμικό έλεγχο (218–224). Ακόμη, σε μία μετανάλυση όπου χρησιμοποιήθηκαν κλινικές δοκιμές με δίαιτες που διέφεραν ως προς το ποσοστό υδατανθράκων και ΔΙ έδειξε ότι οι δίαιτες με υψηλό ποσοστό υδατανθράκων συνδυασμένες με υψηλό ποσοστό ΔΙ οδήγησαν σε στατιστικά σημαντικότερη μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και HbA_{1c} διαβητικών ασθενών (225).

Στην κατηγορία των δημητριακών ανήκουν καρποί όπως το σιτάρι, η σίκαλη, το κριθάρι, η βρώμη, το καλαμπόκι, το ρύζι και το κεχρί (226). Ο καρπός των δημητριακών αποτελείται από τρία μέρη: το ενδοσπέρμιο (καταλαμβάνει το 80% του καρπού), το πίτουρο και το φλοιό. Ο ολικός καρπός περιέχει πρωτεΐνες, λίπος, άμυλο - ανθεκτικό άμυλο, ΔΔΙ και ΜΔΔΙ, ολιγοσακχαρίτες, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία (μαγνήσιο, ψευδάργυρο και χαλκό κυρίως στα εξωτερικά στρώματα) και μία μεγάλη ποικιλία φυτοχημικών (226). Τα θρεπτικά και μη συστατικά δεν είναι ισάξια κατανεμημένα στα διάφορα μέρη του καρπού και κατά την επεξεργασία (άλεση) ο φλοιός και το πίτουρο αφαιρούνται (226). Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι το τελικό προϊόν έχει υψηλότερο ποσοστό υδατάνθρακα ενώ έχουν μειωθεί κατά πολύ οι ΔΙ καθώς και άλλα βιοδραστικά συστατικά (226,227) που έχουν συνδεθεί με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔΤ2 όπως το μαγνήσιο (163–165), τα φυτοοιστρογόνα (228,229) και άλλα φαινολικά συστατικά (230). Η παραπάνω επεξεργασία αυξάνει το ρυθμό απορρόφησης των υδατανθράκων και το ΓΔ του τροφίμου οδηγώντας σε αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης (231). Επιπρόσθετα, όλα τα παραπάνω συστατικά φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματικά, πιθανών μέσω συνεργιστικών επιδράσεων, όταν καταναλώνονται σαν σύνολο με την έννοια του τροφίμου και όχι μεμονωμένα.

Το γεγονός αυτό φαίνεται και από τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετανάλυσης που σύγκρινε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούσαν ως παρέμβαση προϊόντα βρώμης με κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούσαν εκχυλίσματα β-γλυκάνης από βρώμη και κριθάρι. (220). Όπως αναδείχθηκε από τη μελέτη η χρήση της βρώμης οδήγησε σε αποτελεσματικότερη μείωση της HbA_{1c} και της γλυκόζης και της ινσουλίνης νηστείας απ' ό,τι τα εκχυλίσματα.

1.6.3.2.2.4 Διαιτητικές Ίνες

Η υψηλή κατανάλωση ΔΙ έχει συσχετιστεί με μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 και βελτιωμένο μεταβολικό προφίλ (204,232,233) ενώ ο εμπλουτισμός με ΔΙ οδηγεί σε μείωση του ΓΔ του τροφίμου (234,235). Όπως προαναφέρθηκε τα προϊόντα ολικής άλεσης που είναι πλούσια σε ΔΙ φαίνεται να βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο. Μελέτες που έγιναν με εμπλουτισμένα σε ΔΙ προϊόντα ή συμπληρώματα ΔΙ ενισχύουν την παραπάνω άποψη (218,236–242).

Όπως αναφέρθηκε ήδη οι ΔΙ κατηγοριοποιούνται σε ΔΔΙ και ΜΔΔΙ και στα περισσότερα τρόφιμα βρίσκονται σε αναλογία 1:3 (243). Στις ΜΔΔΙ περιλαμβάνονται ίνες όπως η κυτταρίνη, η ημικυτταρίνη και η λιγνίνη και στις ΔΔΙ η β-γλυκάνη, το ψύλλιο, η γλυκομαννάνη, η πηκτίνη, η κόμη guar και οι αραβοξυλάνες (181).

Η κατανάλωση ΔΔΙ έχει συνδεθεί με τη βελτίωση μίας πληθώρας παραγόντων που έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη ΙΑ, ΣΔΤ2 και ΚΑΝ αλλά και ειδικότερα με την κακή διαχείριση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με ΣΔΤ2 (181).

Σύμφωνα με τις συστάσεις προτείνεται η κατανάλωση 20 - 50 g/ημέρα ΔΙ στα πλαίσια ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου με σκοπό τη διατήρηση αλλά και τη βελτίωση του γενικού μεταβολικού προφίλ (59,62–64). Παρόλο που η επίτευξη των στόχων χωρίς τη χρήση συμπληρωμάτων φαίνεται δύσκολη (244), ο προσεχτικός σχεδιασμός με χρήση τροφίμων που έχουν υψηλό ποσοστό ΔΙ μπορεί να δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα (245).

Πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων οι ΔΙ βελτιώνουν το μεταβολισμό της γλυκόζης περιλαμβάνουν:

- Τη μείωση του ρυθμού κένωσης του στομάχου και τη μείωση του ρυθμού πέψης και απορρόφησης των υδατανθράκων στο λεπτό έντερο και τον τελικό ειλεό λόγω της ικανότητας των ΔΔΙ να δημιουργούν γέλη (181,226,240,243,246).

- Τη μείωση του χρόνου διάβασης του εντερικού περιεχομένου που προκαλείται από τις ΜΔΔΙ και οδηγεί σε μείωση της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών (181).
- Τις ζυμώσεις που υφίστανται εντός του εντέρου οι οποίες οδηγούν σε αλλαγές της μικροβιακής χλωρίδας (μείωση των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων) και παραγωγή λιπαρών οξέων μικρής αλύσου οδηγώντας σε μείωση της ΙΑ, του ΣΒ και των φλεγμονωδών παραγόντων (219,238,247–251).
- Τη συνεργιστική τους δράση με τα φυτοχημικά (181).
- Τη διέγερση της έκκρισης ορμονών όπως ινκρετίνες και αδιπονεκτίνη βελτιώνοντας την ΙΑ (181,219,247,250–252).
- Την ικανότητα αύξησης του αισθήματος του κορεσμού και κατ' επέκταση τη μείωση του ΣΒ (219,247,253). Είναι πάντως σημαντικό να αναφερθεί ότι παρόλο που οι ΔΙ συμβάλουν στην μείωση του ΣΒ, η προστασία που προσφέρουν έναντι της ανάπτυξης ΣΔΤ2 φαίνεται να διατηρείται ακόμα και αν αφαιρεθεί το ΣΒ ως συγχυτικός παράγοντας (204,232,254).

1.6.3.2.3 Φρούτα, λαχανικά και όσπρια

Η κατανάλωση φρούτων/λαχανικών (250,255–257) και οσπρίων (258–260) έχει επίσης συσχετιστεί με την προστασία έναντι του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2, τη βελτίωση της ΙΑ και τον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών.

Αν και τα φρούτα και λαχανικά προτείνονται στα πλαίσια ενός υγιεινού διαιτολογίου για την πρόληψη και αντιμετώπιση του ΣΔΤ2 (59–64), τα περισσότερα στοιχεία προέρχονται από μελέτες στα πλαίσια διαιτητικών προτύπων όπως η δίαιτα DASH (261,262), η Μεσογειακή διατροφή (263–265) ή οι χορτοφαγικές δίαιτες (266). Περιέχουν κυρίως υδατάνθρακες, ΔΙ, βιταμίνες ιχνοστοιχεία και φυτοχημικά. Οι κλινικές δοκιμές που έχουν εκτιμήσει ξεχωριστά τις επιδράσεις τους στην γλυκαιμική απάντηση είναι περιορισμένες και αφορούν κυρίως χυμούς φρούτων (267), ωμά (268) και αποξηραμένα φρούτα (269,270) όπως κορινθιακές σταφίδες και Cranberries τα οποία και βρέθηκε ότι παρουσιάζουν μικρότερη γλυκαιμική απάντηση σε σχέση με γλυκόζη και ζαχαρωμένα Cranberries και ζαχαρόνερο αντίστοιχα.

Ανάμεσα στα γνωστά εδάδιμα όσπρια περιλαμβάνονται: διάφορα είδη φασολιών, οι φακές, τα ρεβίθια, ο αρακάς, η σόγια, τα κουκιά, η φάβα, τα λούπινα και το τριφύλλι (άλφα-άλφα) (271). Είναι πλούσια σε πρωτεΐνη, σύνθετους υδατάνθρακες και ΔΙ ενώ συγχρόνως διαθέτουν πολλές βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και φυτοχημικά (221,271–273). Έχουν γενικά χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη (196,273) και αποτελούν μία υγιεινή διατροφική επιλογή που

συμπεριλαμβάνεται στις συστάσεις για την πρόληψη και διαχείριση του ΣΔ (59–61,63,64). Όσον αφορά το γλυκαιμικό έλεγχο τα όσπρια έχουν εκτιμηθεί σε κλινικές μελέτες και μεταanalύσεις τόσο στα πλαίσια διαιτών χαμηλού ΓΔ ή αυξημένων ΔΙ όσο και μόνα τους (221,274) ή σε σύνθετα γεύματα (275,276). Σύμφωνα με τις μελέτες:

- Όταν τα όσπρια προστεθούν στη διατροφή (2 μερίδες/ημέρα) (274) ή αντικαταστήσουν μέρος του κόκκινου κρέατος (αντικατάσταση 2 μερίδων 3 φορές/ εβδομάδα) (277) μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης νηστείας (274,277).
- Όταν η προσθήκη γίνεται στα πλαίσια δίαιτας πλούσιας σε ΔΙ βελτιώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας και μειώνουν τις γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες (HbA_{1c} και φρουκτοζαμίνη) (274).
- Όταν η προσθήκη γίνεται στα πλαίσια δίαιτας χαμηλού ΓΔ επιτυγχάνεται επιπρόσθετη βελτίωση των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών (221,260,274).
- Το αυξημένο ποσοστό σε πρωτεΐνη και ΔΙ έχουν συνδεθεί όπως προαναφέρθηκε με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Επίσης πολλά από τα βιοδραστικά τους συστατικά έχουν συσχετιστεί με μείωση του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής (273).

1.6.3.2.3.1 Λούπινα

Τα λούπινα είναι από τα όσπρια με τα υψηλότερα ποσοστά πρωτεΐνης και ΔΙ (38% και 30% αντίστοιχα επί ξηρού) κυρίως ΜΔΔΙ (271), έχουν σχετικά χαμηλό ποσοστό λιπαρών οξέων (6-7% κυρίως ακόρεστα) και απορροφήσιμων υδατανθράκων (6-10%) ενώ διαθέτουν υδατάνθρακες χαμηλού ΓΔ (ολιγοσαχαρίτες, ανθεκτικό άμυλο, ΔΙ) (271). Είναι πλούσια σε βιταμίνες, ιχνοστοιχεία καθώς και άλλα βιοδραστικά συστατικά (π.χ. φαινολικά οξέα, φλαβονοειδή, φυτοοιστρογόνα, φυτοστερόλες) (271). Η υψηλή τους περιεκτικότητα σε αλκαλοειδή (τους δίνει ιδιαίτερα πικρή γεύση) είναι τοξική γι' αυτό και παραδοσιακά μουλιάζονται σε άλμη (271).

Τα λούπινα έχουν συγκεντρώσει την προσοχή της ερευνητικής κοινότητας τα τελευταία χρόνια λόγω της σύνδεσής τους με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Από μελέτες που έχουν γίνει διαφαίνεται ότι: τρόφιμα (278) ή ροφήματα (γλυκόζη) (279) εμπλουτισμένα με λούπινα, μαγειρεμένα λούπινα ή μόνο τα αλκαλοειδή (280) τους μπορούν οξέως να μειώσουν τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης (278,279) ενώ συγχρόνως συνεισφέρουν στην αύξηση του κορεσμού και τη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης (278). Μεταξύ των πιθανών λόγων στους οποίους αποδίδεται η υπογλυκαιμική δράσης των λούπινων συγκαταλέγονται:

- Η προσθήκη λούπινων σε τρόφιμο μειώνει τον ολικό ΓΔ (279).
- Περιέχουν υψηλά ποσοστά ΔΙ και πρωτεΐνης (271) και ειδικότερα η υψηλή περιεκτικότητά τους στην γλυκοπρωτεΐνη γ-Κονγλουτίνη φαίνεται να έχει υπογλυκαιμική δράση πιθανόν μέσω ινσουλινομιμικών κυτταρικών μηχανισμών (281–283).
- Προάγουν τον κορεσμό (278).
- Η περιεκτικότητά τους σε αλκαλοειδή (κινολιζιδίνη) φαίνεται ότι ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης (284). Συγκεκριμένα μάλιστα βρέθηκε ότι η 13-α-OH-λουπανίνη και η 17-οχο-λουπανίνη αυξάνουν την έκκριση μόνο όταν συνυπάρχουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης (284) γεγονός που μπορεί να εξηγήσει γιατί δεν παρατηρήθηκαν υπογλυκαιμικές επιδράσεις σε παχύσαρκους αλλά νορμογλυκαιμικούς εθελοντές (285).

1.6.3.2.4 Ο ρόλος των λιπαρών

Τα τρόφιμα περιέχουν λιπαρά με ποικίλους συνδυασμούς και ποσοστά λιπαρών οξέων. Σε γενικές γραμμές διαχωρίζουμε τα λιπαρά των τροφίμων σε τέσσερις κατηγορίες (286):

- Μονοακόρεστα (MUFA: Mono-unsaturated fats) με κύριες πηγές το ελαιόλαδο, το κραμβέλαιο και τα καρύδια.
- Πολυακόρεστα (PUFAs: Polyunsaturated fats) ευρισκόμενα κυρίως στα λιπαρά ψάρια, και σπορέλαια (ηλιέλαιο, καλαμποκέλαιο).
- Trans λιπαρά που αποτελούν υποομάδα των ακόρεστων λιπαρών και κάποια από αυτά παρασκευάζονται τεχνητά με υδρογόνωση των φυτικών ελαίων.
- Κορεσμένα λιπαρά κύριες πηγές των οποίων είναι το κρέας και τα γαλακτοκομικά προϊόντα.

Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση ακόρεστων λιπαρών οξέων συνδέεται με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και την προστασία από το ΣΔΤ2 (190,213,263,287,288). Σύμφωνα με τον British Dietetic Association (BDA) δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να συνδέουν την μείωση του ποσοστού του ολικού λίπους της διατροφής με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 και ΚΑΝ ή μείωση ΣΒ και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο ενώ καταλήγει ότι διατροφικά πρότυπα όπως το Μεσογειακό που είναι υψηλό σε μονοακόρεστα βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο (286). Συγχρόνως συστήνει σε ασθενείς με ΣΔΤ2 την αντικατάσταση των κορεσμένων με μονοακόρεστα και πολυακόρεστα ή ανεπεξέργαστους και ολικής άλεσης

υδατάνθρακες στα πλαίσια μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης ΚΑΝ. Οι συστάσεις αυτές βρίσκονται σε συμφωνία με τις συστάσεις ανάλογων οργανισμών (59–64).

1.6.3.2.4.1 Ελαιόλαδο

Η Μεσογειακή διατροφή έχει συσχετιστεί με την πρόληψη του ΣΔΤ2 και τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (264,265), ενώ οι θετικές αυτές επιδράσεις φαίνεται να παραμένουν ακόμη και χωρίς μείωση της θερμιδικής πρόσληψης και απώλεια βάρους (289). Το ελαιόλαδο αποτελεί ένα από τα κυριότερα χαρακτηριστικά της Μεσογειακής διατροφής.

Μια πρόσφατη κλινική δοκιμή έδειξε πως η προσθήκη εξαιρετικά παρθένου ελαιόλαδου έναντι καλαμποκέλαιου (10gr) σε ένα τυπικά μεσογειακό γεύμα συνοδεύτηκε από επιπρόσθετη μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμίας (και λιπαιμίας) με σύγχρονη αύξηση της ινσουλιναιμικής απάντησης και της έκκρισης GLP-1 και μείωσης της έκκρισης και της δραστηριότητας του DDP-4 (290). Φαίνεται λοιπόν πως η χρήση του μπορεί να οδηγήσει ανεξάρτητα σε βελτίωση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απάντησης. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με εκείνα άλλων μελετών για την ευεργετική επίδραση του ελαιόλαδου στη διαχείριση του ΣΔ (263,291,292).

1.6.3.2.4.2 Ξηροί καρποί

Οι ξηροί καρποί είναι πλούσιοι σε λιπαρά οξέα (46%-76%), τα οποία είναι κυρίως PUFA και MUFA, και πρωτεΐνη (8-24 g/100 g) ενώ έχουν μικρό ποσοστό κορεσμένων λιπαρών και απορροφήσιμων υδατανθράκων (293–295). Επιπλέον διαθέτουν ΔΙ (4-11 gr/100 gr) βιταμίνες και ιχνοστοιχεία (ιδιαίτερα μαγνήσιο), φυτοστερόλες, πολυφαινόλες και ποικίλα βιοδραστικά συστατικά τα οποία έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο (258,293–296).

Γενικά κάποιες μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση ξηρών καρπών οδηγεί σε μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμίας, καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και προστασία έναντι της ανάπτυξης ΣΔΤ2 (190,258,263,288,297–300) ενώ άλλες δεν αναφέρουν στατιστικά σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις (301–304).

Πιο ειδικά, ως πιθανοί λόγοι για τους οποίους οι ξηροί καρποί μπορούν να συμβάλουν στην πρόληψη και διαχείριση του ΣΔΤ2 αναφέρονται:

- Η μείωση φλεγμονωδών παραγόντων και του οξειδωτικού stress (297,305–308).

- Το υψηλό ποσοστό μαγνησίου που διαθέτουν (293,295) είναι πιθανό να συμβάλει στη βελτίωση της ΙΑ και κατ' επέκταση τη μείωση του κινδύνου για ΣΔΤ2 καθώς η υπομαγνησιαιμία έχει συσχετιστεί με διαταραχή των σηματοδοτικών μονοπατιών της ινσουλίνης (163–165).
- Η κατανάλωσή τους φαίνεται να είναι ευεργετική για τον έλεγχο του ΣΒ και αποδίδεται σε παράγοντες όπως η αύξηση του αισθήματος του κορεσμού και η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του ενεργειακού τους περιεχομένου λόγω της δομής τους (309,310).
- Διαθέτουν υψηλό ποσοστό ΔΙ (293,295) που όπως προαναφέρθηκε έχει συνδεθεί με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο.
- Έχουν χαμηλό ΓΔ και όταν προστεθούν στο γεύμα συμβάλουν στη μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμίας (297,298).
- Το υψηλό ποσοστό μονοακόρεστων λιπαρών (293,295) οξέων που διαθέτουν έχει συνδεθεί με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (190,287) ενώ συγχρόνως είναι πλούσια και σε πολυακόρεστα που πιθανόν να συμμετέχουν στον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο (288).

