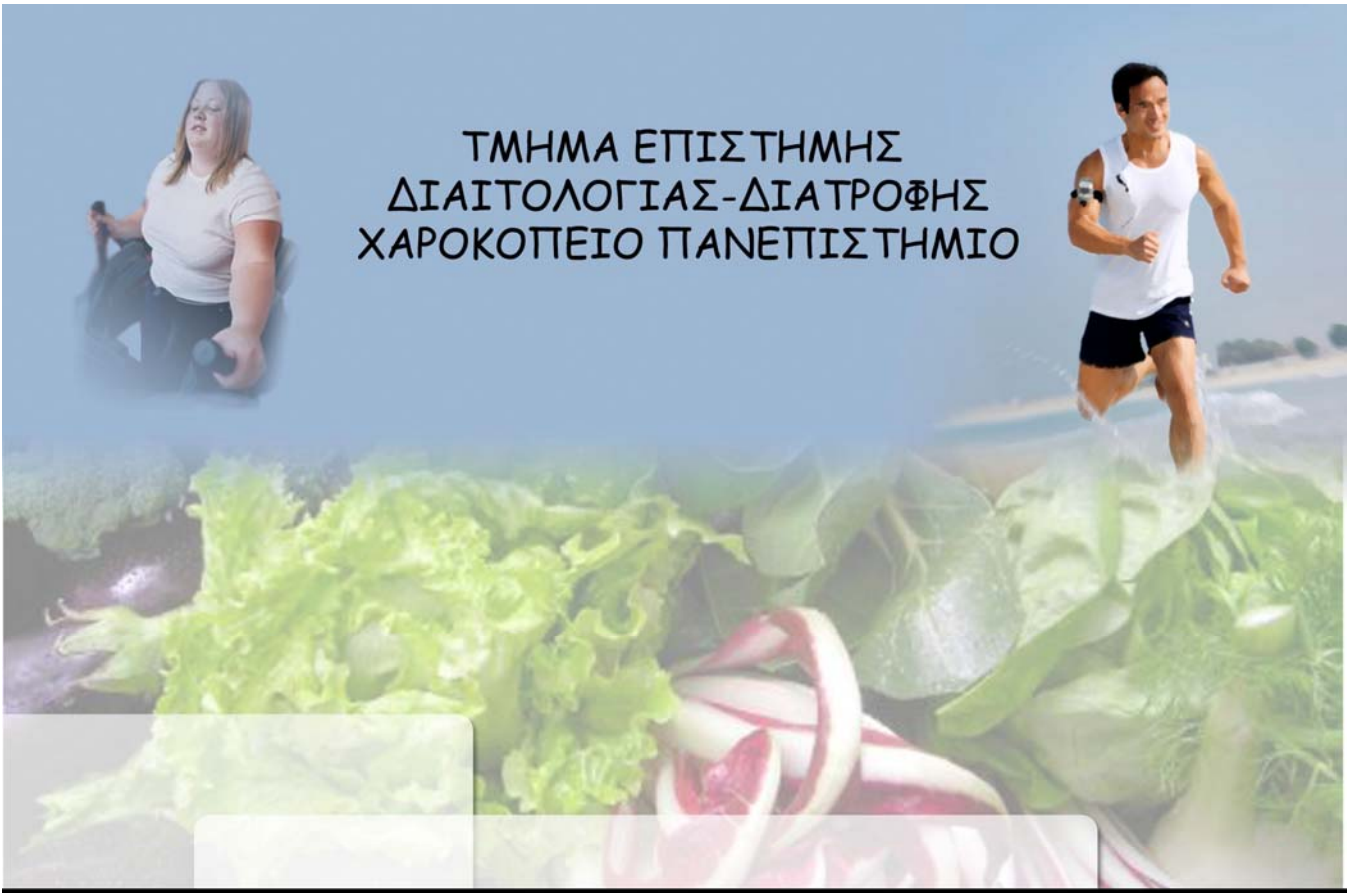




ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ
Κάβουρας Σταύρος
Συντώσης Λάμπρος
Νάσσης Γεώργιος