1.6.4 Σημασία των μεταγευματικών επιπέδων της γλυκόζης στη διαχείριση του ΣΔΤ2

Ο φτωχός γλυκαιμικός έλεγχος έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη επιπλοκών όπως νεφροπάθεια, τύφλωση, νευροπάθεια και ΚΑΝ (199). Ειδικότερα, η σημασία της βελτίωσης των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης κρίνεται απαραίτητη εφόσον τα υψηλά επίπεδα έχουν ανεξάρτητα συνδεθεί με την εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (φλεγμονή, οξειδωτικό stress) και πάχυνσης του τοιχώματος των καρωτίδων, υποάρδευσης του μυοκαρδίου, διάφορων μορφών καρκίνου και διαταραχής της γνωσιακής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (3,311). Για τους παραπάνω λόγους, τα μεταγευματικά επίπεδα (στις 2 ώρες) σε ασθενείς με ΣΔ συστήνεται να μην ξεπερνούν συχνά τα 160-180 mg/dl, όριο ελαφρώς αυξημένο σε σχέση με τους υγιείς (140mg/dl), εξατομικευμένα ώστε να αποφεύγονται τα επεισόδια υπογλυκαιμίας (3,312), και αποτελούν έναν από τους κύριους στόχους των διατροφικών οδηγιών που δίνονται για την διαχείριση του ΣΔΤ2.

Παρά τις προσπάθειες των διαφόρων οργανισμών και των επιστημόνων υγείας να στρέψουν το ενδιαφέρον των ασθενών προς υγιεινότερες διατροφικές επιλογές η συμμόρφωση των ασθενών παραμένει χαμηλή (313–316). Αναφέρονται πολλοί ανασταλτικοί παράγοντες οι οποίοι οδηγούν τους ασθενείς να εγκαταλείπουν γρήγορα τις οδηγίες και την προσπάθεια να ελέγξουν διατροφικά το ΣΔ παρά τα αποδεδειγμένα οφέλη. Ανάμεσα σε αυτούς, ο αποκλεισμός αγαπημένων τροφίμων και γεύσεων από το καθημερινό τους διαιτολόγιο, η εστίαση σε

μεμονωμένα απλά τρόφιμα (317) καθώς και το γεγονός ότι πολλές ανθυγιεινές επιλογές είναι εύληπτες και εύκολα και γρήγορα διαθέσιμες, αποτελούν τους συχνότερους.

Όλα τα παραπάνω δημιουργούν την ανάγκη ανεύρεσης τρόπων ώστε υγιεινές επιλογές, κατάλληλες για τη ρύθμιση των επιπέδων του σακχάρου, με σύσταση σύμφωνα με την παραδοσιακή διατροφή και κουζίνα του τόπου που ταυτόχρονα δεν θα υστερούν σε γεύση να είναι εύκολα προσβάσιμες.

2. Σκοπός

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση σε σχέση με τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης διαφόρων τροφίμων ή προϊόντων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως snack ή γεύματα από ασθενείς με ΣΔΤ2. Οι περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται σε τρόφιμα όπως φρούτα και χυμούς φρούτων (267,269,270), ξηρούς καρπούς (298,300), δημητριακά πρωινού και ρύζι (223,224) ή υποκατάστατα γεύματος (318). Παρόλα αυτά οι μελέτες που έχουν εκτιμήσει την μεταγευματική απάντηση σε σύνθετα γεύματα είναι λίγες (275,276).

Σκοπός λοιπόν της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση των μεταγευματικών επιπέδων της γλυκόζης, της ινσουλίνης και του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR μετά την κατανάλωση τριών γευμάτων/συνταγών (χορτόπιτα, κοτομπιφτέκια με βραστά λαχανικά και μουσακάς λαχανικών) υψηλών σε ΔΙ και χαμηλού ΓΔ, σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Από όσο γνωρίζουμε είναι η πρώτη μελέτη που ελέγχει τις γλυκαιμικές επιδράσεις έτοιμων παρασκευασμένων σύνθετων γευμάτων, βασισμένων σε καθημερινές παραδοσιακές συνταγές του τόπου, σε ασθενείς με ΣΔΤ2 σε ελληνικό πληθυσμό.

3. Μεθοδολογία

3.1 Πειραματικός Σχεδιασμός

Στο πλαίσιο της παρούσας κλινικής μελέτης αξιολογήθηκε η μεταβολή των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα ασθενών με ΣΔΤ2 μετά από την κατανάλωση καθορισμένης ποσότητας τριών (3) ειδικά παρασκευασμένων γευμάτων/συνταγών σε σύγκριση με τις μεταβολές που προέκυψαν μετά από την κατανάλωση διαλύματος 50% γλυκόζης. Η ποσότητα του κάθε γεύματος καθορίστηκε έτσι ώστε η καταναλισκόμενη μερίδα να περιέχει 50gr υδατανθράκων. Εξετάστηκαν κλινικά τρεις (3) συνταγές, οι οποίες διέφεραν ως προς τη σύσταση τους σε μακροθρεπτικά συστατικά (πρωτεΐνη, λίπος, φυτικές ίνες) και ήταν εύκολο να καταναλωθούν από τους εθελοντές στο πλαίσιο της διεξαγωγής της μελέτης.

Ο σχεδιασμός των μετρήσεων που διεξήχθησαν στο πλαίσιο της παρούσας κλινικής μελέτης περιελάμβανε για κάθε εθελοντή μία πρώτη επίσκεψη (ημέρα 0) και τέσσερις (4) ημέρες μετρήσεων κατά τις οποίες χορηγήθηκαν το διάλυμα 50% γλυκόζης και κάθε μία από τις τρεις (3) ειδικά παρασκευασμένες συνταγές, όπως παρουσιάζεται στον **πίνακα 2**.

Πίνακας 2 Πειραματικός σχεδιασμός κλινικής μελέτης

Ημέρα 0	Ημέρα 1 (8-12 π.μ.)	Ημέρα 2 (8-12 π.μ.)	Ημέρα 3 (8-12 π.μ.)	Ημέρα 4 (8-12 π.μ.)
Γνωριμία, ατομική συνεδρία	Διάλυμα Γλυκόζης 50%	Γεύμα 1	Γεύμα 2	Γεύμα 3

Κατά την ημέρα 0, πραγματοποιήθηκε ατομική συνεδρία με τον κάθε εθελοντή όπου συλλέχθηκαν στοιχεία για το ιατρικό ιστορικό και το ιστορικό λήψης φαρμάκων. Εφόσον δεν υπήρχε εμφανές κάποιο κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη, ο εθελοντής υπέγραφε το έντυπο εθελοντικής συμμετοχής. Στα άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη διεξήχθη κατά την ημέρα 0 και μία ανάκληση 24ώρου, βάσει της οποίας ορίστηκε ένα ημερήσιο διαιτολόγιο για κάθε εθελοντή προκειμένου να το ακολουθεί την προηγούμενη ημέρα της εκάστοτε μέτρησης. Τέλος βάσει της διαθεσιμότητάς του ο κάθε εθελοντής εντασσόταν σε μία ομάδα τεσσάρων ατόμων και ενημερωνόταν για το χρονοδιάγραμμα των μετρήσεων της ομάδας του.

Οι ημέρες 1-3 έλαβαν χώρα σε χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων (1 μέτρηση την εβδομάδα, ίδια ημέρα της εβδομάδας). Κατά τις ημέρες 1-3, οι εθελοντές προσήλθαν στο Πανεπιστήμιο

πρωινή ώρα (8:00-9:00 π.μ.) μετά από 12 ώρες νηστείας, όπου και τους τοποθετήθηκε φλεβικός καθετήρας από εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό, στο πλαίσιο 2ωρης δοκιμασίας με λήψη δειγμάτων αίματος κάθε 30 λεπτά. Παράλληλα, κατά τις ημέρες 1 και 4 έγινε λήψη τριχοειδικού αίματος από το μέσο δάκτυλο και φλεβικού αίματος για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης με τη χρήση ξηρών αντιδραστηρίων και της συσκευής της εταιρείας Lilly. Το πλάνο των μετρήσεων στο σύνολό του παρουσιάζεται στον **πίνακα 3** και αναλυτικά στην παρακάτω ενότητα.

3.2 Εθελοντές

Η μελέτη διεξήχθη στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Για τη συλλογή του δείγματος μοιράστηκαν ενημερωτικά φυλλάδια στην περιοχή της Καλλιθέας και του Μοσχάτου-Ταύρου και αναρτήθηκαν αφίσες σε υπηρεσίες στο Δήμο Καλλιθέας σε συνεργασία με τις δημοτικές αρχές. Η παρούσα κλινική μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου πανεπιστημίου (συνεδρίαση υπ. αρ. 39/30-09-2013). Οι μετρήσεις έλαβαν χώρα στη Μεταβολική Κουζίνα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου από τον Δεκέμβριο 2013 έως τον Μάρτιο 2014.

Κριτήρια αποκλεισμού εθελοντών από τη μελέτη

1. Λήψη ινσουλίνης
2. Συνοδά νοσήματα όπως καρδιαγγειακή νόσος (π.χ. ισχαιμικό, εγκεφαλικό επεισόδιο), ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Κριτήρια συμπερίληψης εθελοντών στη μελέτη

1. Ηλικία 45-75 ετών
2. Διαγνωσμένος ΣΔΤ2 για ≥ 3 έτη
3. BMI $> 20 \text{ Kg/m}^2$
4. Επίπεδα Γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c): 6,5-11%

Πίνακας 3. Πλάνο των μετρήσεων που διεξήχθησαν στο πλαίσιο της μελέτης

	Μετρήσεις
Ημέρα 0	■ Ιατρικό ιστορικό & Ιστορικό λήψης φαρμάκων ■ Συγκατάθεση εθελοντικής συμμετοχής ■ Συλλογή δημογραφικών στοιχείων ■ Αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης ■ Καθορισμός συμφωνημένου διαιτολογίου βάσει της συνήθους διατροφικής πρόσληψης
Ημέρα 1	■ Ανθρωπομετρήσεις: Ύψος, σωματικό βάρος, περίμετροι μέσης και ισχίου ■ Μέτρηση αρτηριακής πίεσης ■ Λήψη 10 ml φλεβικού αίματος πριν την κατανάλωση του διαλύματος 50% γλυκόζης για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης (T0) & λήψη επιπλέον δείγματος αίματος για αναλύσεις TC, HDL-C, TAG ορού, HbA1c και γενικής αίματος ■ 4 λήψεις φλεβικού αίματος (10 ml/λήψη), ανά 30 λεπτά για 2 ώρες μετά την κατανάλωση του διαλύματος 50% γλυκόζης για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης-ινσουλίνης (T30, T60, T90, T120) ■ 5 παράλληλες λήψεις τριχοειδικού (μέσο δάκτυλο) και φλεβικού αίματος για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης με τη χρήση ξηρών αντιδραστηρίων και της συσκευής της εταιρείας Lilly (T0, T30, T60, T90, T120)
Ημέρα 2	■ Μέτρηση ΣΒ ■ Μέτρηση αρτηριακής πίεσης ■ Ανάλυση σύσταση σώματος ■ Λήψη 10 ml φλεβικού αίματος πριν την κατανάλωση της συνταγής 1 για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης (T0) ■ 4 λήψεις φλεβικού αίματος (10 ml/λήψη), ανά 30 λεπτά για 2 ώρες μετά την κατανάλωση της συνταγής 1 για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης-ινσουλίνης (T30, T60, T90, T120)
Ημέρα 3	■ Μέτρηση ΣΒ ■ Μέτρηση αρτηριακής πίεσης ■ Λήψη 10 ml φλεβικού αίματος πριν την κατανάλωση της συνταγής 2 για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης (T0) ■ 4 λήψεις φλεβικού αίματος (10 ml/λήψη), ανά 30 λεπτά για 2 ώρες μετά την κατανάλωση της συνταγής 2 για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης-ινσουλίνης (T30, T60, T90, T120)
Ημέρα 4	■ Μέτρηση ΣΒ ■ Μέτρηση αρτηριακής πίεσης ■ Λήψη 10 ml φλεβικού αίματος πριν την κατανάλωση της συνταγής 3 για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης (T0) ■ 4 λήψεις φλεβικού αίματος (10 ml/λήψη), ανά 30 λεπτά για 2 ώρες μετά την κατανάλωση της συνταγής 3 για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης-ινσουλίνης (T30, T60, T90, T120) ■ Πέντε παράλληλες λήψεις τριχοειδικού αίματος από το μέσο δάκτυλο και φλεβικού αίματος για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης με τη χρήση ξηρών αντιδραστηρίων και της συσκευής της εταιρείας Lilly (T0, T30, T60, T90, T120)
Παράδοση αποτελεσμάτων στους εθελοντές (βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις, καμπύλες γλυκόζης και ινσουλίνης, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά)& συμβουλευτική από γιατρό και διαιτολόγο (ενημερωτικό φυλλάδιο «ΣΔΤ2 & αλλαγές τρόπου ζωής»)	

3.3 Υπό Μελέτη Συνταγές

Η μερίδα για κάθε συνταγή ορίστηκε έτσι ώστε να περιέχει 50gr υδατανθράκων, ποσότητα αντιστοιχεί με το διάλυμα γλυκόζης, όπως παρουσιάζεται στον **πίνακα 4**.

Πίνακας 4 Παρουσίαση των υπό μελέτη συνταγών και των μερίδων τους

	Συνταγή 1	Συνταγή 2	Συνταγή 3
ΜΕΡΙΔΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΧΟΡΤΟΠΙΤΑ	ΜΠΙΦΤΕΚΙΑ ΚΟΤΟΠΟΥΛΟΥ ΜΕ ΒΡΑΣΤΟ ΜΠΡΟΚΟΛΟ & ΚΟΥΝΟΥΠΙΔΙ	ΜΟΥΣΑΚΑΣ ΛΑΧΑΝΙΚΩΝ
			
	350gr	• 2 μπιφτέκια κοτόπουλου (110gr έκαστο) • Κουνουπίδι βραστό (112gr) • Μπρόκολο βραστό (224gr) • 2 κοφτές κ.σούπας ελαιόλαδο	333gr

Πίνακας 5 Διατροφική Ανάλυση των υπό μελέτη συνταγών

	Συνταγή 1	Συνταγή 2	Συνταγή 3
<i>Ανά μερίδα</i>	ΧΟΡΤΟΠΙΤΑ	ΜΠΙΦΤΕΚΙΑ ΚΟΤΟΠΟΥΛΟΥ ΜΕ ΒΡΑΣΤΟ ΜΠΡΟΚΟΛΟ & ΚΟΥΝΟΥΠΙΔΙ	ΜΟΥΣΑΚΑΣ ΛΑΧΑΝΙΚΩΝ
ΕΝΕΡΓΕΙΑ (kcal)	608,1	674,9	389,3
ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ (gr)	38,0	34,2	18,4
ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ (% της ενέργειας)	25,0	20,2	18,9
ΟΛΙΚΟΙ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ (gr)	50,0	50,0	50,0
ΟΛΙΚΟΙ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ (% της ενέργειας)	32,9	29,7	51,4
ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ (gr)	11,5	15,9	9,3
ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ (γρ/1000 kcal)	18,9	23,6	23,8
ΛΙΠΟΣ (gr)	31,5	39,5	15,3
ΛΙΠΟΣ (% της ενέργειας)	46,6	52,7	35,4

Η διατροφική ανάλυση των συνταγών που επιλέχθηκαν να εξεταστούν στην παρούσα μελέτη παρουσιάζεται στον **πίνακα 5**. Για τη διατροφική ανάλυση των συνταγών χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό διατροφικής ανάλυσης Nutritionist V (First Databank, San Bruno, CA), η βάση του οποίου έχει εμπλουτιστεί εκτενώς ώστε να περιλαμβάνει την ακριβή συγκέντρωση σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά για μία ευρεία γκάμα σύνθετων επεξεργασμένων τροφίμων που είναι διαθέσιμα στην ελληνική αγορά, καθώς και ελληνικών συνταγών (319,320), πληροφορίες οι οποίες στην πλειοψηφία τους έχουν προκύψει από χημικές αναλύσεις των εν λόγω τροφίμων και συνταγών.

3.4 Αξιολόγηση της Διατροφικής Πρόσληψης

Την ημέρα 0 χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της ανάκλησης 24-ώρου για να συλλεχθούν πληροφορίες διατροφικής πρόσληψης για την προηγούμενη ημέρα. Τα μέλη της ερευνητικής ομάδας που διεξήγαγαν τις συνεντεύξεις ήταν κατάλληλα εκπαιδευμένα για να ελαχιστοποιήσουν το σφάλμα που οφείλεται στην παρουσία του συνεντευκτή. Κατά τη διάρκεια της ανάκλησης 24-ώρου ζητήθηκε από τους εξεταζόμενους να ανακαλέσουν τον τύπο και την ποσότητα των τροφίμων και ροφημάτων που κατανάλωσαν την προηγούμενη ημέρα με χρονική διαδοχή. Για να βελτιωθεί η ακρίβεια κατά την περιγραφή των καταναλισκόμενων τροφίμων, αλλά και κατά την εκτίμηση της προσλαμβανόμενης ποσότητας χρησιμοποιήθηκαν προπλάσματα τροφίμων, καθώς και μεζούρες οικιακής χρήσης (κούπες, κουταλάκια του γλυκού και κουτάλια της σούπας κτλ).

3.5 Ανθρωπομετρήσεις

3.5.1 Βάρος-Ύψος

Στις ημέρες 1-4 το ΣΒ των εθελοντών μετρήθηκε με μία ψηφιακή ζυγαριά (Seca) με ακρίβεια $\pm 100\text{gr}$. Οι εθελοντές ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν υποδήματα και με την ελάχιστη δυνατή ένδυση. Το ύψος τους μετρήθηκε κατά την ημέρα 1, με τους εθελοντές να βρίσκονται σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους και με το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfurt plane), με τη χρήση ενός αναστημόμετρου του εμπορίου (τύπος Leicester Height Measure) και με ακρίβεια $\pm 0,5\text{cm}$. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις υπολογίστηκε ο BMI των εξεταζόμενων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2).

3.5.2 Περίμετροι

Οι περίμετροι μέσης και ισχίου μετρήθηκαν κατά την ημέρα 1. Η περίμετρος της μέσης μετρήθηκε με μία μη-εκτατή ταινία με ακρίβεια $\pm 0,1\text{cm}$. Ο κάθε εθελοντής βρισκόταν σε όρθια θέση, με τα χέρια του να κρέμονται ελεύθερα στο πλάι του σώματος από τους ώμους και τα πόδια ενωμένα. Με την κοιλιά του χαλαρή στο τέλος μίας ελαφριάς εκπνοής, τοποθετούνταν η ταινία σε οριζόντιο επίπεδο γύρω από την πιο στενή περιοχή της μέσης και παράλληλα με το δάπεδο, στο επίπεδο του ομφαλού και στο μέσο της απόστασης μεταξύ της τελευταίας νόθας πλευράς και της υπερλαγώνιας ακρολοφίας. Η περίμετρος του ισχίου μετρήθηκε μετά τη τοποθέτηση της ταινίας σε οριζόντιο επίπεδο γύρω από τους γοφούς παράλληλα με το δάπεδο στο σημείο της μέγιστης περιφέρειας γύρω από το ισχίο.

3.6 Ανάλυση σύστασης Σώματος

Η ανάλυση της σύστασης σώματος των εθελοντών έγινε με τη χρήση του λιπομετρητή TANITA, Body Composition Analyser BC 418MAIII κατά την ημέρα 2, με τους εθελοντές να βρίσκονται σε κατάσταση νηστείας και σύμφωνα με τις αντίστοιχες αρχές μέτρησης.

3.7 Μέτρηση αρτηριακής πίεσης

Η συστολική (ΣΑΠ) και διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση αίματος μετρήθηκε στο δεξί βραχίονα με τους εθελοντές σε καθιστή θέση και μετά από παραμονή πέντε λεπτών σε κατάσταση ηρεμίας. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης προηγήθηκε της τοποθέτησης του φλεβικού καθετήρα κατά τις ημέρες 1-4. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκαν με ένα έγκυρο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο (Omron M3 Intellisense). Από το ηλεκτρονικό πιεσόμετρο πραγματοποιήθηκε και καταγραφή των καρδιακών παλμών του κάθε εθελοντή.

3.8 Βιοχημικές Αναλύσεις

Μετά από μία 12-ωρη ολονύχτια νηστεία και νωρίς το πρωί (8:00-9:00 π.μ) τοποθετήθηκε φλεβικός καθετήρας από εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό, στο πλαίσιο 2ωρης δοκιμασίας με λήψη δειγμάτων αίματος κάθε 30 λεπτά. Καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας υπήρχε παρακολούθηση από ιατρό. Στους εθελοντές της μελέτης δόθηκε η οδηγία να απέχουν από τη φαρμακευτική αγωγή που τους είχε χορηγηθεί για το ΣΔ κατά το πρωινό των εκάστοτε μετρήσεων. Σε κάθε χρονική στιγμή (T0, T30, T60, T90, T120) λήφθηκαν 10ml αίματος και τοποθετήθηκαν σε σωληνάρια χωρίς αντιπηκτικό και διατηρήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου για να πήξει, καθώς προοριζόταν για διαχωρισμό και παραλαβή ορού.

Για το διαχωρισμό του ορού από τα έμμορφα στοιχεία του αίματος ακολούθησε φυγοκέντρωση των δειγμάτων στις 3.000 στροφές/ λεπτό για 15 λεπτά της ώρας. Ο ορός διαμοιράστηκε σε πλαστικά σωληνάρια (Eppendorf), σε ποσότητα ~1,5ml στο καθένα και αποθηκεύτηκε στη βαθιά κατάψυξη και σε θερμοκρασία -80°C. Η αποθήκευση των δειγμάτων ορού έγινε στο «Εργαστήριο Διατροφής και Μεταβολισμού» του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Μετά την ολοκλήρωση των μετρήσεων για όλους τους εθελοντές, πραγματοποιήθηκε η ανάλυση όλων των δειγμάτων που συλλέχθηκαν σε κάθε χρονική στιγμή στα Εργαστήρια της Βιοιατρικής.

Στα παραπάνω δείγματα για κάθε χρονική στιγμή προσδιορίστηκαν η γλυκόζη και ινσουλίνη ορού με τη χρήση φωτομετρικών και ραδιοανοσοενζυμικών μεθόδων αντίστοιχα. Για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης:

Ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης

(Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance): $HOMA-IR = [I \text{ (mU/L)} \times G \text{ (mmol/L)}] / 22.5$

Επιπλέον, κατά την πρώτη ημέρα των μετρήσεων έγινε λήψη επιπλέον αίματος για αναλύσεις ολικής χοληστερόλης, HDL-C, TAG ορού, HbA_{1c}, και γενικής αίματος. Η LDL-C υπολογίστηκε με τη χρήση της εξίσωσης Friedewald (321). Ο **πίνακας 6** περιλαμβάνει την αρχή των βιοχημικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό όλων των παραπάνω δεικτών:

Πίνακας 6 Αρχή των βιοχημικών μεθόδων των προσδιοριζόμενων δεικτών

Προσδιοριζόμενοι δείκτες	Αρχή Μεθόδου Προσδιορισμού
Γλυκόζη Ορού	Ενζυματική Χρωματομετρική Μέθοδος
Ολική Χοληστερόλη Ορού	Ενζυματική Χρωματομετρική Μέθοδος
HDL-Χοληστερόλη Ορού	Ενζυματική Χρωματομετρική Μέθοδος
TAG Ορού	Ενζυματική Χρωματομετρική Μέθοδος
Ινσουλίνη Ορού	Ανοσοχημειοφωτάγεια

3.9 Στατιστική Ανάλυση

Τα δεδομένα στους πίνακες των αποτελεσμάτων για τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος που αφορούν κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά (%), ενώ αυτά που αφορούν συνεχείς μεταβλητές ως Μέσος (τ.α). Το επίπεδο σημαντικότητας για διαφορές μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών προέκυψε από τον έλεγχο Pearson X², ενώ μεταξύ των συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το Student's T-test.

Για να καθοριστεί η σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ των συνταγών, αναφορικά με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στις υπό μελέτη μεταβλητές (γλυκόζη, ινσουλίνη, δείκτης ινσουλिनoναντίστασης HOMA-IR) από τη χρονική στιγμή T0 στις χρονικές στιγμές T30, T60, T90 και T120, χρησιμοποιήθηκε η Ανάλυση της Διακύμανσης Πολλαπλών Μετρήσεων (Repeated measures ANOVA). Η ίδια ανάλυση χρησιμοποιήθηκε επίσης για να εκτιμηθεί η σημαντικότητα των διαφορών στις μέσες τιμές μεταξύ των συνταγών σε κάθε χρονική στιγμή μετρήσεων (δηλ. T0, T30, T60, T90, T120), αλλά και η σημαντικότητα των μεταβολών που παρατηρήθηκαν εντός της κάθε συνταγής (δηλ εντός του διαλύματος γλυκόζης και των συνταγών 1-3) κατά τις χρονικές στιγμές T0, T30, T60, T90 και T120 αντίστοιχα. Στην παραπάνω ανάλυση ως μεταξύ-των-ομάδων παράγοντας (Between-group factor) χρησιμοποιήθηκαν οι υπό-εξέταση συνταγές (δηλ εντός του διαλύματος γλυκόζης και των συνταγών 1-3), ενώ ως εντός-των-ομάδων παράγοντας (Within-group factor) χρησιμοποιήθηκαν οι χρονικές στιγμές των μετρήσεων (δηλ. T0, T30, T60, T90, T120). Τα αντίστοιχα αποτελέσματα αναφέρονται ως Μέσος (τ.α) και μεταβολή μέσου (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης/ 95% Confidence Interval: C.I) από τη χρονική στιγμή T0 στις χρονικές στιγμές T30, T60, T90, T120. Για τη διόρθωση του σφάλματος τύπου I κατά τις πολλαπλές ανά ζεύγη (post-hoc) συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση Bonferroni, ενώ πραγματοποιήθηκε και διόρθωση για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, χρόνια εκπαίδευσης, BMI).

Το εμβαδόν της AUC για τις μεταβολές της γλυκόζης-ινσουλίνης υπολογίστηκε λαμβάνοντας υπόψη την περιοχή πάνω από τα επίπεδα νηστείας για κάθε εθελοντή (322). Το επίπεδο σημαντικότητας για διαφορές μεταξύ των μεταβλητών καθορίστηκε από την Ανάλυση Συνδιακύμανσης (Analysis of Covariance, ANCOVA) μετά από διόρθωση για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, χρόνια εκπαίδευσης, BMI).

Η κανονικότητα της κατανομής των υπό εξέταση μεταβλητών καθορίστηκε με τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov. Όλοι οι έλεγχοι που πραγματοποιήθηκαν ήταν αμφίπλευροι και πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού SPSS 21. Το επίπεδο σημαντικότητας σε όλες τις αναλύσεις ήταν $P < 0.05$.

4. Αποτελέσματα

Στον **πίνακα 7** παρουσιάζονται τα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά για το σύνολο των εθελοντών, ενώ στους **πίνακες 8 και 9** παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους αντίστοιχα.

Η μέση ηλικία των εθελοντών ήταν 66,8 έτη, ενώ στην πλειοψηφία τους είχαν >12 χρόνια εκπαίδευσης και δεν ήταν καπνιστές. Αναφορικά με την αξιολόγηση του σωματικού τους βάρους, το 50% τόσο των ανδρών, όσο και των γυναικών ήταν παχύσαρκοι, ενώ το 25% των ανδρών και το 8,3% των γυναικών είχαν φυσιολογικό βάρος, χωρίς να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Η μέση τιμή αναφορικά με τα έτη που είχαν διαγνωσμένο ΣΔΤ2 ήταν τα 12,2 έτη και το 50% των εθελοντών ακολουθούσαν διπλή αντιδιαβητική αγωγή. Αναφορικά με τη γλυκαιμική ρύθμιση των εθελοντών κατά τους προηγούμενους 2-3 μήνες, όπως αυτή εκτιμήθηκε από τον προσδιορισμό της HbA1c, το 33,3% των εθελοντών είχε υψηλές τιμές (>7%), υποδηλώνοντας ανεπαρκή ρύθμιση.

Πίνακας 7 Περιγραφικά κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά των εθελοντών/φύλο

	Σύνολο (n=24)	Ανδρες (n=12)	Γυναίκες (n=12)	P-value*
Ηλικία (έτη)	66,8 (7,38)	67,8 (6,11)	65,8 (8,63)	0,538
Οικογενειακή κατάσταση (n%)				
Ανύπανδρος/η	4,2	8,3	0,0	0,134
Παντρεμένος/η	66,7	75,0	58,3	
Χωρισμένος/η	12,5	16,7	8,3	
Χήρος/α	16,7	0,0	33,3	
Επίπεδο Εκπαίδευσης (n%)				
Λιγότερο από 6 χρόνια	8,3	0,0	16,7	0,232
6 έως 9 χρόνια	16,7	25,0	8,3	
9 έως 12 χρόνια εκπαίδευση	16,7	25,0	8,3	
Περισσότερα από 12 χρόνια	58,3	50,0	66,7	
Καπνιστές (n%)				
Ναι	16,7	8,3	25,0	0,273
Όχι	83,3	91,7	75,0	

Οι τιμές του πίνακα που αφορούν κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά (%), ενώ αυτές που αφορούν συνεχείς μεταβλητές ως Μέσος (τ.α)

* Το επίπεδο σημαντικότητας για διαφορές μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών προέκυψε από τον έλεγχο χ^2 , ενώ μεταξύ των συνεχών μεταβλητών από το Student's T-test.

Πίνακας 8 Περιγραφικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εθελοντών ανά φύλο

	Σύνολο (n=24)	Άνδρες (n=12)	Γυναίκες (n=12)	P- value*
BMI (kg/m²)	29,9 (4,38)	29,3 (4,0)	30,6 (4,79)	0,467
Κατηγορίες ΣΒ (n%)				
Φυσιολογικό	16,7	25,0	8,3	0,472
Υπέρβαρο	33,3	25,0	41,7	
Παχυσαρκία	50,0	50,0	50,0	
Περίμετρος μέσης (cm)	103,3 (12,1)	104,2 (11,5)	102,4 (13,1)	0,724
Κατηγορίες Περιμέτρου μέσης (n%)				
Φυσιολογικά επίπεδα περιμέτρου μέσης ‡	25,0	33,3	16,7	0,346
Υψηλά επίπεδα περιμέτρου μέσης	75,0	66,7	83,3	
Περίμετρος ισχίου (cm)	108,6 (10,8)	106,5 (7,05)	110,8 (13,5)	0,344
Πηλίκo περιμέτρου μέσης/ ισχίου	0,95 (0,07)	0,98 (0,06)	0,93 (0,08)	0,093
Κατηγορίες πηλίκου περιμέτρου μέσης/ ισχίου (n%)				
Φυσιολογικά επίπεδα πηλίκου περιμέτρου μέσης/ ισχίου §	20,8	41,7	0,0	0,012
Υψηλά επίπεδα πηλίκου περιμέτρου μέσης/ ισχίου	79,2	58,3	100,0	
% Λιπώδους μάζας σώματος	35,1 (7,44)	29,2 (2,90)	41,0 (5,66)	<0,001
Κατηγορίες % Λιπώδους μάζας σώματος (n%)				
Φυσιολογικό % λιπώδους μάζας σώματος **	8,3	0,0	16,7	0,140
Υψηλό % λιπώδους μάζας σώματος	91,7	100,0	83,3	

Οι τιμές του πίνακα που αφορούν κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά (%), ενώ αυτές που αφορούν συνεχείς μεταβλητές ως Μέσος (τ.α)

* Το επίπεδο σημαντικότητας για διαφορές μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών προέκυψε από τον έλεγχο Χ², ενώ μεταξύ των συνεχών μεταβλητών από το Student's T-test.

‡ Τα φυσιολογικά επίπεδα περιμέτρου μέσης ορίστηκαν στα <102cm και <88cm για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα.

§ Τα φυσιολογικά επίπεδα πηλίκου περιμέτρου μέσης/ ισχίου ορίστηκαν στα <1,0 και <0,8cm για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα.

** Τα φυσιολογικά επίπεδα % λιπώδους μάζας σώματος ορίστηκαν στα 13-25% και 24-36% για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα.

Πίνακας 9 Περιγραφικά κλινικά χαρακτηριστικά των εθελοντών ανά φύλο

	Σύνολο (n=24)	Άνδρες (n=12)	Γυναίκες (n=12)	P-value*
Διαγνωσμένος ΣΔΤ2 (έτη)	12,2 (8,22)	11,8 (10,3)	12,5 (5,92)	0,848
<u>Οικογενειακό ιστορικό ΣΔΤ2 (n%)</u>				
Ναι	58,3	33,3	25,0	0,683
Όχι	29,2	50,0	66,7	
Δε γνωρίζω	12,5	16,7	8,3	
<u>Φαρμακευτική Αγωγή για ΣΔΤ2 (n%)</u>				
Μονή	45,8	66,7	25,0	0,100
Διπλή	50	33,3	66,7	
Τριπλή	4,2	0,0	8,3	
<u>Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (%)</u>	7,07 (1,08)	6,82 (0,55)	7,33 (1,42)	0,259
<u>Κατηγορίες Γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (n%)</u>				
Επιθυμητές τιμές Γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ‡	66,7	66,7	66,7	1,000
Υψηλές τιμές Γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης	33,3	33,3	33,3	
<u>Ολική χοληστερόλη ορού (mg/dl)</u>	172,5 (41,5)	152,4 (35,5)	192,5 (38,3)	0,014
<u>HDL- χοληστερόλη ορού (mg/dl)</u>	55,7 (14,6)	49,4 (12,6)	62,0 (14,3)	0,032
<u>LDL- χοληστερόλη (mg/dl)</u>	92,5 (36,5)	82,1 (34,1)	102,8 (37,2)	0,169
<u>Τριγλυκερίδια ορού (mg/dl)</u>	121,3 (52,6)	104,3 (35,3)	138,3 (62,6)	0,115

ΣΔΤ2: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

Οι τιμές του πίνακα που αφορούν κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά (%), ενώ αυτές που αφορούν συνεχείς μεταβλητές ως Μέσος (τ.α)

* Το επίπεδο σημαντικότητας για διαφορές μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών προέκυψε από τον έλεγχο χ^2 , ενώ μεταξύ των συνεχών μεταβλητών από το Student's T-test.

‡ Οι επιθυμητές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης για άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι <7%.

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στο **διάγραμμα 1** και τους **πίνακες 10-12** συνοψίζουν τις διαφορές μεταξύ των υπό μελέτη συνταγών αναφορικά με τις μεταβολές που επήλθαν στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης ορού και στον δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR. Από τη ανάλυση αποκλείστηκαν τρεις εθελοντές, δύο γυναίκες και ένας άνδρας γιατί στις δύο γυναίκες βρέθηκαν ακραίες τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης, ενώ στον άνδρα παρατηρήθηκαν μη φυσιολογικές/ αναμενόμενες καμπύλες γλυκόζης μετά την κατανάλωση των συνταγών, πιθανόν λόγω καθυστερημένης γαστρικής κένωσης (γαστροπάρεση).

Αναφορικά με τις μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης ορού (**διάγραμμα 1, πίνακας 10**) τόσο στην περίπτωση του διαλύματος γλυκόζης όσο και σε κάθε μία από τις συνταγές, οι εθελοντές παρουσίασαν μία αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης μεταγευματικά (T30, T60, T90, T120) σε σχέση με την κατάσταση νηστείας T0, με τη μέγιστη τιμή να παρατηρείται στη μία ώρα μεταγευματικά. Ωστόσο, η αύξηση αυτή στα 120 λεπτά δε διέφερε στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την κατάσταση νηστείας (δηλ. τα επίπεδα γλυκόζης επανήλθαν στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας) για κάθε μία από τις συνταγές, ενώ το ίδιο βρέθηκε για τον μουςακά λαχανικών και στα 90 λεπτά. Επιπλέον, για κάθε μία χρονική στιγμή μεταγευματικά (T30, T60, T90, T120) η μέση τιμή γλυκόζης ορού μετά την κατανάλωση του διαλύματος γλυκόζης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με κάθε μία από τις συνταγές, όπου και δεν βρέθηκαν αντίστοιχες στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους ($P < 0,001$).