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ
Κεχαγιά Ιωάννα
Α.Μ.: 20317

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Αθήνα, 2007

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Κάβουρα-Επίκουρο καθηγητή του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου- καθώς και τον κ. Αναστασίου-Επιστημονικό συνεργάτη του Εργαστηρίου Κλινικής Διατροφής-, για την πολύτιμη βοήθειά τους στην εκπόνηση της πτυχιακής εργασίας μου. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου που με βοήθησαν ψυχολογικά σε όλη τη διάρκεια του ιδιαίτερα δύσκολου 4^{ου} έτους...

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

1.1	Τα θρεπτικά συστατικά και ο βιολογικός τους ρόλος.....	7
1.2	Ο ρόλος της γλυκόζης στην παροχή ενέργειας και η διαδικασία μεταφοράς της στο εσωτερικό των κυττάρων.....	8
1.3	Ο μεταβολισμός και η ομοιόσταση της γλυκόζης.....	10
1.4	Ινσουλίνη-αναβολική ορμόνη.....	10
1.5	Γλυκαγόνη-καταβολική ορμόνη.....	12

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2.1	Παχυσαρκία: Ορισμός και επιδημιολογικά δεδομένα.....	13
2.2	Σύνδεση παχυσαρκίας με νοσηρότητα και θνησιμότητα.....	14
2.3	Περιφέρεια μέσης και άλλοι δείκτες στην εκτίμηση του κινδύνου νοσηρότητας.....	15
2.4	Φυσιολογικές και ψυχολογικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας.....	16
2.5	Στρατηγικές αντιμετώπισης της παχυσαρκίας.....	17
2.6	Σύγκριση δεικτών παχυσαρκίας και πιθανότητας εμφάνισης διαβήτη τύπου II.....	19

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3.1	Ορισμός και αιτιολογία σακχαρώδους διαβήτη.....	23
3.2	Ταξινόμηση σακχαρώδους διαβήτη.....	24

3.3	Διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη.....	27
3.4	Επιδημιολογικά δεδομένα.....	30
3.4.1	Σχέση γλυκόζης νηστείας με ηλικία και φύλο.....	30
3.4.2	Συχνότητα ινσουλινοεξαρτώμενου και μη- διαβήτη, διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης, διαταραγμένης ομοιόστασης γλυκόζης και άτυπου διαβήτη.....	30
3.5	Οξείες επιπλοκές σακχαρώδους διαβήτη.....	31
3.5.1	Διαβητική κετοξέωση.....	31
3.5.2	Υπογλυκαιμία.....	32
3.6	Μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές.....	33
3.6.1	Στεφανιαία νόσος-καρδιαγγειακά νοσήματα.....	33
3.6.2	Περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια.....	35
3.6.3	Εγκεφαλοαγγειακή νόσος.....	36
3.6.4	Υπέρταση.....	36
3.7	Μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές.....	37
3.7.1	Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια-ρετινοπάθεια.....	37
3.7.2	Διαβητική νεφροπάθεια.....	38
3.7.3	Διαβητική νευροπάθεια.....	40

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

4.1	Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το διαβήτη II και αποτελεσματικότητα φαρμακοθεραπείας....	41
4.1.1	Απώλεια σωματικού βάρους-αύξηση φυσικής δραστηριότητας και συσχέτιση με τον κίνδυνο εκδήλωσης διαβήτη II.....	42
4.1.2	Ενδείξεις και στόχοι για τη μείωση του σωματικού βάρους σε διαβητικά II άτομα.....	44
4.1.3	Διατήρηση απολεσθέντος σωματικού βάρους.....	45
4.1.4	Επίδραση απώλειας σωματικού βάρους στο σκελετικό λιπιδικό μεταβολισμό.....	45
4.1.5.1	Μυϊκά σκελετικά τριγλυκερίδια και ινσουλινοαντίσταση.....	46
4.1.5.2	Σχέση μεταξύ ενδοκοιλιακού λίπους και ινσουλινοαντίστασης	48
4.1.6	Διατροφικές συστάσεις για διαβήτη II και παχυσαρκία.....	52

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

5.1	Φυσική δραστηριότητα.....	53
5.1.1	Μηχανισμοί επίδρασης της άσκησης.....	54
5.1.2	Οξεία αποτελέσματα της άσκησης.....	54
5.1.3	Αποτελέσματα της μακροχρόνιας άσκησης.....	55
5.1.4	Σχέση μεταξύ άσκησης, μυϊκών τριγλυκεριδίων και ινσουλινοαντίστασης.....	56

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

6.1	Η ανεξάρτητη επίδραση της φυσικής δραστηριότητας και της απώλειας σωματικού βάρους στην ινσουλινοαντίσταση και την παχυσαρκία	62
------------	--	-----------

6.2 Ανεξάρτητα και προσθετικά αποτελέσματα του ενεργειακού περιορισμού και της άσκησης στις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και της γλυκόζης	69
6.3 Επίδραση άσκησης αντοχής και αντίστασης στην ινσουλινοευαισθησία.....	74
6.4 Βελτίωση των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα λόγω αύξησης της φυσικής δραστηριότητας	79
6.5 Βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης μέσω άσκησης στην περίπτωση ασθενειών σχετιζόμενων με την παχυσαρκία.....	81

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

7.1 Ο ρόλος της αλλαγής του τρόπου ζωής και της αυξημένης φυσικής δραστηριότητας στην πρόληψη εμφάνισης διαβήτη II.....	82
7.2 Επίδραση φαρμάκων στα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη	95
7.3 Επίδραση μετφορμίνης και αλλαγής του τρόπου ζωής στα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και σύγκριση των παραπάνω στρατηγικών	98
7.4 Επίδραση της αλλαγής του τρόπου ζωής και της λήψης μετφορμίνης σε άτομα με ιστορικό διαβήτη II.....	103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

8.1 Διαβήτης και καρδιαγγειακά νοσήματα.....	107
---	------------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο

9.1 Επίδραση αλλαγών διατροφικών συνηθειών σε καπνιστές και μη καπνιστές με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη.....	108
--	------------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο

ΕΡΕΥΝΑ

10.1	Σκοπός.....	110
10.2	Μεθοδολογία.....	110
10.3	Στατιστική ανάλυση.....	112
10.4	Αποτελέσματα.....	113
10.5	Συζήτηση-Συμπεράσματα.....	118

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1.1 ΤΑ ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΙ Ο ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΥΣ ΡΟΛΟΣ

Η ανάπτυξη και η συντήρηση ενός ανθρώπινου οργανισμού εξαρτάται από την επαρκή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, τα οποία συνιστούν χημικές ουσίες που περιέχονται στα τρόφιμα. Τα θρεπτικά συστατικά αξιοποιούνται από τον οργανισμό παρέχοντας δομικά συστατικά των ιστών, ενέργεια καθώς και λειτουργώντας ως ρυθμιστικοί παράγοντες του μεταβολισμού (το σύνολο των αντιδράσεων που πραγματοποιούνται στο περιβάλλον των κυττάρων) [1]. Με κριτήριο τη χημική τους σύσταση τα θρεπτικά συστατικά ταξινομούνται στις παρακάτω κατηγορίες:

- ♦ **Υδατάνθρακες**: Κύριος βιολογικός ρόλος των υδ/κων είναι η παροχή ενέργειας μέσω της διαδικασίας γλυκογονόλυσης, δηλαδή της διάσπασης του γλυκογόνου του ήπατος και των μυών.
- ♦ **Πρωτεΐνες**: Ο πρωτεύων ρόλος είναι η παροχή δομικών συστατικών και ο δευτερεύων είναι η παροχή ενέργειας μέσω της διαδικασίας της γλυκονεογένεσης, δηλαδή της βιοσύνθεσης γλυκόζης από αμινοξέα.