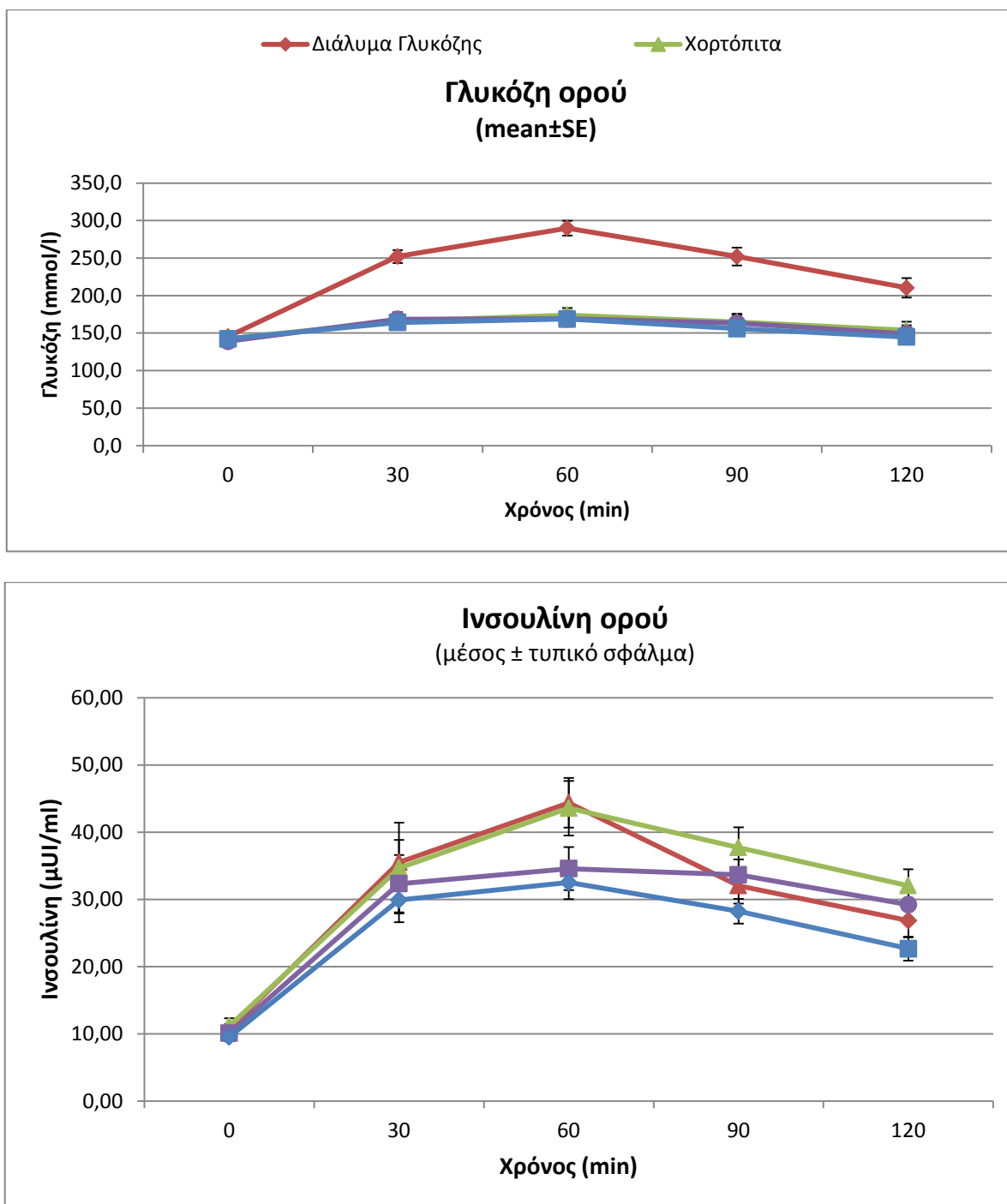
Αναφορικά με τις μεταβολές στα επίπεδα ινσουλίνης ορού (**διάγραμμα 1, πίνακας 11**) τόσο στην περίπτωση του διαλύματος γλυκόζης όσο και σε κάθε μία από τις συνταγές, οι εθελοντές παρουσίασαν μία αύξηση στα επίπεδα ινσουλίνης μεταγευματικά (T30, T60, T90, T120) σε σχέση με την κατάσταση νηστείας T0, με τη μέγιστη τιμή να παρατηρείται στη μία ώρα μεταγευματικά. Η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε ήταν στη χρονική στιγμή T120, όπου η μέση τιμή ινσουλίνης ορού μετά την κατανάλωση του μουςακά λαχανικών ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή ινσουλίνης μετά την κατανάλωση της χορτόπιτας ($P = 0,026$).

Αναφορικά με τις μεταβολές στα επίπεδα του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR (**πίνακας 12**) τόσο στην περίπτωση του διαλύματος γλυκόζης όσο και σε κάθε μία από τις συνταγές, οι εθελοντές παρουσίασαν μία αύξηση στα επίπεδα αυτού μεταγευματικά (T30, T60, T90, T120) σε σχέση με την κατάσταση νηστείας T0, με τη μέγιστη τιμή να παρατηρείται στη μία ώρα μεταγευματικά. Επιπλέον, για τις χρονικές στιγμές T30 και T60 η μέση τιμή του HOMA-IR μετά την κατανάλωση του διαλύματος γλυκόζης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με κάθε μία από τις συνταγές ($P = 0,004$ και $P < 0,001$ αντίστοιχα). Τη

χρονική στιγμή T90 η μέση τιμή του HOMA-IR μετά την κατανάλωση του διαλύματος γλυκόζης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή για τα κοτομπιφτέκια και τον μουσακά λαχανικών ($P < 0,001$), ενώ τη χρονική στιγμή T120 η μέση τιμή του HOMA-IR μετά την κατανάλωση του διαλύματος γλυκόζης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τον μουσακά λαχανικών ($P = 0,010$).

Στο **διάγραμμα 2** παρουσιάζεται το εμβαδόν της περιοχής υπό την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) για τις μεταβολές της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Το εμβαδόν αυτό για τα επίπεδα της γλυκόζης βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερο για κάθε μία από τις υπό μελέτη συνταγές σε σχέση με το διάλυμα της γλυκόζης ($P < 0,001$). Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ένα στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο συνολικό βαθμό αύξησης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα μετά την κατανάλωση των συνταγών σε σχέση με το διάλυμα γλυκόζης. Αναφορικά με το αντίστοιχο εμβαδόν για τα επίπεδα ινσουλίνης δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($P = 0,220$).

Διάγραμμα 1 Μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης ορού



Πίνακας 10 Μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης ορού

Γλυκόζη ορού (mg/dl)	T0	T30	T60	T90	T120	T120 Μεταβολή	P-value† (treatment nt x time)
	Μέσος (τ.α)	Μέσος (τ.α)	Μέσος (τ.α)	Μέσος (τ.α)	Μέσος (τ.α)	Μέσος (95% ΔΕ)	
T30 Μεταβολή	T60 Μεταβολή	T90 Μεταβολή	T120 Μεταβολή				
Διάλυμα Γλυκόζης (n=21)	145,4 (32,5)	253,0 ^{abc} (39,3)	290,0 ^{abc} (45,4)	251,1 ^{abc} (54,4)	210,5 ^{abc} (59,5)	65,1 (46,5 ως 83,6)	
Χορόπιτα (n=21)	142,5 (36,7)	165,8 ^a (41,5)	174,0 ^a (43,3)	164,7 ^a (50,7)	154,0 ^a (51,2)	11,4 (-7,12 ως 30,0)	
Κομποπιρέκια με βραστά λαχανικά (n=21)	139,0 (37,2)	168,3 ^b (44,6)	169,1 ^b (48,2)	163,2 ^b (50,5)	149,1 ^b (52,1)	10,1 (-8,45 ως 28,6)	
Μουσακάς λαχανικών (n=21)	142,3 (31,8)	164,1 ^c (30,4)	168,7 ^c (34,1)	155,9 ^c (41,9)	144,7 ^c (41,9)	2,38 (-16,2 ως 20,9)	
P-value (Treatment effect)†	0,927	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		

†: Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μεταβολών μεταξύ των συνταγών

*: Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μέσων τιμών μεταξύ των συνταγών σε κάθε χρονική στιγμή μέτρησης

a, b, c: Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τιμών με το ίδιο γράμμα για κάθε χρονική στιγμή

Για την παραπάνω ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν ως συγχυτικοί παράγοντες το φύλο, η ηλικία, τα χρόνια εισαίδευσης και ο BMI

Πίνακας 11 Μεταβολές στα επίπεδα ινσουλίνης ορού

Ινσουλίνη ορού (μU/ml)	T0	T30	T30 Μεταβολή	T60	T60 Μεταβολ. ή	T90	T90 Μεταβολ. ή	T120	T120 Μεταβολή	P-value (treatment t x time)
	Μέσος (τ.α)	Μέσος (τ.α)	Μέσος (95% ΔΕ)	Μέσος (τ.α)	Μέσος (95% ΔΕ)	Μέσος (τ.α)	Μέσος (95% ΔΕ)	Μέσος (τ.α)	Μέσος (95% ΔΕ)	
Διάλυμα Γλυκοζίνης (n=21)	10,7 (3,48)	35,5 (15,2)	24,8 (12,6 ως 37,0)	44,4 (17,0)	33,7 (24,7 ως 42,7)	32,0 (12,2)	21,3 (15,0 ως 27,6)	26,9 (11,5)	16,1 (10,7 ως 21,6)	<0,001
Χορτόπτα (n=21)	11,2 (5,22)	34,7 (30,0)	23,5 (11,3 ως 35,7)	43,6 (18,6)	32,4 (23,4 ως 41,4)	37,7 (13,8)	26,5 (20,2 ως 32,8)	32,0 ^a (11,1)	20,8 (15,4 ως 26,3)	
Κοτομπωτέκια με βραστά λαχανικά (n=21)	10,1 (3,15)	32,3 (19,5)	22,2 (10,1 ως 34,4)	34,6 (14,7)	24,5 (15,5 ως 33,5)	33,7 (10,5)	23,6 (17,3 ως 29,9)	29,2 (9,14)	19,1 (13,7 ως 24,6)	
Μουσακάς λαχανικών (n=21)	9,52 (2,98)	29,9 (15,1)	20,4 (8,20 ως 32,6)	32,5 (11,3)	23,0 (14,0 ως 32,0)	28,2 (8,50)	18,7 (12,4 ως 25,0)	22,7 ^a (8,13)	13,1 (7,68 ως 18,6)	
P-value (Treatment effect) [†]	0,420	0,800		0,025		0,067		0,026		

†: Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μεταβολών μεταξύ των συνταγών

^a: Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μέσων τιμών μεταξύ των συνταγών σε κάθε χρονική στιγμή μέτρησης

^{b, c}: Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τιμών με το ίδιο γράμμα για κάθε χρονική στιγμή

Για την παραπάνω ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες το φύλο, η ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης και ο BMI

Πίνακας 12 Μεταβολές στα επίπεδα του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA IR

HOMA IR	T0	T30	T30 Μεταβολή	T60	T60 Μεταβολή	T90	T90 Μεταβολή	T120	T120 Μεταβολή	P-value (treatment x time)
	Μέσος (τ.α)	Μέσος (τ.α)	Μέσος (95% ΔΕ)	Μέσος (τ.α)	Μέσος (95% ΔΕ)	Μέσος (τ.α)	Μέσος (95% ΔΕ)	Μέσος (τ.α)	Μέσος (95% ΔΕ)	
Διάλυμα Γλυκόζης (n=21)	3,91 (1,66)	21,8 ^{a,b,c} (9,69)	17,9 (12,3 ως 23,4)	31,3 ^{a,b,c} (11,8)	27,4 (22,4 ως 32,4)	19,5 ^{a,b} (7,34)	15,6 (12,2 ως 19,1)	13,6 ^a (6,65)	9,70 (6,81 ως 12,6)	<0,001
Χορόπιπα (n=21)	4,03 (2,44)	14,1 ^a (11,9)	10,1 (4,53 ως 15,6)	18,6 ^a (8,90)	14,6 (9,56 ως 19,6)	15,1 (6,69)	11,0 (7,62 ως 14,5)	12,1 (5,23)	8,04 (5,15 ως 10,9)	
Κοτομπιφάκια με βραστά λαχανικά (n=21)	3,48 (1,49)	13,8 ^b (8,96)	10,3 (4,73 ως 15,8)	14,2 ^b (6,07)	10,8 (5,76 ως 15,8)	13,6 ^a (5,69)	10,1 (6,66 ως 13,5)	10,9 (5,12)	3,37 (4,49 ως 10,3)	
Μουσακάς λαχανικών (n=21)	3,42 (1,54)	12,2 ^c (6,48)	8,78 (3,24 ως 14,3)	13,4 ^c (4,92)	9,96 (4,96 ως 15,0)	10,9 ^b (4,60)	7,49 (4,06 ως 10,9)	8,19 ^a (3,98)	4,77 (1,89 ως 7,65)	
P -value (Treatment effect) [†]	0,525	0,004		<0,001		<0,001		0,010		

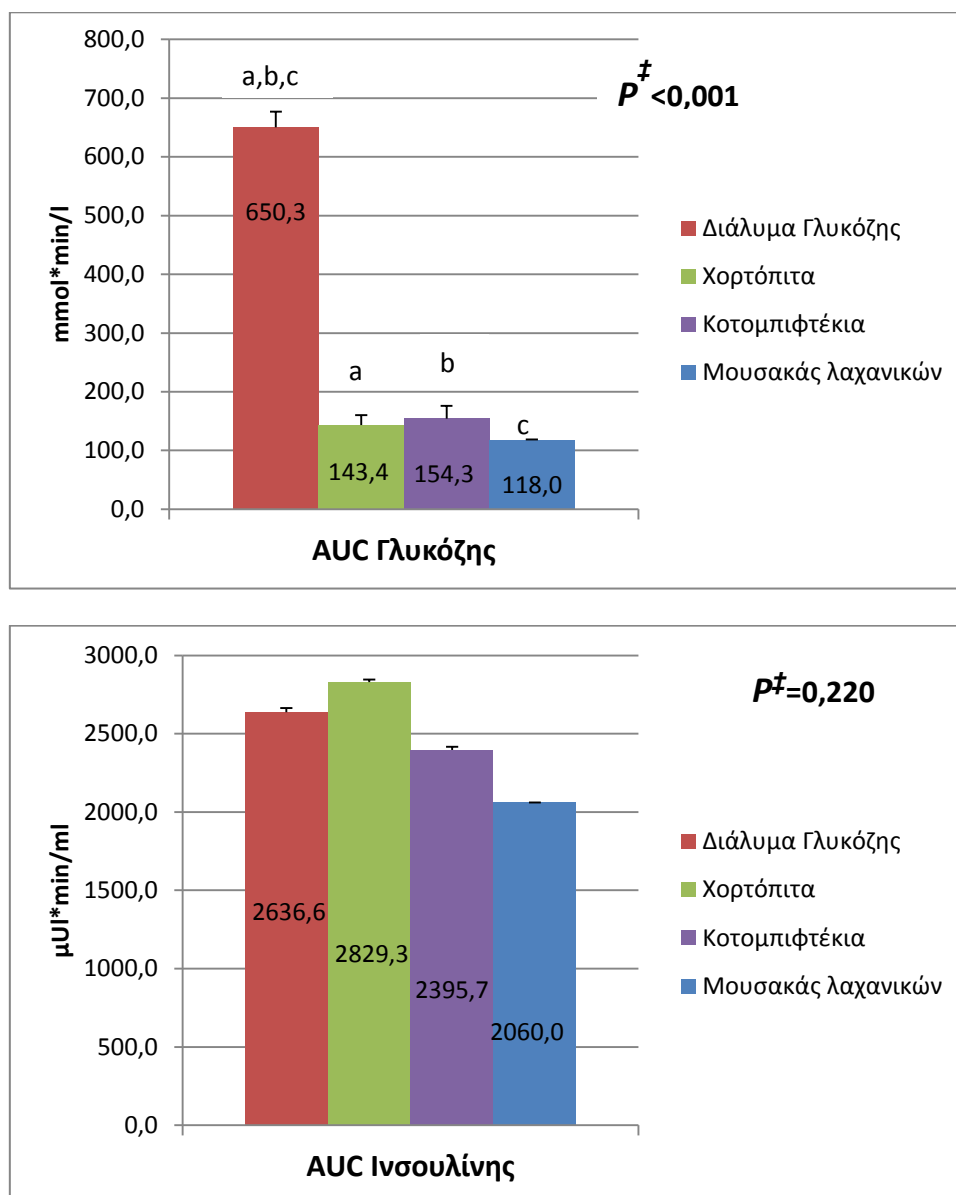
[†]: Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μεταβολών μεταξύ των συνταγών

[†]: Επίπεδο σημαντικότητας για τις διαφορές των μέσων τιμών μεταξύ των συνταγών σε κάθε χρονική στιγμή μέτρησης

^{a, b, c}: Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τιμών με το ίδιο γράμμα για κάθε χρονική στιγμή

Για την παραπάνω ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν ως συνχρηματώ παράγοντες το φύλο, η ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης και ο BMI

Διάγραμμα 2 Εμβαδόν της περιοχής υπό την καμπύλη συγκέντρωσης- χρόνου (AUC) για τις μεταβολές της γλυκόζης και της ινσουλίνης



a, b, c: Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τιμών με το ίδιο γράμμα για κάθε χρονική στιγμή
 $\ddagger$: Για την παραπάνω ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν ως συγχυτικοί παράγοντες το φύλο, η ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης και ο ΔΜΣ

5. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη δοκιμάστηκαν τρία σύνθετα γεύματα υψηλά σε ΔΙ και χαμηλού ΓΔ, καθένα από τα οποία περιείχε 50gr υδατανθράκων και εκτιμήθηκαν οι μεταγευματικές αλλαγές στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης καθώς και στην ΙΑ, μέσω του ομοιοστατικού μοντέλου εκτίμησης της ΙΑ HOMA-IR, σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Σε σχέση με την κατανάλωση 50gr γλυκόζης, η κατανάλωση 50gr υδατανθράκων στα πλαίσια των σύνθετων γευμάτων οδήγησε σε χαμηλότερη γλυκαιμική απάντηση για όλα τα γεύματα. Τα αποτελέσματα συνάδουν με εκείνα προηγούμενων μελετών τόσο σε σύνθετα γεύματα όσο και σε μεμονωμένα τρόφιμα (267,269,270,275,276,323) που δείχνουν ότι η κατανάλωση του ίδιου υδατανθρακικού περιεχομένου οδηγεί σε διαφορετική μεταγευματική απάντηση πιθανών λόγω του διαφορετικού συνδυασμού μακροθρεπτικών συστατικών.