♦ **Λιποειδή:** Η παροχή δομικών συστατικών, η παροχή ενέργειας καθώς και το γεγονός ότι αποτελούν ρυθμιστικούς παράγοντες του μεταβολισμού συνιστούν τους βιολογικούς ρόλους των λιποειδών.

♦ **Βιταμίνες:** Ο κύριος βιολογικός ρόλος των βιταμινών είναι η ρυθμιστική τους δράση στις αντιδράσεις μεταβολισμού, μετέχοντας κυρίως ως συνένζυμα (η θειαμίνη ως συστατικό του συνενζύμου πυροφωσφορική θειαμίνη, η ριβοφλαβίνη ως συστατικό του FAD και FMN).

♦ **Ανόργανα στοιχεία:** η παροχή δομικών συστατικών και η ρυθμιστική δράση αυτών στο μεταβολισμό συνιστούν τους κύριους βιολογικούς ρόλους των κύριων ανόργανων στοιχείων και ιχνοστοιχείων.

♦ **Νερό:** Το νερό συνιστά το κύριο δομικό συστατικό όλων των ιστών του ανθρώπινου οργανισμού (αποτελεί το 60% του συνολικού βάρους του) και ρυθμίζει μια πλειάδα διαδικασιών, όπως η διατήρηση θερμοκρασίας σώματος και η διευκόλυνση απορρόφησης και μεταφοράς θρεπτικών συστατικών.

Οι υδ/κες, οι πρωτεΐνες, τα λιποειδή και το νερό συνιστούν τα μακροθρεπτικά συστατικά καθώς ο οργανισμός τα χρειάζεται σε ποσότητες μεγαλύτερες των 5 γραμμαρίων καθημερινά, ενώ οι βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία εντάσσονται στην κατηγορία των μικροθρεπτικών συστατικών επειδή οι ανάγκες του οργανισμού σε αυτά δε ξεπερνούν τα 5 γραμμάρια ανά ημέρα [1].

1.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΧΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΚΑΙ Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΣΤΟ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω ο κύριος βιολογικός ρόλος των υδ/κών είναι η παροχή ενέργειας. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σύμφωνα με την πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής τα αδρά επεξεργασμένα δημητριακά και τα προϊόντα αυτών (μη αποφλοιωμένο ρύζι, ψωμί ολικής αλέσεως, ζυμαρικά ολικής αλέσεως) βρίσκονται στη βάση αυτής, υποδεικνύοντας ότι πάνω από το ήμισυ του συνόλου της ενεργειακής πρόσληψης συστήνεται να προέρχεται από μη επεξεργασμένους υδ/κες. Ο σημαντικότερος μονοσακχαρίτης που συνιστά δομική μονάδα των δισακχαριτών (λακτόζη, μαλτόζη, σουκρόζη) αλλά και των πολυσακχαριτών (άμυλο, γλυκογόνο, κυτταρίνη, ημικυτταρίνη, πηκτίνες) είναι η γλυκόζη, η οποία συνιστά το σάκχαρο του αίματος και κύριες πηγές αυτής είναι τα φρούτα και το μέλι [1].