Ένας από τους βασικούς λόγους που μπορούν να δώσουν εξήγηση στην μειωμένη γλυκαιμική απάντηση που παρατηρήθηκε με την κατανάλωση και των τριών γευμάτων είναι το περιεχόμενό τους σε ΔΙ. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση τροφίμων υψηλών σε ΔΙ έχει συσχετιστεί με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και χαμηλότερα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης σε σχέση με την κατανάλωση τροφίμων χαμηλών σε ΔΙ (181,218,232,233,236,237,242,245–247,249–253,324). Σύμφωνα με τις συστάσεις για τους ασθενείς με ΣΔΤ2 η αναλογία ΔΙ θα πρέπει να κυμαίνεται τουλάχιστο στα 14gr ανά 1000kcal (14-25gr) έτσι ώστε να επιτυγχάνεται καλύτερη γλυκαιμική διαχείριση (59,62–64), με συνέπεια τρόφιμα ή γεύματα τα οποία περιέχουν 15gr ΔΙ να θεωρούνται υψηλής περιεκτικότητας (323). Τα γεύματα που δοκιμάστηκαν περιείχαν από 9.3 έως 15.9gr ΔΙ σε αναλογία 18.9 έως 23.8gr ανά 1000kcal. Τα ποσά αυτά δύναται λοιπόν να εξηγήσουν μερικώς την μειωμένη μεταγευματική γλυκαιμική απάντηση και των τριών γευμάτων. Ειδικότερα όσον αφορά το γεύμα 3 (μουσακάς λαχανικών) παρόλο που περιείχε την μικρότερη ποσότητα ΔΙ (9.3gr ανά μερίδα) είχε συγχρόνως τη μεγαλύτερη αναλογία ΔΙ ανά 1000kcal (23.8gr). Σε αυτό μπορεί ίσως να οφείλεται το ότι παρουσίασε παρόμοια γλυκαιμική απάντηση σε σχέση με τα άλλα δύο γεύματα και κυρίως με το γεύμα 2 (μπιφτέκια κοτόπουλου με λαχανικά) το οποίο αν και είχε την υψηλότερη ποσότητα ΔΙ (15.9gr ανά μερίδα), εμφάνιζε παρόμοια αναλογία ΔΙ ανά 1000kcal (23.6gr) με το γεύμα 3.

Στην παρούσα μελέτη η κατανάλωση των τριών σύνθετων γευμάτων δεν έδειξε παρόμοιες τάσεις όσον αφορά τη μεταγευματική γλυκαιμική και ινσουλιναιμική απάντηση. Τα αποτελέσματα άλλων μελετών παρόμοιου σχεδιασμού έχουν δείξει σύνθετα αποτελέσματα, με κάποιες να δείχνουν παράλληλες αλλαγές στα μεταγευματικά επίπεδα της

γλυκόζης και της ινσουλίνης (276,325), και με άλλες να μην δείχνουν τέτοια επίδραση (269,326). Η διαφοράς στο πρωτεϊνικό περιεχόμενο τόσο των προηγούμενων μελετών όσο και στη δική μας μπορεί να αποτελούν μία εξήγηση για τη μη συνέπεια των αποτελεσμάτων που παρατηρήθηκαν στην γλυκαιμική και την ινσουλιναιμική απάντηση. Τόσο το ποσοστό πρωτεΐνης που περιέχεται σε ένα τρόφιμο όσο και η πηγή προέλευσής της αποτελούν παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ινσουλιναιμική απάντηση.

Όσον αφορά την πηγή της πρωτεΐνης κάποιες μελέτες δείχνουν ότι οι πρωτεΐνες που προέρχονται π.χ από κρέας πουλερικών προκαλούν μικρότερη διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης σε σχέση με εκείνες που προέρχονται από αβγό (327), ενώ οι πρωτεΐνες που προέρχονται από γαλακτοκομικά προϊόντα φαίνεται να έχουν ακόμη υψηλότερη ινσουλινολυτική δράση (327–329). Οι κύριες πρωτεΐνες των γαλακτοκομικών προϊόντων που είναι οι καζεΐνες και οι πρωτεΐνες ορού γάλακτος δείχνουν υψηλή ινσουλινεκκριτική δράση όταν χορηγούνται ως συμπληρώματα, πριν ή κατά τη διάρκεια του γεύματος (116,117,121,166,168–170,172,173). Ομοίως η κατανάλωση τυροκομικών προϊόντων έχει φανεί να αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης Χ3.6 φορές γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στο πρωτεϊνικό τους περιεχόμενο χωρίς όμως να αποκλείεται και η πιθανή συνεργιστική δράση άλλων βιοδραστικών συστατικών (327). Γίνεται λοιπόν κατανοητό ότι η πηγή προέλευσης, αλλά και η αναλογία κατά την ανάμειξη των υλικών που περιέχουν πρωτεΐνη και έχουν χρησιμοποιηθεί στη σύνθεση ενός γεύματος, αποτελούν σημαντικό παράγοντα για την ινσουλιναιμική απάντηση. Βάσει αυτού μπορούμε λοιπόν να υποθέσουμε ότι η πηγή προέλευσης της πρωτεΐνης μπορεί ίσως να εξηγήσει τις διαφορές που παρατηρήθηκαν στην έκκριση ινσουλίνης, ιδιαίτερα εμφανείς στα 60 λεπτά (T60), μεταξύ κυρίως των γευμάτων 1 (χορτόπιτα) και 2 (μπιφτέκια κοτόπουλου). Τα δύο αυτά γεύματα, αν και ήταν πιο κοντά σε πρωτεϊνικό περιεχόμενο (34.2gr και 38gr/μερίδα αντίστοιχα) σε σχέση με το γεύμα 3 (μουσακάς λαχανικών: 18.4gr πρωτεΐνης), έδειξαν διαφορετική τάση ινσουλιναιμικής απάντησης με την ινσουλίνη να φτάνει στα 60 λεπτά (T60) κατά μέσο όρο τις 43.6 $\mu\text{UI/ml}$ για το γεύμα 1 και τις 34.6 $\mu\text{UI/ml}$ για το γεύμα 2.

Το συνολικό ποσό της καταναλισκόμενης πρωτεΐνης αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα που συμβάλει στην μεταβλητότητα της ινσουλιναιμικής απάντησης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μελέτης όταν μαζί με 50gr γλυκόζης καταναλώθηκαν διαφορετικά ποσά πρωτεΐνης (10gr, 30gr και 50gr) σε ασθενείς με ΣΔΤ2, τα επίπεδα της μεταγευματικής ινσουλίνης αυξήθηκαν σημαντικά μόνο για τις ποσότητες των 30 και 50gr πρωτεΐνης (110). Με βάση αυτήν την παρατήρηση αλλά και σε συνδυασμό με τα προηγούμενα για την ποιότητα και την πηγή της πρωτεΐνης θα μπορούσαμε ίσως να ερμηνεύσουμε τους λόγους για

τους οποίους το γεύμα 3 (μουσακάς λαχανικών: 18.4gr/μερίδα) που είχε την χαμηλότερη πρωτεΐνη σε σχέση με τα γεύματα 1 και 2 (χορτόπιτα: 34.2gr/μερίδα και μπιφτέκια κοτόπουλου: 38gr/μερίδα αντίστοιχα) ενώ συγχρόνως ήταν και κάτω από 30gr, έδωσε και την χαμηλότερη ινσουλιναιμική απάντηση.

Ένα ακόμη χαρακτηριστικό των τριών γευμάτων το οποίο θα μπορούσε να συντελέσει στην επεξήγηση των αποτελεσμάτων είναι ο χαμηλός τους ΓΔ. Πολλοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τον ΓΔ ενός τροφίμου ή ενός γεύματος. Ανάμεσα σε αυτούς η υψηλή περιεκτικότητα και των τριών γευμάτων σε ΔΙ διαδραματίζει βασικό ρόλο στη μείωση του ΓΔ. Άλλοι παράγοντες είναι η πρωτεΐνη, όπως προαναφέρθηκε, αλλά και το λίπος. Η προσθήκη λίπους αποτελεί ακόμη ένα παράγοντα που συμβάλει στην μεταγευματική απάντηση. Η προσθήκη ελαιολάδου συγκεκριμένα (π.χ. στο γεύμα 2) έχει φανεί ότι μειώνει το ΓΔ του γεύματος και βελτιώνει τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης ενώ συγχρόνως υπερτερεί έναντι άλλων τύπων φυτικών ελαίων (290–292). Όπως έχει αναδειχθεί από την βιβλιογραφία, στα τρόφιμα και γεύματα χαμηλού ΓΔ, σε αντίθεση με εκείνα υψηλού ΓΔ, η απελευθέρωση της γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος γίνεται με βραδύτερο και σταθερότερο ρυθμό (198). Ο ΓΔ και των τριών γευμάτων που δοκιμάστηκαν ήταν αρκετά χαμηλός και ειδικότερα όσον αφορά το γεύμα 3 (μουσακάς λαχανικών), αυτό είχε τον χαμηλότερο ΓΔ και από τα 3 γεύματα ($\Gamma\Delta_3=35.4$). Το γεγονός αυτό ίσως εξηγεί την ταχύτερη επιστροφή των επιπέδων γλυκόζης στα προ του γεύματος επίπεδα στα 90 λεπτά (T90) με το γεύμα 3 σε σχέση με τα άλλα δύο γεύματα που η επιστροφή των επιπέδων γλυκόζης στα προγευματικά επίπεδα έγινε στα 120 λεπτά (T120). Επιπρόσθετα ο χαμηλός ΓΔ του γεύματος 3 αποτελεί πιθανόν άλλον ένα λόγο για την χαμηλή ινσουλιναιμική απάντηση που παρατηρήθηκε μετά την κατανάλωσή του στα 60 και 120 λεπτά (T60, T120) σε σχέση με την κατανάλωση της γλυκόζης και του γεύματος 1 αντίστοιχα.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα του HOMA-IR, ανταποκρίνονται στις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στην γλυκαιμική και ινσουλιναιμική απάντηση μετά την κατανάλωση των τριών σύνθετων γευμάτων. Οι τιμές του HOMA-IR παρέμειναν σε χαμηλά επίπεδα μετά την κατανάλωση και των τριών γευμάτων σε σχέση με την κατανάλωση του διαλύματος γλυκόζης. Το ευεργετικό αυτό αποτέλεσμα παρέμεινε για όλα τα γεύματα ως τα 60 λεπτά (T60) μεταγευματικά, ως τα 90 λεπτά για τα γεύματα 2 και 3 και μόνο όσον αφορά το γεύμα 3 και στα 120 λεπτά (T120). Ειδικότερα για το γεύμα 3 οι χαμηλότερες τιμές που εμφάνισε ο HOMA-IR καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας πιθανόν να οφείλεται σε χαρακτηριστικά όπως ο χαμηλότερος ΓΔ, το χαμηλότερο πρωτεϊνικό περιεχόμενο και η υψηλότερη ανά 1000kcal αναλογία του σε ΔΙ. Επιπρόσθετα το χαμηλό του περιεχομένου σε πρωτεΐνη το

καθιστά καλή επιλογή για ασθενείς με ΣΔΤ2 που εμφανίζουν ΧΝΑ και πρέπει να ακολουθούν διατροφή με περιορισμό σε πρωτεΐνη (59,64,330) ενώ παράλληλα λόγω του χαμηλού του περιεχομένου σε λίπος θα μπορούσε να ενταχθεί στα πλαίσια ενός διαιτολογίου με μειωμένα λιπαρά όπως προτείνεται για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (64).

Γνωρίζουμε επίσης μέσα από επιδημιολογικές μελέτες ότι στους πάσχοντες από ΣΔΤ2 η κατανάλωση ΔΙ είναι γενικά μειωμένη παρά τις συστάσεις με συνέπεια η επίτευξη του μέγιστου στόχου των 50gr ΔΙ ανά ημέρα που δίνεται να είναι αρκετά δύσκολο να επιτευχθεί (331–333). Η υψηλή περιεκτικότητα σε ΔΙ και των τριών σύνθετων γευμάτων μπορεί να συμβάλει στο να διατηρηθούν οι συστάσεις σε ΔΙ που προτείνονται από τους υπεύθυνους οργανισμούς όχι μόνο για την πρόληψη και διαχείριση του ΣΔΤ2 αλλά και για την αντιμετώπιση καταστάσεων συνοσηρότητας όπως η δυσλιπιδαιμία (334,335) και η παχυσαρκία (335) που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς. Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η κατανάλωση γευμάτων χαμηλού ΓΔ που είναι υψηλά σε ΔΙ μπορεί να βοηθήσει έναντι της ΙΑ και υπερινσουλιναιμίας κατά το μεταγευματικό στάδιο που συντελούν στην προοδευτική αύξηση της διαταραχής της ινσουλινικής έκκρισης ενώ συγχρόνως αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη ΚΑΝ και άλλων επιπλοκών του ΣΔΤ2 (3,199,311). Επιπλέον, τα γεύματα που δοκιμάστηκαν μπορούν να χρησιμοποιηθούν όχι μόνο για τη διαχείριση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με έκδηλο ΣΔΤ2 αλλά και ως μία πρακτική για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ή άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες.

Περιορισμοί

Μεταξύ των πιθανών περιορισμών αυτής της μελέτης συγκαταλέγεται το μικρό μέγεθος του δείγματος καθώς και η αδυναμία πλήρους εξάλειψης όλων των συγχυτικών παραγόντων. Παρόλα αυτά σύμφωνα με τον υπολογισμό ισχύος και εκτίμησης μεγέθους δείγματος ο αριθμός των συμμετεχόντων κρίθηκε ικανός για την επίτευξη ικανοποιητικής στατιστικής ισχύος. Όσον αφορά τους συγχυτικούς παράγοντες έγινε προσπάθεια περιορισμού με τους εξής τρόπους:

- Αρχικά ο διασταυρούμενος σχεδιασμός της μελέτης είχε ως αποτέλεσμα οι συμμετέχοντες να αποτελούν συγχρόνως και την ομάδα ελέγχου με μείωση έτσι της επίδρασης της ενδοδιακύμανσης.
- Η διατροφική κατανάλωση ήταν ελεγχόμενη (και υπολογισμένη με βάση την συνήθη θερμιδική κατανάλωση των συμμετεχόντων) μία μέρα πριν από κάθε ημέρα δοκιμής ώστε να αποφευχθούν διατροφικοί συγχυτικοί παράγοντες.

- Συστήθηκε στους συμμετέχοντες να μην λάβουν τη φαρμακευτική τους αγωγή το πρωί πριν την 2ωρη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη καθώς και να αποφύγουν την έντονη άσκηση μία ημέρα πριν από κάθε επίσκεψη.
- Τέλος συστήθηκε να διατηρήσουν τη συνήθη διατροφή και φυσική δραστηριότητά τους καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής.

6. Συμπεράσματα

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης μετά από κατανάλωση σύνθετων γευμάτων σε ασθενείς με ΣΔΤ2. Όπως έχει αναδειχθεί μέσα από τη βιβλιογραφία, τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης αποτελούν κύριο παράγοντα για την διαμόρφωση των επιπέδων της HbA1c και ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση ΚΑΝ και άλλων επιπλοκών (336–339). Κατά συνέπεια η βελτίωσή τους έχει συνδεθεί με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και μείωση των προαναφερθέντων κινδύνων. Σύμφωνα με τα ευρήματά μας όλα τα γεύματα που δοκιμάστηκαν οδήγησαν σε χαμηλότερα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης σε σχέση με το διάλυμα γλυκόζης, ενώ επανήλθαν στα επίπεδα νηστείας στα 90 λεπτά για τον μουσακά λαχανικών και στις 2 ώρες μεταγευματικά για τις υπόλοιπες συνταγές. Συγχρόνως όλα τα γεύματα είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR σε σχέση με το διάλυμα γλυκόζης, στα 30 και 60 λεπτά μεταγευματικά. Μάλιστα, η διαφορά αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική και στα 90 λεπτά για τα κοτομπιφτέκια και το μουσακά λαχανικών, καθώς και στις δύο ώρες μεταγευματικά για τον μουσακά λαχανικών. Τέλος ο μουσακάς λαχανικών οδήγησε σε χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης σε σχέση με τη χορτόπιτα στις δύο ώρες μεταγευματικά.

Συμπερασματικά λοιπόν τα γεύματα που εξετάστηκαν βρέθηκε να οδηγούν σε σημαντικά ευνοϊκότερες μεταβολές στα επίπεδα δεικτών γλυκαιμικής απόκρισης μεταγευματικά σε σχέση με το διάλυμα γλυκόζης. Συγχρόνως ο μέσος όρος των επιπέδων γλυκόζης δεν ξεπέρασε τα 180mg/dl που αποτελεί το μέγιστο συνιστώμενο όριο για τα μεταγευματικά επίπεδα στα 120 λεπτά σε καμία χρονική στιγμή μέτρησης από τα 30 λεπτά (T30) έως και τα 120 λεπτά (T120). Ειδικότερα δε στα 120 λεπτά (T120) η μέγιστη τιμή που παρατηρήθηκε δεν ξεπερνούσε τα 160mg/dl. Κατά συνέπεια θα μπορούσαν να ενσωματωθούν στο διαιτολόγιο ατόμων τόσο με έκδηλο ΣΔΤ2 όσο και με προδιαβήτη στα πλαίσια ενός υγιεινού τρόπου διατροφής. Σύμφωνα με τον ADA (330), παράγοντες όπως οι προσωπικές προτιμήσεις και οι παραδόσεις του τόπου πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν κατά την σύνθεση ενός υγιεινού διαιτολογίου με στόχο κυρίως την αύξηση της προσκόλλησης η οποία συνήθως παραμένει χαμηλή σε πάσχοντες από ΣΔΤ2. Τα γεύματα τα οποία δοκιμάστηκαν ήταν βασισμένα σε παραδοσιακές συνταγές της ελληνικής κουζίνας και πιστεύουμε ότι πιθανών να βοηθήσουν στην αύξηση της προσκόλλησης των ασθενών που ακολουθούν τον ελληνικό παραδοσιακό τρόπο διατροφής.

Ο ρόλος της μεταγευματικής γλυκαιμίας είναι καθοριστικός για την εξέλιξη της νόσου και των επιπλοκών της. Οι περισσότερες έρευνες στρέφονται κυρίως στην ανάδειξη συγκεκριμένων μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών που μπορούν να βελτιώσουν την γλυκαιμική απάντηση. Παρόλα αυτά τα τρόφιμα καταναλώνονται ως σύνολο και στα πλαίσια ποικίλων μεταξύ τους αναμειξεων που οδηγούν σε συνεργιστικές ή ανασταλτικές δράσεις. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την ανάγκη για διαφορετική αξιολόγησή τους, μολαταύτα είναι λίγες οι έρευνες που έχουν γίνει από αυτή την σκοπιά. Συνεπώς η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών με τη χρήση σύνθετων γευμάτων και τροφίμων για την αξιολόγηση των μεταγευματικών μεταβολών θα έδινε χρήσιμες και πιθανών πρακτικότερες λύσεις.