Στα ανώτερα θηλαστικά ορισμένοι τύποι κυττάρων, όπως τα κύτταρα του νευρικού ιστού (εγκέφαλος και κεντρικό νευρικό σύστημα) και τα ερυθροκύτταρα εξαρτώνται αποκλειστικά από τη γλυκόζη για την παραγωγή ενέργειας. Ωστόσο οι υπόλοιποι ιστοί όπως ο μυϊκός ιστός δεν εμφανίζουν το παραπάνω χαρακτηριστικό. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης λαμβάνει χώρα στο ήπαρ, αλλά η πρόσληψή της από αυτό δεν είναι τόσο πλήρης όσο της γαλακτόζης και φρουκτόζης αντίστοιχα. Η ποσότητα γλυκόζης που δεν καταλήγει στο ήπαρ εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία και παραλαμβάνεται από άλλους ιστούς όπως οι σκελετικοί μύες, οι νεφροί και ο λιπώδης ιστός όπου και εισέρχεται με υποβοηθούμενη μεταφορά. Σημειώνεται ότι η είσοδος της γλυκόζης στα κύτταρα του σκελετικού μυός και του λιπώδους ιστού είναι ινσουλινοεξαρτώμενη, ενώ το ήπαρ, ο εγκέφαλος και τα ερυθροκύτταρα δεν είναι ευαίσθητα στην ινσουλίνη [2].

Η είσοδος της γλυκόζης στο εσωτερικό των κυττάρων δε μπορεί να πραγματοποιηθεί με απλή διάχυση λόγω της υψηλής πολικότητας του μορίου αυτής και την παρεπόμενη αδυναμία αυτής να διαλυθεί στη μη-πολική λιποειδική διπλοστοιβάδα. Σε ορισμένα απορροφητικά κύτταρα όπως του εντερικού επιθηλίου και των νεφρικών σωληναρίων, η μεταφορά της γλυκόζης πραγματοποιείται με τη διαδικασία της ενεργητικής μεταφοράς μέσω της αντλίας Na^+/K^+ - ATPάσης (η οποία δεν απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας). Η πλειοψηφία των υπολοίπων κυττάρων προσλαμβάνουν τη γλυκόζη με παθητικό μηχανισμό μέσω εξειδικευμένων μεταφορέων, μια διαδικασία που δεν απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας. Σημειώνεται ότι πρωτεΐνες-μεταφορείς που μετέχουν στην παραπάνω διαδικασία ονομάζονται μεταφορείς γλυκόζης (glucose transporters, GLUT) και πρόκειται για εγκάρσιες πρωτεΐνες που διαπερνούν τη λιποειδική στοιβάδα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Ο συνολικός αριθμός υποδοχέων γλυκόζης είναι έξι (GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-5 GLUT-7) και η κατανομή αυτών στους διάφορους ιστούς ποικίλλει, ενώ σημαντική ομοιότητα μεταξύ όλων των ισόμορφων είναι η απομάκρυνση της γλυκόζης από την κυκλοφορία του αίματος και η είσοδός της στο εσωτερικό των κυττάρων [2].

Αξίζει να σημειωθεί ότι η δημιουργία των πρωτεϊνών-μεταφορέων είναι αποτέλεσμα της έκφρασης των αντίστοιχων γονιδίων, μέσω της μεταγραφής σε mRNA και μετάφρασης αυτού στα ριβοσώματα των μιτοχονδρίων. Μετά το πέρας της μετάφρασης ακολουθεί η είσοδος των μεταφορέων στο σύμπλεγμα Golgi, όπου και στοιβάζονται σε κυστιδικές δομές στις οποίες και παραμένουν όταν το κύτταρο βρίσκεται σε φάση μη-διέγερσης, δηλαδή απουσία ινσουλίνης. Ωστόσο όταν σημειωθεί διέγερση του κυττάρου από την παραπάνω αναβολική ορμόνη, τα κυστίδια μετατοπίζονται στην κυτοπλασματική μεμβράνη, με σκοπό την αποκατάσταση των επιπέδων γλυκόζης αίματος μέσω της εισόδου αυτής στο κύτταρο [2].