7. Βιβλιογραφία

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010 Jan 1;33(Supplement_1):S62–9.
2. WHO | Diabetes [Internet]. WHO. [cited 2017 Jan 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
3. IDF diabetes atlas - Home [Internet]. [cited 2017 Jan 17]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
4. World Health Organization – Diabetes country profiles, Greece [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 17]. Available from: http://www.who.int/diabetes/country-profiles/grc_en.pdf
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan 1;38(Supplement_1):S8–16.
6. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabet Med. 2007 May;24(5):451–63.
7. Risk factors [Internet]. International Diabetes Federation. [cited 2017 Jan 10]. Available from: <http://www.idf.org/about-diabetes/risk-factors>
8. Diabetes risk factors [Internet]. Diabetes UK. [cited 2017 Jan 10]. Available from: <https://www.diabetes.org.uk/Preventing-Type-2-diabetes/Diabetes-risk-factors/>
9. Risk Factors for Type 2 Diabetes | NIDDK [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [cited 2017 Jan 10]. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/risk-factors-type-2-diabetes>
10. Type 2 Diabetes Risk Factors/Joslin Diabetes Center [Internet]. Joslin Diabetes Center. [cited 2017 Jan 10]. Available from: http://www.joslin.org/info/Type_2_Diabetes_Know_Your_Risk_Factors.html
11. Type 2 Diabetes Risk Factors [Internet]. EndocrineWeb. [cited 2017 Jan 10]. Available from: <https://www.endocrineweb.com/conditions/type-2-diabetes/type-2-diabetes-risk-factors>
12. Type 2 diabetes [Internet]. diabetes australia. [cited 2017 Jan 10]. Available from: <https://www.diabetesaustralia.com.au/type-2-diabetes>
13. *Standards of Medical Care in Diabetes—2016*: Summary of Revisions. Diabetes Care. 2016 Jan;39(Supplement 1):S4–5.
14. Data and statistics [Internet]. World Health Organization. [cited 2017 Jan 10]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics>
15. Wang T, Huang T, Li Y, Zheng Y, Manson JE, Hu FB, et al. Low birthweight and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. Diabetologia. 2016 Sep;59(9):1920–7.
16. Ruiz-Narváez EA, Palmer JR, Gerlovin H, Wise LA, Vimalananda VG, Rosenzweig JL, et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes in the Black Women’s Health Study: Does Adult BMI Play a Mediating Role? Diabetes Care. 2014 Sep;37(9):2572–8.

17. Pilgaard K, Færch K, Carstensen B, Poulsen P, Pisinger C, Pedersen O, et al. Low birthweight and premature birth are both associated with type 2 diabetes in a random sample of middle-aged Danes. *Diabetologia*. 2010 Dec;53(12):2526–30.
18. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *JAMA*. 2008 Dec 24;300(24):2886.
19. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2007 Feb 28;165(8):849–57.
20. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001;60:5–20.
21. The World Health Report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life. *Educ Health Change Learn Pract*. 2003 Jan 1;16(2):230–230.
22. Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2005 Jul;99(1):338–43.
23. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003 Jan;46(1):3–19.
24. O'Neill HM. AMPK and Exercise: Glucose Uptake and Insulin Sensitivity. *Diabetes Metab J*. 2013;37(1):1.
25. Dali-Youcef N, Mecili M, Ricci R, Andrès E. Metabolic inflammation: connecting obesity and insulin resistance. *Ann Med*. 2013 May;45(3):242–53.
26. Bloch-Damti A, Bashan N. Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2005 Dec;7(11–12):1553–67.
27. Eriksson JW. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation - a hypothetical common pathway causing insulin resistance. *FEBS Lett*. 2007 Jul 31;581(19):3734–42.
28. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85alpha: the two sides of a coin. *Diabetes*. 2006 Aug;55(8):2392–7.
29. Pederson TM, Kramer DL, Rondinone CM. Serine/threonine phosphorylation of IRS-1 triggers its degradation: possible regulation by tyrosine phosphorylation. *Diabetes*. 2001 Jan;50(1):24–31.
30. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*. 2003 Jan;52(1):1–8.
31. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, et al. Saturated Fatty Acids Produce an Inflammatory Response Predominantly through the Activation of TLR4 Signaling in Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Obesity. *J Neurosci*. 2009 Jan 14;29(2):359–70.
32. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis*. 2015 Sep 29;14:121.

33. Taylor R. Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2012 Apr 1;61(4):778–9.
34. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell*. 2012 Mar;148(5):852–71.
35. Sjostrand M, Eriksson J. Neuroendocrine mechanisms in insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Jan 15;297(1–2):104–11.
36. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005 May;26(2):19–39.
37. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):75–102.
38. Basu R, Singh RJ, Basu A, Chittilapilly EG, Johnson CM, Toffolo G, et al. Splanchnic cortisol production occurs in humans: evidence for conversion of cortisone to cortisol via the 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase (11beta-hsd) type 1 pathway. *Diabetes*. 2004 Aug;53(8):2051–9.
39. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008 Dec 2;29(24):2959–71.
40. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Adipocytokine Dysregulation. *Diabetes*. 2007 Apr 1;56(4):901–11.
41. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):860–7.
42. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1{alpha} activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011 May;300(5):E877–885.
43. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of Macrophage Infiltration and Chemoattractant Gene Expression Changes in White Adipose Tissue of Morbidly Obese Subjects After Surgery-Induced Weight Loss. *Diabetes*. 2005 Aug 1;54(8):2277–86.
44. Ye J. Regulation of PPARgamma function by TNF-alpha. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 Sep 26;374(3):405–8.
45. Medina-Gomez G, Gray SL, Yetukuri L, Shimomura K, Virtue S, Campbell M, et al. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet*. 2007 Apr 27;3(4):e64.
46. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell*. 1999 Oct;4(4):611–7.
47. Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, Ahmadian M, Sul HS. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Jul;293(1):G1–4.
48. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003 Dec;144(12):5159–65.
49. Kraemer FB, Takeda D, Natu V, Sztalryd C. Insulin regulates lipoprotein lipase activity in rat adipose cells via wortmannin- and rapamycin-sensitive pathways. *Metabolism*. 1998 May;47(5):555–9.

50. Jiao P, Ma J, Feng B, Zhang H, Diehl JA, Chin YE, et al. FFA-induced adipocyte inflammation and insulin resistance: involvement of ER stress and IKK β pathways. *Obes Silver Spring Md*. 2011 Mar;19(3):483–91.
51. Summers SA. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. *Prog Lipid Res*. 2006 Jan;45(1):42–72.
52. Ussher JR, Koves TR, Cadete VJJ, Zhang L, Jaswal JS, Swyrd SJ, et al. Inhibition of De Novo Ceramide Synthesis Reverses Diet-Induced Insulin Resistance and Enhances Whole-Body Oxygen Consumption. *Diabetes*. 2010 Oct 1;59(10):2453–64.
53. Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, Brown PJ, Wisely GB, Koble CS, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Apr 29;94(9):4318–23.
54. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007 Mar;10(2):142–8.
55. Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem*. 2000 Mar 24;275(12):8456–60.
56. Adams JM, Pratipanawatr T, Berria R, Wang E, DeFronzo RA, Sullards MC, et al. Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans. *Diabetes*. 2004 Jan;53(1):25–31.
57. Lim EL, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Taylor R. Inhibition of lipolysis in Type 2 diabetes normalizes glucose disposal without change in muscle glycogen synthesis rates. *Clin Sci Lond Engl 1979*. 2011 Aug;121(4):169–77.
58. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014 Aug;384(9945):766–81.
59. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes*. 2013 Apr;37 Suppl 1:S45-55.
60. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY – CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DEVELOPING A DIABETES MELLITUS COMPREHENSIVE CARE PLAN – 2015 — *EXECUTIVE SUMMARY*: Complete guidelines are available at <https://www.aace.com/publications/guidelines>. *Endocr Pract*. 2015 Apr 2;21(4):413–37.
61. 3. Foundations of Care and Comprehensive Medical Evaluation. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39(Supplement 1):S23–35.
62. Dyson PA, Kelly T, Deakin T, Duncan A, Frost G, Harrison Z, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes: Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for diabetes. *Diabet Med*. 2011 Nov;28(11):1282–8.
63. JOSLIN DIABETES CENT ER & JOSLIN CLINIC CLINICAL NUTRITION GUIDELINE FOR OVER WEIGHT AND OBESE ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES, PREDIABETES OR THOSE AT HIGH RISK

- FOR DEVELOPING TYPE 2 DIABETES 08 07 2011 [Internet]. [cited 2016 Oct 9]. Available from: [https://www.joslin.org/Nutrition_Guidelines-8.22.11\(1\).pdf](https://www.joslin.org/Nutrition_Guidelines-8.22.11(1).pdf)
64. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct 14;34(39):3035–87.
 65. Pi-Sunyer X. The Look AHEAD Trial: A Review and Discussion Of Its Outcomes. *Curr Nutr Rep*. 2014 Dec;3(4):387–91.
 66. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393–403.
 67. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1343–50.
 68. Eriksson J, Lindström J, Valle T, Aunola S, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia*. 1999 Jul;42(7):793–801.
 69. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and Type 2 Diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010 Dec 1;33(12):e147–67.
 70. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of Exercise on Glycemic Control and Body Mass in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. *JAMA*. 2001 Sep 12;286(10):1218.
 71. Epstein FH, Shepherd PR, Kahn BB. Glucose Transporters and Insulin Action — Implications for Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1999 Jul 22;341(4):248–57.
 72. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JFP, Dela F. Strength Training Increases Insulin-Mediated Glucose Uptake, GLUT4 Content, and Insulin Signaling in Skeletal Muscle in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2004 Feb 1;53(2):294–305.
 73. Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV, Ocel JV, Forse RA, Hoenig SJ, et al. Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999 May 1;48(5):1192–7.
 74. Goodyear, PhD LJ, Kahn, MD BB. EXERCISE, GLUCOSE TRANSPORT, AND INSULIN SENSITIVITY. *Annu Rev Med*. 1998 Feb;49(1):235–61.
 75. Kido Y, Nakae J, Accili D. The Insulin Receptor and Its Cellular Targets ¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):972–9.
 76. Hubbard SR. Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. *EMBO J*. 1997 Sep 15;16(18):5572–81.
 77. Hubbard SR, Wei L, Hendrickson WA. Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the human insulin receptor. *Nature*. 1994 Dec 29;372(6508):746–54.

78. Saltiel AR, Pessin JE. Insulin signaling pathways in time and space. *Trends Cell Biol.* 2002 Feb;12(2):65–71.
79. Δημόπουλος Κ.Α., Αντωνοπούλου Σ. Βασική ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ. 2η έκδοση. ΑΘΗΝΑ; 2009. 304-6 Σελ.
80. van Weeren PC, de Bruyn KMT, de Vries-Smits AMM, van Lint J, Burgering BMT. Essential Role for Protein Kinase B (PKB) in Insulin-induced Glycogen Synthase Kinase 3 Inactivation: CHARACTERIZATION OF DOMINANT-NEGATIVE MUTANT OF PKB. *J Biol Chem.* 1998 May 22;273(21):13150–6.
81. Ploug T, Galbo H, Richter EA. Increased muscle glucose uptake during contractions: no need for insulin. *Am J Physiol.* 1984 Dec;247(6 Pt 1):E726–731.
82. Jeon S-M. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med.* 2016 Jul 15;48(7):e245.
83. Davies SP, Hawley SA, Woods A, Carling D, Haystead TAJ, Hardie DG. Purification of the AMP-activated protein kinase on ATP-gamma-Sepharose and analysis of its subunit structure. *Eur J Biochem.* 1994 Jul;223(2):351–7.
84. Sahlin K, Tonkonogi M, Soderlund K. Energy supply and muscle fatigue in humans. *Acta Physiol Scand.* 1998 Feb;162(3):261–6.
85. Fenicchia LM, Kanaley JA, Azevedo JL, Miller CS, Weinstock RS, Carhart RL, et al. Influence of resistance exercise training on glucose control in women with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2004 Mar;53(3):284–9.
86. Taylor EB, An D, Kramer HF, Yu H, Fujii NL, Roeckl KSC, et al. Discovery of TBC1D1 as an Insulin-, AICAR-, and Contraction-stimulated Signaling Nexus in Mouse Skeletal Muscle. *J Biol Chem.* 2008 Apr 11;283(15):9787–96.
87. Minuk HL, Vranic M, Marliss EB, Hanna AK, Albisser AM, Zinman B. Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese noninsulin-dependent diabetes. *Am J Physiol.* 1981 May;240(5):E458–464.
88. Umpierre D, Ribeiro P a. B, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia.* 2013 Feb;56(2):242–51.
89. Winnick JJ, Sherman WM, Habash DL, Stout MB, Failla ML, Belury MA, et al. Short-term aerobic exercise training in obese humans with type 2 diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):771–8.
90. Pruchnic R, Katsiaras A, He J, Kelley DE, Winters C, Goodpaster BH. Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Nov;287(5):E857–862.
91. Berggren JR, Boyle KE, Chapman WH, Houmard JA. Skeletal muscle lipid oxidation and obesity: influence of weight loss and exercise. *AJP Endocrinol Metab.* 2008 Feb 19;294(4):E726–32.
92. Ishiguro H, Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Hirose AS, Hirasawa R, et al. In Search of the Ideal Resistance Training Program to Improve Glycemic Control and its Indication for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med Auckl NZ.* 2016 Jan;46(1):67–77.

93. Bweir S, Al-Jarrah M, Almalty A-M, Maayah M, Smirnova IV, Novikova L, et al. Resistance exercise training lowers HbA1c more than aerobic training in adults with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1(1):27.
94. Misra A, Alappan NK, Vikram NK, Goel K, Gupta N, Mittal K, et al. Effect of Supervised Progressive Resistance-Exercise Training Protocol on Insulin Sensitivity, Glycemia, Lipids, and Body Composition in Asian Indians With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Jul 1;31(7):1282–7.
95. Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I, Forga L, Larrion JL, Garcia-Unciti M, et al. Twice-Weekly Progressive Resistance Training Decreases Abdominal Fat and Improves Insulin Sensitivity in Older Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Mar 1;28(3):662–7.
96. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, de Courten M, Shaw J, et al. High-Intensity Resistance Training Improves Glycemic Control in Older Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Oct 1;25(10):1729–36.
97. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A Randomized Controlled Trial of Resistance Exercise Training to Improve Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Dec 1;25(12):2335–41.
98. Hamasaki H, Kawashima Y, Tamada Y, Furuta M, Katsuyama H, Sako A, et al. Associations of Low-Intensity Resistance Training with Body Composition and Lipid Profile in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *PloS One*. 2015;10(7):e0132959.
99. Scott D, de Courten B, Ebeling PR. Sarcopenia: a potential cause and consequence of type 2 diabetes in Australia’s ageing population? *Med J Aust*. 2016 Oct 3;205(7):329–33.
100. Tomas-Carus P, Ortega-Alonso A, Pietilainen KH, Santos V, Goncalves H, Ramos J, et al. A randomized controlled trial on the effects of combined aerobic-resistance exercise on muscle strength and fatigue, glycemic control and health-related quality of life of type 2 diabetes patients. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016 May;56(5):572–8.
101. Dugan JA. Exercise recommendations for patients with type 2 diabetes: *J Am Acad Physician Assist*. 2016 Jan;29(1):13–8.
102. Oliveira C, Simões M, Carvalho J, Ribeiro J. Combined exercise for people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Nov;98(2):187–98.
103. Jorge MLMP, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz ALD, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011 Sep;60(9):1244–52.
104. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2001 Mar;24(3):561–87.
105. Brown SA. Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. *Patient Educ Couns*. 1990 Dec;16(3):189–215.
106. Brown SA, Upchurch S, Anding R, Winter M, Ramirez G. Promoting weight loss in type II diabetes. *Diabetes Care*. 1996 Jun;19(6):613–24.

107. Pastors JG, Franz MJ, Warshaw H, Daly A, Arnold MS. How effective is medical nutrition therapy in diabetes care? *J Am Diet Assoc.* 2003 Jul;103(7):827–31.
108. Marion J. Franz. Nutrition Therapy for Diabetes: Effectiveness, Carbohydrates, and Alcohol: Effectiveness & Outcomes From MNT For Diabetes [Internet]. Medscape. [cited 2017 Jan 19]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/774146>
109. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention [Internet]. [cited 2016 Dec 27]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071624.pdf>
110. Nuttall FQ, Mooradian AD, Gannon MC, Billington C, Krezowski P. Effect of protein ingestion on the glucose and insulin response to a standardized oral glucose load. *Diabetes Care.* 1984 Oct;7(5):465–70.
111. Gannon MC, Nuttall JA, Damberg G, Gupta V, Nuttall FQ. Effect of protein ingestion on the glucose appearance rate in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1040–7.
112. van Loon LJC, Kruijschoop M, Menheere PPCA, Wagenmakers AJM, Saris WHM, Keizer HA. Amino acid ingestion strongly enhances insulin secretion in patients with long-term type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):625–30.
113. Calbet JAL, MacLean DA. Plasma glucagon and insulin responses depend on the rate of appearance of amino acids after ingestion of different protein solutions in humans. *J Nutr.* 2002 Aug;132(8):2174–82.
114. Schwartz GJ. Central leucine sensing in the control of energy homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013 Mar;42(1):81–7.
115. Routh VH, Hao L, Santiago AM, Sheng Z, Zhou C. Hypothalamic glucose sensing: making ends meet. *Front Syst Neurosci.* 2014;8:236.
116. Jakubowicz D, Froy O, Ahrén B, Boaz M, Landau Z, Bar-Dayán Y, et al. Incretin, insulinotropic and glucose-lowering effects of whey protein pre-load in type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Diabetologia.* 2014 Sep;57(9):1807–11.
117. Nilsson M, Holst JJ, Björck IM. Metabolic effects of amino acid mixtures and whey protein in healthy subjects: studies using glucose-equivalent drinks. *Am J Clin Nutr.* 2007 Apr;85(4):996–1004.
118. Jakubowicz D, Froy O. Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes. *J Nutr Biochem.* 2013 Jan;24(1):1–5.
119. Salehi A, Gunnerud U, Muhammed SJ, Ostman E, Holst JJ, Björck I, et al. The insulinogenic effect of whey protein is partially mediated by a direct effect of amino acids and GIP on β -cells. *Nutr Metab.* 2012 May 30;9(1):48.
120. Chen Q, Reimer RA. Dairy protein and leucine alter GLP-1 release and mRNA of genes involved in intestinal lipid metabolism in vitro. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2009 Mar;25(3):340–9.
121. Frid AH, Nilsson M, Holst JJ, Björck IME. Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jul;82(1):69–75.

122. Patil P, Mandal S, Tomar SK, Anand S. Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes. *Eur J Nutr*. 2015 Sep;54(6):863–80.
123. Sousa GTD, Lira FS, Rosa JC, de Oliveira EP, Oyama LM, Santos RV, et al. Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. *Lipids Health Dis*. 2012 Jul 10;11:67.
124. McGregor RA, Poppitt SD. Milk protein for improved metabolic health: a review of the evidence. *Nutr Metab*. 2013 Jul 3;10(1):46.
125. Pal S, Radavelli-Bagatini S. The effects of whey protein on cardiometabolic risk factors. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2013 Apr;14(4):324–43.
126. Richter CK, Skulas-Ray AC, Champagne CM, Kris-Etherton PM. Plant protein and animal proteins: do they differentially affect cardiovascular disease risk? *Adv Nutr Bethesda Md*. 2015 Nov;6(6):712–28.
127. Comerford K, Pasin G. Emerging Evidence for the Importance of Dietary Protein Source on Glucoregulatory Markers and Type 2 Diabetes: Different Effects of Dairy, Meat, Fish, Egg, and Plant Protein Foods. *Nutrients*. 2016 Jul 23;8(8):446.
128. InterAct Consortium, Bendinelli B, Palli D, Masala G, Sharp SJ, Schulze MB, et al. Association between dietary meat consumption and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013 Jan;56(1):47–59.
129. van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*. 2002 Mar;25(3):417–24.
130. Sluijs I, Beulens JWW, van der A DL, Spijkerman AMW, Grobbee DE, van der Schouw YT. Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL study. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):43–8.
131. Fung TT, Schulze M, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med*. 2004 Nov 8;164(20):2235–40.
132. Malik VS, Li Y, Tobias DK, Pan A, Hu FB. Dietary Protein Intake and Risk of Type 2 Diabetes in US Men and Women. *Am J Epidemiol*. 2016 Apr 15;183(8):715–28.
133. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2010 Jun 1;121(21):2271–83.
134. Vang A, Singh PN, Lee JW, Haddad EH, Brinegar CH. Meats, processed meats, obesity, weight gain and occurrence of diabetes among adults: findings from Adventist Health Studies. *Ann Nutr Metab*. 2008;52(2):96–104.
135. Villegas R, Xiang Y-B, Elasy T, Li H-L, Yang G, Cai H, et al. Fish, shellfish, and long-chain n-3 fatty acid consumption and risk of incident type 2 diabetes in middle-aged Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*. 2011 Aug;94(2):543–51.
136. Patel PS, Forouhi NG, Kuijsten A, Schulze MB, van Woudenberg GJ, Ardanaz E, et al. The prospective association between total and type of fish intake and type 2 diabetes in 8 European countries: EPIC-InterAct Study. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jun;95(6):1445–53.

137. Zhou Y, Tian C, Jia C. Association of fish and n-3 fatty acid intake with the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr.* 2012 Aug;108(3):408–17.
138. Gijbbers L, Ding EL, Malik VS, de Goede J, Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2016 Apr;103(4):1111–24.
139. Chen M, Sun Q, Giovannucci E, Mozaffarian D, Manson JE, Willett WC, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med.* 2014 Nov 25;12:215.
140. Tong X, Dong J-Y, Wu Z-W, Li W, Qin L-Q. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Sep;65(9):1027–31.
141. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2013 Oct;98(4):1066–83.
142. Gao D, Ning N, Wang C, Wang Y, Li Q, Meng Z, et al. Dairy products consumption and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis. *PloS One.* 2013;8(9):e73965.
143. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2017–29.
144. Margolis KL, Wei F, de Boer IH, Howard BV, Liu S, Manson JE, et al. A diet high in low-fat dairy products lowers diabetes risk in postmenopausal women. *J Nutr.* 2011 Nov;141(11):1969–74.
145. Liu S, Choi HK, Ford E, Song Y, Klevak A, Buring JE, et al. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006 Jul;29(7):1579–84.
146. Forouhi NG. Association between consumption of dairy products and incident type 2 diabetes-insights from the European Prospective Investigation into Cancer study. *Nutr Rev.* 2015 Aug;73 Suppl 1:15–22.
147. Kirii K, Mizoue T, Iso H, Takahashi Y, Kato M, Inoue M, et al. Calcium, vitamin D and dairy intake in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese cohort. *Diabetologia.* 2009 Dec;52(12):2542–50.
148. Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2005 May 9;165(9):997–1003.
149. Fumeron F, Lamri A, Abi Khalil C, Jaziri R, Porchay-Baldérelli I, Lantieri O, et al. Dairy consumption and the incidence of hyperglycemia and the metabolic syndrome: results from a french prospective study, Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care.* 2011 Apr;34(4):813–7.
150. Zong G, Sun Q, Yu D, Zhu J, Sun L, Ye X, et al. Dairy consumption, type 2 diabetes, and changes in cardiometabolic traits: a prospective cohort study of middle-aged and older Chinese in Beijing and Shanghai. *Diabetes Care.* 2014;37(1):56–63.
151. Díaz-López A, Bulló M, Martínez-González MA, Corella D, Estruch R, Fitó M, et al. Dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. *Eur J Nutr.* 2016 Feb;55(1):349–60.

152. Struijk EA, Heraclides A, Witte DR, Soedamah-Muthu SS, Geleijnse JM, Toft U, et al. Dairy product intake in relation to glucose regulation indices and risk of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2013 Sep;23(9):822–8.
153. O'Connor LM, Lentjes MAH, Luben RN, Khaw K-T, Wareham NJ, Forouhi NG. Dietary dairy product intake and incident type 2 diabetes: a prospective study using dietary data from a 7-day food diary. *Diabetologia*. 2014 May;57(5):909–17.
154. Louie JCY, Flood VM, Rangan AM, Burlutsky G, Gill TP, Gopinath B, et al. Higher regular fat dairy consumption is associated with lower incidence of metabolic syndrome but not type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2013 Sep;23(9):816–21.
155. Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM. Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. *J Epidemiol Community Health*. 2007 Aug;61(8):695–8.
156. Sluijs I, Forouhi NG, Beulens JWW, van der Schouw YT, Agnoli C, Arriola L, et al. The amount and type of dairy product intake and incident type 2 diabetes: results from the EPIC-InterAct Study. *Am J Clin Nutr*. 2012 Aug;96(2):382–90.
157. Grantham NM, Magliano DJ, Hodge A, Jowett J, Meikle P, Shaw JE. The association between dairy food intake and the incidence of diabetes in Australia: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Public Health Nutr*. 2013 Feb;16(2):339–45.
158. Eussen SJPM, van Dongen MCJM, Wijckmans N, den Biggelaar L, Oude Elferink SJWH, Singh-Povel CM, et al. Consumption of dairy foods in relation to impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus: the Maastricht Study. *Br J Nutr*. 2016 Apr;115(08):1453–61.
159. Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, Song X, Siscovick DS, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010 Dec 21;153(12):790–9.
160. Mozaffarian D, de Oliveira Otto MC, Lemaitre RN, Fretts AM, Hotamisligil G, Tsai MY, et al. trans-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2013 Apr;97(4):854–61.
161. Nwosu BU, Maranda L. The Effects of Vitamin D Supplementation on Hepatic Dysfunction, Vitamin D Status, and Glycemic Control in Children and Adolescents with Vitamin D Deficiency and Either Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus. Hribal ML, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jun 11;9(6):e99646.
162. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013 Aug 1;4(4):122–8.
163. Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2006 Oct;23(10):1050–6.
164. Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med*. 2007 Aug;262(2):208–14.
165. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens*. 1997 Mar;10(3):346–55.

166. Petersen BL, Ward LS, Bastian ED, Jenkins AL, Campbell J, Vuksan V. A whey protein supplement decreases post-prandial glycemia. *Nutr J*. 2009 Oct 16;8:47.
167. Horner K, Drummond E, Brennan L. Bioavailability of milk protein-derived bioactive peptides: a glycaemic management perspective. *Nutr Res Rev*. 2016 Jun;29(1):91–101.
168. Akhavan T, Luhovyy BL, Brown PH, Cho CE, Anderson GH. Effect of premeal consumption of whey protein and its hydrolysate on food intake and postmeal glycemia and insulin responses in young adults. *Am J Clin Nutr*. 2010 Apr;91(4):966–75.
169. Jonker JT, Wijngaarden MA, Kloek J, Groeneveld Y, Gerhardt C, Brand R, et al. Effects of low doses of casein hydrolysate on post-challenge glucose and insulin levels. *Eur J Intern Med*. 2011 Jun;22(3):245–8.
170. Power O, Hallihan A, Jakeman P. Human insulinotropic response to oral ingestion of native and hydrolysed whey protein. *Amino Acids*. 2009 Jul;37(2):333–9.
171. Li J, Janle E, Campbell WW. Postprandial Glycemic and Insulinemic Responses to Common Breakfast Beverages Consumed with a Standard Meal in Adults Who Are Overweight and Obese. *Nutrients*. 2017 Jan 4;9(1).
172. Mignone LE. Whey protein: The “whey” forward for treatment of type 2 diabetes? *World J Diabetes*. 2015;6(14):1274.
173. Clifton PM, Galbraith C, Coles L. Effect of a low dose whey/guar preload on glycemic control in people with type 2 diabetes--a randomised controlled trial. *Nutr J*. 2014 Oct 25;13:103.
174. Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Björck IME. Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. *Am J Clin Nutr*. 2004 Nov;80(5):1246–53.
175. Power O, Nongonierma AB, Jakeman P, FitzGerald RJ. Food protein hydrolysates as a source of dipeptidyl peptidase IV inhibitory peptides for the management of type 2 diabetes. *Proc Nutr Soc*. 2014 Feb;73(01):34–46.
176. Lacroix IME, Li-Chan ECY. Inhibition of dipeptidyl peptidase (DPP)-IV and α -glucosidase activities by pepsin-treated whey proteins. *J Agric Food Chem*. 2013 Aug 7;61(31):7500–6.
177. Nongonierma AB, FitzGerald RJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibitory and antioxidative properties of milk protein-derived dipeptides and hydrolysates. *Peptides*. 2013 Jan;39:157–63.
178. Vigiouliouk E, Stewart SE, Jayalath VH, Ng AP, Mirrahimi A, de Souza RJ, et al. Effect of Replacing Animal Protein with Plant Protein on Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2015 Dec 1;7(12):9804–24.
179. Gannon MC, Nuttall FQ, Saeed A, Jordan K, Hoover H. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003 Oct;78(4):734–41.
180. Nuttall FQ, Gannon MC. Plasma glucose and insulin response to macronutrients in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetes Care*. 1991 Sep;14(9):824–38.
181. Lattimer JM, Haub MD. Effects of Dietary Fiber and Its Components on Metabolic Health. *Nutrients*. 2010 Dec 15;2(12):1266–89.

182. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the american diabetes association. *Diabetes Care*. 2004 Sep;27(9):2266–71.
183. Manson JE, Spelsberg A. Primary prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Prev Med*. 1994 Jun;10(3):172–84.
184. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan 1;36(Supplement_1):S11–66.
185. Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, et al. A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PloS One*. 2014;9(4):e91027.
186. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):434–45.
187. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, et al. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009 May;32(5):959–65.
188. Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, et al. A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PloS One*. 2014;9(4):e91027.
189. Wolever TMS, Chiasson J-L, Josse RG, Leiter LA, Maheux P, Rabasa-Lhoret R, et al. Effects of Changing the Amount and Source of Dietary Carbohydrates on Symptoms and Dietary Satisfaction Over a 1-Year Period in Subjects with Type 2 Diabetes: Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD). *Can J Diabetes*. 2016 Nov 21;
190. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2015 Oct;102(4):780–90.
191. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, Boback JA, Gilchrist GM, Jandacek RJ, et al. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Feb;32(2):215–20.
192. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, et al. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1147–52.
193. Wolever TMS, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson J-L, Connelly PW, Josse RG, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jan;87(1):114–25.
194. Castañeda-González LM, Bacardí Gascón M, Jiménez Cruz A. Effects of low carbohydrate diets on weight and glycemic control among type 2 diabetes individuals: a systemic review of RCT greater than 12 weeks. *Nutr Hosp*. 2011 Dec;26(6):1270–6.

195. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (ΕΔΕ). Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug 14]. Available from: <http://www.diabetes.teithe.gr/UsersFiles/entypa/odigies.pdf>
196. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker HM, Fielden H. Exceptionally low blood glucose response to dried beans: comparison with other carbohydrate foods. *Br Med J*. 1980 Aug 30;281(6240):578–80.
197. Pi-Sunyer FX. Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jul;76(1):290S–8S.
198. Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, Willett WC, Astrup A, Barclay AW, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2015 Sep;25(9):795–815.
199. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
200. Fabricatore AN, Wadden TA, Ebbeling CB, Thomas JG, Stallings VA, Schwartz S, et al. Targeting dietary fat or glycemic load in the treatment of obesity and type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Apr;92(1):37–45.
201. Thomas DE, Elliott EJ. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *Br J Nutr*. 2010 Sep;104(6):797–802.
202. Jenkins DJA, Kendall CWC, McKeown-Eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL, et al. Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2742–53.
203. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD005105.
204. Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 2004 Aug;80(2):348–56.
205. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2261–7.
206. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2013 Aug;23(8):699–706.
207. Brand-Miller JC, Petocz P, Colagiuri S. Meta-analysis of low-glycemic index diets in the management of diabetes: response to Franz. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3363-3364; author reply 3364-3365.
208. Sun Q, Spiegelman D, van Dam RM, Holmes MD, Malik VS, Willett WC, et al. White rice, brown rice, and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Arch Intern Med*. 2010 Jun 14;170(11):961–9.
209. Radhika G, Van Dam RM, Sudha V, Ganesan A, Mohan V. Refined grain consumption and the metabolic syndrome in urban Asian Indians (Chennai Urban Rural Epidemiology Study 57). *Metabolism*. 2009 May;58(5):675–81.

210. Villegas R, Liu S, Gao Y-T, Yang G, Li H, Zheng W, et al. Prospective study of dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Chinese women. *Arch Intern Med*. 2007 Nov 26;167(21):2310–6.
211. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Okubo H, Hosoi Y, Horiguchi H, et al. Dietary glycemic index and load in relation to metabolic risk factors in Japanese female farmers with traditional dietary habits. *Am J Clin Nutr*. 2006 May;83(5):1161–9.
212. Liu S, Manson JE. Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity, and the “metabolic syndrome” as predictors of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001 Aug;12(4):395–404.
213. Chang LF, Vethakkan SR, Nesaretnam K, Sanders TAB, Teng K-T. Adverse effects on insulin secretion of replacing saturated fat with refined carbohydrate but not with monounsaturated fat: A randomized controlled trial in centrally obese subjects. *J Clin Lipidol*. 2016 Nov;10(6):1431–1441.e1.
214. Cho SS, Qi L, Fahey GC, Klurfeld DM. Consumption of cereal fiber, mixtures of whole grains and bran, and whole grains and risk reduction in type 2 diabetes, obesity, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2013 Aug;98(2):594–619.
215. Fujii H, Iwase M, Ohkuma T, Ogata-Kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, et al. Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Nutr J*. 2013 Dec 11;12:159.
216. Ye EQ, Chacko SA, Chou EL, Kugizaki M, Liu S. Greater whole-grain intake is associated with lower risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and weight gain. *J Nutr*. 2012 Jul;142(7):1304–13.
217. de Munter JSL, Hu FB, Spiegelman D, Franz M, van Dam RM. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. *PLoS Med*. 2007 Aug;4(8):e261.
218. Silva FM, Kramer CK, de Almeida JC, Steemburgo T, Gross JL, Azevedo MJ. Fiber intake and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2013 Dec;71(12):790–801.
219. Sandberg JC, Björck IME, Nilsson AC. Rye-Based Evening Meals Favorably Affected Glucose Regulation and Appetite Variables at the Following Breakfast; A Randomized Controlled Study in Healthy Subjects. Blachier F, editor. *PLOS ONE*. 2016 Mar 18;11(3):e0151985.
220. He L, Zhao J, Huang Y, Li Y. The difference between oats and beta-glucan extract intake in the management of HbA1c, fasting glucose and insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2016 Mar;7(3):1413–28.
221. Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, Mitchell S, Sahye-Pudaruth S, Blanco Mejia S, et al. Effect of Legumes as Part of a Low Glycemic Index Diet on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med*. 2012 Nov 26;172(21):1653.
222. Li X, Cai X, Ma X, Jing L, Gu J, Bao L, et al. Short- and Long-Term Effects of Wholegrain Oat Intake on Weight Management and Glucolipid Metabolism in Overweight Type-2 Diabetics: A Randomized Control Trial. *Nutrients*. 2016 Sep 7;8(9).

223. Kim H, Stote KS, Behall KM, Spears K, Vinyard B, Conway JM. Glucose and insulin responses to whole grain breakfasts varying in soluble fiber, beta-glucan: a dose response study in obese women with increased risk for insulin resistance. *Eur J Nutr.* 2009 Apr;48(3):170–5.
224. Panlasigui LN, Thompson LU. Blood glucose lowering effects of brown rice in normal and diabetic subjects. *Int J Food Sci Nutr.* 2006 Jun;57(3–4):151–8.
225. Anderson JW, Randles KM, Kendall CWC, Jenkins DJA. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr.* 2004 Feb;23(1):5–17.
226. Slavin JL, Martini MC, Jacobs DR, Marquart L. Plausible mechanisms for the protectiveness of whole grains. *Am J Clin Nutr.* 1999 Sep;70(3 Suppl):459S–463S.
227. Mizoue T, Yamaji T, Tabata S, Yamaguchi K, Ogawa S, Mineshita M, et al. Dietary patterns and glucose tolerance abnormalities in Japanese men. *J Nutr.* 2006 May;136(5):1352–8.
228. Talaei M, Pan A. Role of phytoestrogens in prevention and management of type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2015 Mar 15;6(2):271–83.
229. Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2002 Dec;76(6):1191–201.
230. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Polyphenols and Glycemic Control. *Nutrients.* 2016 Jan 5;8(1).
231. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA.* 2002 May 8;287(18):2414–23.
232. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr.* 2000 Apr;71(4):921–30.
233. Fujii H, Iwase M, Ohkuma T, Ogata-Kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, et al. Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Nutr J.* 2013 Dec 11;12:159.
234. Jenkins AL, Jenkins DJA, Zdravkovic U, Würsch P, Vuksan V. Depression of the glycemic index by high levels of beta-glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Jul;56(7):622–8.
235. Marangoni F, Poli A. The glycemic index of bread and biscuits is markedly reduced by the addition of a proprietary fiber mixture to the ingredients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2008 Nov;18(9):602–5.
236. Kim EK, Oh TJ, Kim L-K, Cho YM. Improving Effect of the Acute Administration of Dietary Fiber-Enriched Cereals on Blood Glucose Levels and Gut Hormone Secretion. *J Korean Med Sci.* 2016 Feb;31(2):222–30.
237. Post RE, Mainous AG, King DE, Simpson KN. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Am Board Fam Med JABFM.* 2012 Feb;25(1):16–23.
238. Gargari BP, Namazi N, Khalili M, Sarmadi B, Jafarabadi MA, Dehghan P. Is there any place for resistant starch, as alimentary prebiotic, for patients with type 2 diabetes? *Complement Ther Med.* 2015 Dec;23(6):810–5.