Όσον αφορά στα είδη μεταφορέων γλυκόζης, οι GLUT-1 εκφράζονται κυρίως στα ερυθροκύτταρα του ανθρώπου, στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, στον πλακούντα και στους εμβρυϊ-

κούς ιστούς, ενώ οι GLUT-3 στους νευρώνες του εγκεφάλου. Οι GLUT-2 εκφράζονται κυρίως στο ήπαρ και στα β-κύτταρα του παγκρέατος και είναι υπεύθυνοι για τη μεταφορά της γλυκόζης από και προς τα ηπατοκύτταρα. Μάλιστα ο αριθμός των παραπάνω υποδοχέων είναι σταθερός και δεν αλλάζει με τη δράση της ινσουλίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι παραπάνω ιστοί δεν είναι ινσουλινοεξαρτώμενοι. Οι GLUT-4 εκφράζονται κύρια στα λιποκύτταρα, στην καρδιά και στο σκελετικό μυ και συνιστούν εξαιρετικά ινσουλινοευαίσθητους μεταφορείς, δηλαδή ο αριθμός αυτών μεταβάλλεται ανάλογα με τη συγκέντρωση της ινσουλίνης. Μάλιστα ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης (NIDDM) πιστεύεται ότι οφείλεται σε κάποια ανωμαλία της λειτουργίας ή σύνθεσης του GLUT-4. Επιπλέον οι GLUT-5 εκφράζονται κύρια στο λεπτό έντερο, ενώ οι GLUT-7 στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων [2].

1.3 Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ Η ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Η μεταβολική τύχη της γλυκόζης εξαρτάται από τις ενεργειακές απαιτήσεις του οργανισμού και μάλιστα οι κύριοι ρυθμιστικοί μηχανισμοί είναι είτε ορμονικοί (μέσω της δράσης της ινσουλίνης, γλυκαγόνης, επινεφρίνης και κορτικοστεροειδών), είτε μηχανισμοί που περιλαμβάνουν αλλοστερική τροποποίηση ή καταστολή κάποιων ενζύμων. Η δραστηριότητα των παραπάνω ενζύμων δύναται να ενισχυθεί μέσω θετικών τροποποιητών και αντίθετα να μειωθεί μέσω αρνητικών τροποποιητών [2].

Η ομοιόσταση της γλυκόζης ρυθμίζεται μέσω μηχανισμών που είτε απομακρύνουν τη γλυκόζη από την κυκλοφορία του αίματος (γλυκογονογένεση, παραγωγή ενέργειας μέσω κύριας γλυκολυτικής πορείας), είτε απελευθερώνουν γλυκόζη από το ήπαρ στην κυκλοφορία (γλυκογονόλυση, γλυκονεογένεση). Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί ελέγχονται από την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη, οι οποίες εκκρίνονται αντίστοιχα από τα β- και α-κύτταρα των νησιδίων Langerhans του παγκρέατος (ανταγωνιστική δράση), καθώς και από τις γλυκοκορτικοειδείς ορμόνες οι οποίες εκκρίνονται από το φλοιό των επινεφριδίων. Σημειώνεται ότι οι γλυκοκορτικοειδείς ορμόνες (κορτιζόλη) εκκρίνονται ως απάντηση στην πτώση των επιπέδων γλυκόζης με απώτερο στόχο την επαναφορά σε φυσιολογικά επίπεδα. Ακόμη τα γλυκοκορτικοειδή οδηγούν σε αύξηση της ηπατικής νεογλυκογένεσης [2].

1.4 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ-ΑΝΑΒΟΛΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ

Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη με αναβολική δράση η οποία εκκρίνεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων Langerhans του παγκρέατος και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό

των υδ/κών, των λιποειδών και των πρωτεϊνών, προωθώντας την κυτταρική πρόσληψη των αμινοξέων, των λιπαρών οξέων και της γλυκόζης και την ακόλουθη μετατροπή τους σε πρωτεΐνες, TG-τριγλυκερίδια και γλυκογόνο. Ακόμη σημειώνεται ότι το γονίδιο της ινσουλίνης μεταγράφεται σε ένα mRNA, το οποίο κωδικοποιεί την προ-προϊνσουλίνη, η οποία με τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων μετατρέπεται σε προϊνσουλίνη και αποθηκεύεται σε εκκριτικά κοκκία του παγκρέατος. Το παραπάνω μόριο υφίσταται πρωτεόλυση στο εσωτερικό των κοκκίων που καταλήγει στην παραγωγή της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου, τα οποία εκκρίνονται στην πυλαία κυκλοφορία και μετά τη διέλευσή τους από το ήπαρ εμφανίζονται στη συστηματική κυκλοφορία. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά το πέρασμα της ινσουλίνης από το ήπαρ το 50% περίπου δεσμεύεται και απομακρύνεται, ποσοστό που εξαρτάται από τις φυσιολογικές συνθήκες που επικρατούν στον οργανισμό. Αντίθετα το C-πεπτίδιο που εκκρίνεται σε αναλογία 1:1 με την ινσουλίνη περνά ελεύθερα από το ήπαρ και απεκκρίνεται με σταθερό ρυθμό από τους νεφρούς, γεγονός που το καθιστά πιο αξιόπιστο δείκτη έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας, σε σύγκριση με την ινσουλίνη [2].

Η ινσουλίνη διαδραματίζει καίριο ρόλο όσον αφορά στην ομοιόσταση της γλυκόζης, καθώς η μακροχρόνια αύξηση των επιπέδων αυτής στο αίμα συνεπάγεται την εκδήλωση νοσημάτων των οποίων η επίπτωση αυξάνεται ιδιαίτερα ανησυχητικά την τελευταία δεκαετία, όπως η παχυσαρκία, η ινσουλινοαντίσταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και το μεταβολικό σύνδρομο. Τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης σύμφωνα με τον Αμερικάνικο Διαβητολογικό Σύλλογο, 2007 [3] είναι 70-110 mg/dl και η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης και ισορροπίας των παρακάτω μηχανισμών, τους οποίους επηρεάζει η ινσουλίνη [2]:

- ♦ **Του ρυθμού απορρόφησης της γλυκόζης από την πεπτική οδό**
- ♦ **Της μεταφοράς γλυκόζης στα κύτταρα**
- ♦ **Της μη φυσιολογικής ή υπερβολικής απώλειας γλυκόζης από τα ούρα (γλυκοσουλία)**
- ♦ **Της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης**

Όσον αφορά στο ρόλο της ινσουλίνης στη μεταφορά της γλυκόζης στα κύτταρα, σημειώνεται ότι είναι απαραίτητη στους περισσότερους ιστούς για την παραπάνω διαδικασία με εξαίρεση τον εγκέφαλο, το ήπαρ και τα ερυθροκύτταρα, όπου οι πρωτεΐνες-μεταφορείς δεν είναι ινσουλινοεξαρτώμενες. Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης οδηγεί σε παρεπόμενη αύξηση της αναβολικής ορμόνης ινσουλίνης, η οποία όταν συνδεθεί με τον αντίστοιχο υποδοχέα της στην κυτοπλασματική μεμβράνη προκαλεί την ενεργοποίηση των κυστιδίων που περιέχουν τους μεταφορείς γλυκόζης, οι οποίοι με τη σειρά τους βοηθούν στην είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα. Όταν παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων γλυκόζης, ακολουθεί μείωση της ινσουλίνης, γεγονός

που πυροδοτεί τη μεταφορά των κυστιδίων που φέρουν τους μεταφορείς στο εσωτερικό των κυττάρων και τη διακοπή της εισόδου περαιτέρω γλυκόζης στα κύτταρα. Ωστόσο στην περίπτωση των μη ινσουλινοεξαρτώμενων ιστών δεν απαιτείται η παρουσία της ινσουλίνης για την παραλαβή της γλυκόζης από τα κύτταρα [2].