239. Aliasgharzadeh A, Dehghan P, Gargari BP, Asghari-Jafarabadi M. Resistant dextrin, as a prebiotic, improves insulin resistance and inflammation in women with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2015 Jan 28;113(2):321–30.
240. Yu K, Ke M-Y, Li W-H, Zhang S-Q, Fang X-C. The impact of soluble dietary fibre on gastric emptying, postprandial blood glucose and insulin in patients with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(2):210–8.
241. Steinert RE, Raederstorff D, Wolever TMS. Effect of Consuming Oat Bran Mixed in Water before a Meal on Glycemic Responses in Healthy Humans-A Pilot Study. *Nutrients*. 2016 Aug 26;8(9).
242. Vuksan V, Sievenpiper JL, Owen R, Swilley JA, Spadafora P, Jenkins DJ, et al. Beneficial effects of viscous dietary fiber from Konjac-mannan in subjects with the insulin resistance syndrome: results of a controlled metabolic trial. *Diabetes Care*. 2000 Jan 1;23(1):9–14.
243. Wong JMW, Jenkins DJA. Carbohydrate digestibility and metabolic effects. *J Nutr*. 2007 Nov;137(11 Suppl):2539S–2546S.
244. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2000 Jan;23 Suppl 1:S43-46.
245. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1392–8.
246. Babio N, Balanza R, Basulto J, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary fibre: influence on body weight, glycemic control and plasma cholesterol profile. *Nutr Hosp*. 2010 Jun;25(3):327–40.
247. Weickert MO, Pfeiffer AFH. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr*. 2008 Mar;138(3):439–42.
248. Brighenti F, Castellani G, Benini L, Casiraghi MC, Leopardi E, Crovetto R, et al. Effect of neutralized and native vinegar on blood glucose and acetate responses to a mixed meal in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr*. 1995 Apr;49(4):242–7.
249. Ostman EM, Liljeberg Elmståhl HGM, Björck IME. Barley bread containing lactic acid improves glucose tolerance at a subsequent meal in healthy men and women. *J Nutr*. 2002 Jun;132(6):1173–5.
250. Dandona P, Ghanim H, Abuaysheh S, Green K, Batra M, Dhindsa S, et al. Decreased insulin secretion and incretin concentrations and increased glucagon concentrations after a high-fat meal when compared with a high-fruit and -fiber meal. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015 Feb 1;308(3):E185-191.
251. Freeland KR, Wilson C, Wolever TMS. Adaptation of colonic fermentation and glucagon-like peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects. *Br J Nutr*. 2010 Jan;103(1):82–90.
252. Weickert MO, Mohlig M, Koebnick C, Holst JJ, Namsolleck P, Ristow M, et al. Impact of cereal fibre on glucose-regulating factors. *Diabetologia*. 2005 Nov;48(11):2343–53.
253. Samra RA, Anderson GH. Insoluble cereal fiber reduces appetite and short-term food intake and glycemic response to food consumed 75 min later by healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2007 Oct;86(4):972–9.

254. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):790–7.
255. Nield L, Summerbell CD, Hooper L, Whittaker V, Moore H. Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD005102.
256. Mursu J, Virtanen JK, Tuomainen T-P, Nurmi T, Voutilainen S. Intake of fruit, berries, and vegetables and risk of type 2 diabetes in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr*. 2014 Feb 1;99(2):328–33.
257. Takahashi K, Kamada C, Yoshimura H, Okumura R, Iimuro S, Ohashi Y, et al. Effects of total and green vegetable intakes on glycated hemoglobin A1c and triglycerides in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: the Japanese Elderly Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2012 Apr;12 Suppl 1:50–8.
258. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jul 1;100(1):278–88.
259. Villegas R, Gao Y-T, Yang G, Li H-L, Elasy TA, Zheng W, et al. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women’s Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jan;87(1):162–7.
260. Dong J-Y, Zhang L, Zhang Y-H, Qin L-Q. Dietary glycaemic index and glycaemic load in relation to the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2011 Dec;106(11):1649–54.
261. Azadbakht L, Fard NRP, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):55–7.
262. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005 Dec;28(12):2823–31.
263. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 Jul 4;145(1):1–11.
264. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Aug;89(2):97–102.
265. Kastorini C-M, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 15;57(11):1299–313.
266. Kahleova H, Pelikanova T. Vegetarian Diets in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes. *J Am Coll Nutr*. 2015;34(5):448–58.
267. Wilson T, Meyers SL, Singh AP, Limburg PJ, Vorsa N. Favorable glycemic response of type 2 diabetics to low-calorie cranberry juice. *J Food Sci*. 2008 Nov;73(9):H241-245.

268. Hegde SV, Adhikari P, M N, D'Souza V. Effect of daily supplementation of fruits on oxidative stress indices and glycaemic status in type 2 diabetes mellitus. *Complement Ther Clin Pract*. 2013 May;19(2):97–100.
269. Kanellos PT, Kaliora AC, Liaskos C, Tentolouris NK, Perrea D, Karathanos VT. A study of glycemic response to Corinthian raisins in healthy subjects and in type 2 diabetes mellitus patients. *Plant Foods Hum Nutr Dordr Neth*. 2013 Jun;68(2):145–8.
270. Wilson T, Luebke JL, Morcomb EF, Carrell EJ, Leveranz MC, Kobs L, et al. Glycemic responses to sweetened dried and raw cranberries in humans with type 2 diabetes. *J Food Sci*. 2010 Oct;75(8):H218–223.
271. Kouris-Blazos A, Belski R. Health benefits of legumes and pulses with a focus on Australian sweet lupins. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016 Jan;25(1):1–17.
272. Kalogeropoulos N, Chiou A, Kaliora AC, Karathanos VT, Andrikopoulos NK. Beyond Olive Oil: Active Components and Health Aspects of Some Less Studied Mediterranean Plant Products. In: Patil BS, Jayaprakasha GK, Murthy KNC, Seeram NP, editors. *Emerging Trends in Dietary Components for Preventing and Combating Disease* [Internet]. Washington, DC: American Chemical Society; 2012 [cited 2017 Jan 26]. p. 237–61. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bk-2012-1093.ch013>
273. Kalogeropoulos N, Chiou A, Ioannou M, Karathanos VT, Hassapidou M, Andrikopoulos NK. Nutritional evaluation and bioactive microconstituents (phytosterols, tocopherols, polyphenols, triterpenic acids) in cooked dry legumes usually consumed in the Mediterranean countries. *Food Chem*. 2010 Aug;121(3):682–90.
274. Sievenpiper JL, Kendall CWC, Esfahani A, Wong JMW, Carleton AJ, Jiang HY, et al. Effect of non-oil-seed pulses on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled experimental trials in people with and without diabetes. *Diabetologia*. 2009 Aug;52(8):1479–95.
275. Thompson SV, Winham DM, Hutchins AM. Bean and rice meals reduce postprandial glycemic response in adults with type 2 diabetes: a cross-over study. *Nutr J* [Internet]. 2012 Dec [cited 2017 Feb 7];11(1). Available from: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-11-23>
276. Schäfer G, Schenk U, Ritzel U, Ramadori G, Leonhardt U. Comparison of the effects of dried peas with those of potatoes in mixed meals on postprandial glucose and insulin concentrations in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jul;78(1):99–103.
277. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Hedayati M, Azizi F. Substitution of red meat with legumes in the therapeutic lifestyle change diet based on dietary advice improves cardiometabolic risk factors in overweight type 2 diabetes patients: a cross-over randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2015 May;69(5):592–7.
278. Lee YP, Mori TA, Sipsas S, Barden A, Puddey IB, Burke V, et al. Lupin-enriched bread increases satiety and reduces energy intake acutely. *Am J Clin Nutr*. 2006 Nov;84(5):975–80.
279. Dove ER, Mori TA, Chew GT, Barden AE, Woodman RJ, Puddey IB, et al. Lupin and soya reduce glycaemia acutely in type 2 diabetes. *Br J Nutr*. 2011 Oct;106(07):1045–51.
280. Baldeón ME, Castro J, Villacrés E, Narváez L, Fornasini M. Hypoglycemic effect of cooked *Lupinus mutabilis* and its purified alkaloids in subjects with type-2 diabetes. *Nutr Hosp*. 2012 Aug;27(4):1261–6.

281. Magni C, Sessa F, Accardo E, Vanoni M, Morazzoni P, Scarafoni A, et al. Conglutin gamma, a lupin seed protein, binds insulin in vitro and reduces plasma glucose levels of hyperglycemic rats. *J Nutr Biochem*. 2004 Nov;15(11):646–50.
282. Terruzzi I, Senesi P, Magni C, Montesano A, Scarafoni A, Luzi L, et al. Insulin-mimetic action of conglutin-γ, a lupin seed protein, in mouse myoblasts. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2011 Mar;21(3):197–205.
283. Lima-Cabello E, Alche V, Foley RC, Andrikopoulos S, Morahan G, Singh KB, et al. Narrow-leafed lupin (*Lupinus angustifolius* L.) β-conglutin proteins modulate the insulin signalling pathway as potential type 2 diabetes treatment and inflammatory-related disease amelioration. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Dec;1600819.
284. García López PM, de la Mora PG, Wysocka W, Maiztegui B, Alzugaray ME, Del Zotto H, et al. Quinolizidine alkaloids isolated from *Lupinus* species enhance insulin secretion. *Eur J Pharmacol*. 2004 Nov;504(1–2):139–42.
285. Hodgson JM, Lee YP, Puddey IB, Sipsas S, Ackland TR, Beilin LJ, et al. Effects of increasing dietary protein and fibre intake with lupin on body weight and composition and blood lipids in overweight men and women. *Int J Obes*. 2010 Jun;34(6):1086–94.
286. British Dietetic Association (BDA). Dietary Fat Consumption in the management of Type 2 Diabetes [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 14]. Available from: <https://www.diabetes.org.uk/Documents/Dietary%20Fat%20Consumption%20in%20the%20management%20of%20Type%20%20Diabetes.pdf>
287. Garg A, Bonanome A, Grundy SM, Zhang ZJ, Unger RH. Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988 Sep 29;319(13):829–34.
288. Tapsell LC, Batterham MJ, Teuss G, Tan S-Y, Dalton S, Quick CJ, et al. Long-term effects of increased dietary polyunsaturated fat from walnuts on metabolic parameters in type II diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Aug;63(8):1008–15.
289. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas M-I, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Jan 7;160(1):1–10.
290. Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, Angelico F, Bartimoccia S, Nocella C, et al. Extra virgin olive oil use is associated with improved post-prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects. *Nutr Diabetes*. 2015 Jul 20;5(7):e172.
291. Santangelo C, Fiesi C, Vari R, Scazzocchio B, Filardi T, Fogliano V, et al. Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible involvement of reduced levels of circulating visfatin. *J Endocrinol Invest*. 2016 Nov;39(11):1295–301.
292. Bozzetto L, Alderisio A, Giorgini M, Barone F, Giacco A, Riccardi G, et al. Extra-Virgin Olive Oil Reduces Glycemic Response to a High-Glycemic Index Meal in Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2016 Apr;39(4):518–24.
293. Kendall CWC, Esfahani A, Truan J, Srichaikul K, Jenkins DJA. Health benefits of nuts in prevention and management of diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010;19(1):110–6.

294. USDA Food Composition Database [Internet]. United States Department of Agriculture Agricultural Research Service. [cited 2016 Sep 7]. Available from: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>
295. Ros E. Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2009 May;89(5):1649S–56S.
296. Segura R, Javierre C, Lizarraga MA, Ros E. Other relevant components of nuts: phytosterols, folate and minerals. *Br J Nutr.* 2006 Nov;96 Suppl 2:S36-44.
297. Jenkins DJA, Kendall CWC, Josse AR, Salvatore S, Brighenti F, Augustin LSA, et al. Almonds decrease postprandial glycemia, insulinemia, and oxidative damage in healthy individuals. *J Nutr.* 2006 Dec;136(12):2987–92.
298. Josse AR, Kendall CWC, Augustin LSA, Ellis PR, Jenkins DJA. Almonds and postprandial glycemia--a dose-response study. *Metabolism.* 2007 Mar;56(3):400–4.
299. Li S-C, Liu Y-H, Liu J-F, Chang W-H, Chen C-M, Chen C-YO. Almond consumption improved glycemic control and lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2011 Apr;60(4):474–9.
300. Kendall CWC, Esfahani A, Josse AR, Augustin LSA, Vidgen E, Jenkins DJA. The glycemic effect of nut-enriched meals in healthy and diabetic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 Jun;21:S34–9.
301. Tapsell LC, Gillen LJ, Patch CS, Batterham M, Owen A, Baré M, et al. Including walnuts in a low-fat/modified-fat diet improves HDL cholesterol-to-total cholesterol ratios in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Dec;27(12):2777–83.
302. Scott LW, Balasubramanyam A, Kimball KT, Aherns AK, Fordis CM, Ballantyne CM. Long-term, randomized clinical trial of two diets in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Aug;26(8):2481–2.
303. Lovejoy JC, Most MM, Lefevre M, Greenway FL, Rood JC. Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2002 Nov;76(5):1000–6.
304. Mukuddem-Petersen J, Stonehouse Oosthuizen W, Jerling JC, Hanekom SM, White Z. Effects of a high walnut and high cashew nut diet on selected markers of the metabolic syndrome: a controlled feeding trial. *Br J Nutr.* 2007 Jun;97(6):1144–53.
305. Kris-Etherton PM, Zhao G, Binkoski AE, Coval SM, Etherton TD. The effects of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev.* 2001 Apr;59(4):103–11.
306. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, Faulkner DA, Wong JMW, de Souza R, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA.* 2003 Jul 23;290(4):502–10.
307. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, Parker TL, Connelly PW, Qian W, et al. Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein(a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide: a randomized, controlled, crossover trial. *Circulation.* 2002 Sep 10;106(11):1327–32.

308. Jiang R, Jacobs DR, Mayer-Davis E, Szklo M, Herrington D, Jenny NS, et al. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2006 Feb 1;163(3):222–31.
309. Bes-Rastrollo M, Wedick NM, Martinez-Gonzalez MA, Li TY, Sampson L, Hu FB. Prospective study of nut consumption, long-term weight change, and obesity risk in women. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun;89(6):1913–9.
310. Mattes RD, Kris-Etherton PM, Foster GD. Impact of peanuts and tree nuts on body weight and healthy weight loss in adults. *J Nutr*. 2008 Sep;138(9):1741S–1745S.
311. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia*. 2001 Dec;44(12):2107–14.
312. 5. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39(Supplement 1):S39–46.
313. Vijan S, Stuart NS, Fitzgerald JT, Ronis DL, Hayward RA, Slater S, et al. Barriers to following dietary recommendations in Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2005 Jan;22(1):32–8.
314. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393–403.
315. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med*. 2005 Mar 1;142(5):323–32.
316. Knight KM, Dornan T, Bundy C. The diabetes educator: trying hard, but must concentrate more on behaviour. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2006 May;23(5):485–501.
317. Booth AO, Lowis C, Dean M, Hunter SJ, McKinley MC. Diet and physical activity in the self-management of type 2 diabetes: barriers and facilitators identified by patients and health professionals. *Prim Health Care Res Dev*. 2013 Jul;14(3):293–306.
318. Fonda SJ, Jain A, Vigersky RA. A head-to-head comparison of the postprandial effects of 3 meal replacement beverages among people with type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2010 Oct;36(5):793–800.
319. University of Crete, Food Composition Tables [Internet]. 1991. Available from: <http://nutrition.med.uoc.gr/greektables/>
320. Trichopoulou, A. Composition tables of foods and Greek dishes. School of Medicine: Department of Hygiene and Epidemiology. Athens, Greece; 2004.
321. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499–502.
322. Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr*. 1991 Nov;54(5):846–54.
323. Giacco R, Parillo M, Rivelles AA, Lasorella G, Giacco A, D’Episcopo L, et al. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves

- blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000 Oct;23(10):1461–6.
324. Anderson JW, Randles KM, Kendall CWC, Jenkins DJA. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr*. 2004 Feb;23(1):5–17.
325. Bornet FR, Costagliola D, Rizkalla SW, Blayo A, Fontvieille AM, Haardt MJ, et al. Insulinemic and glycemic indexes of six starch-rich foods taken alone and in a mixed meal by type 2 diabetics. *Am J Clin Nutr*. 1987 Mar;45(3):588–95.
326. Indar-Brown K, Noreberg C, Madar Z. Glycemic and insulinemic responses after ingestion of ethnic foods by NIDDM and healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 1992 Jan;55(1):89–95.
327. Gannon MC, Nuttall FQ, Neil BJ, Westphal SA. The insulin and glucose responses to meals of glucose plus various proteins in type II diabetic subjects. *Metabolism*. 1988 Nov;37(11):1081–8.
328. von Post-Skagegård M, Vessby B, Karlström B. Glucose and insulin responses in healthy women after intake of composite meals containing cod-, milk-, and soy protein. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Aug;60(8):949–54.
329. Nuttall FQ, Gannon MC. Metabolic response to egg white and cottage cheese protein in normal subjects. *Metabolism*. 1990 Jul;39(7):749–55.
330. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008 Jan 1;31(Supplement 1):S61–78.
331. Breen C, Ryan M, McNulty B, Gibney MJ, Canavan R, O'Shea D. High saturated-fat and low-fibre intake: a comparative analysis of nutrient intake in individuals with and without type 2 diabetes. *Nutr Diabetes*. 2014 Feb 3;4(2):e104.
332. Resnick HE, Foster GL, Bardsley J, Ratner RE. Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among U.S. adults with diabetes, 1999-2002: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2006 Mar;29(3):531–7.
333. Mayer-Davis EJ, Nichols M, Liese AD, Bell RA, Dabelea DM, Johansen JM, et al. Dietary intake among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Am Diet Assoc*. 2006 May;106(5):689–97.
334. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A, et al. Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications. *Diabetes Care*. 2002 Jan 1;25(1):148–98.
335. Papathanasopoulos A, Camilleri M. Dietary Fiber Supplements: Effects in Obesity and Metabolic Syndrome and Relationship to Gastrointestinal Functions. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):65–72.e2.
336. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diab Vasc Dis Res*. 2008 Nov;5(4):260–8.
337. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia*. 2001 Dec;44(12):2107–14.

338. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. Postprandial Blood Glucose Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events Than Fasting Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus, Particularly in Women: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):813–9.
339. Ceriello A. Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications: Is It Time to Treat? *Diabetes.* 2005 Jan 1;54(1):1–7.