Όσον αφορά στις δράσεις της ινσουλίνης περιλαμβάνονται οι παρακάτω:

- ◆ Ενεργοποίηση της γλυκογονοσύνθεσης, δηλαδή της σύνθεσης γλυκογόνου από τη γλυκόζη στο ήπαρ και το σκελετικό μυ.
- ◆ Παρεμπόδιση της γλυκογονόλυσης, δηλαδή της διάσπασης του γλυκογόνου σε γλυκόζη.
- ◆ Μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης παρεμποδίζοντας τη νεογλυκογένεση, δηλαδή τη μετατροπή των αμινοξέων και του γαλακτικού οξέος σε γλυκόζη στο ήπαρ.

Συνεπώς η ινσουλίνη μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αυξάνοντας την πρόσληψη της από την περιφέρεια και προάγοντας την αποθήκευσή της σε γλυκογόνο ή και μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης.

Όσον αφορά στο μεταβολισμό των λιποειδών, η ινσουλίνη αυξάνει τη μεταφορά της γλυκόζης στο λιπώδη ιστό, όπου και συμμετέχει στην αποθήκευση των λιπαρών οξέων με τη μορφή TG, ενεργοποιεί ένζυμα που καταλύουν την παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων από υδ/κές πηγές, προωθεί την είσοδο λιπαρών οξέων από το αίμα στο λιπώδη ιστό καθώς και αναστέλλει τη λιπόλυση-την απελευθέρωση λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό στο αίμα [2].

Όσον αφορά στις πρωτεΐνες, η ινσουλίνη βοηθά στην είσοδο των αμινοξέων από το αίμα στα μυϊκά κύτταρα καθώς και σε άλλους ιστούς, προάγοντας την ενσωμάτωση αυτών στις πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Η παραπάνω λειτουργία οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης των αμινοξέων στο αίμα και πρώτιστα παρέχει στα κύτταρα τα απαραίτητα δομικά συστατικά τους. Η ινσουλίνη είναι γνωστή ως αναβολική ορμόνη καθώς προάγει την αποθήκευση των τριών κύριων ομάδων θρεπτικών συστατικών και παρεπόμενα καθίσταται απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη κάθε οργανισμού [2].

1.5 ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ-ΚΑΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ

Η γλυκαγόνη εκκρίνεται από τα α-κύτταρα των νησιδίων Langerhans του παγκρέατος και επηρεάζει τις διαδικασίες της γλυκογονόλυσης, της γλυκογονοσύνθεσης και νεογλυκογένεσης, ωστόσο η δράση της είναι αντίθετη με αυτή της ινσουλίνης. Ο κύριος ιστός δράσης της είναι το ήπαρ και η έκκρισή της αυξάνεται στο μεταπορροφητικό στάδιο και η υπερβολική έκκρισή της δύναται να οξύνει το πρόβλημα της υπεργλυκαιμίας, ιδιαίτερα στην περίπτωση του σακχαρώ-

δους διαβήτη. Μάλιστα η γλυκαγόνη είναι γνωστή ως καταβολική ορμόνη καθώς αναστέλλει τη γλυκογονοσύνθεση και επάγει τις διαδικασίες νεογλυκογένεσης και γλυκογονόλυσης αντίστοιχα [2].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

2.1 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ: ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η παχυσαρκία ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία το υπερβάλλον σωματικό λίπος δύναται να θέσει τη ζωή ενός ατόμου σε κίνδυνο όσον αφορά στην υγεία του. Το υπερβάλλον σωματικό λίπος συνιστά απόρροια ανισορροπίας-θετικού ισοζυγίου ενέργειας-μεταξύ της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης και της συνολικής ενεργειακής κατανάλωσης (περιλαμβάνεται η συνολική ενεργειακή κατανάλωση κατά την ηρεμία, την εκτέλεση φυσικής δραστηριότητας καθώς και κατά την πραγματοποίηση μεταβολικών διεργασιών) [4-7].

Ωστόσο δεν υπάρχει κάποιο ακριβές σύστημα κατηγοριοποίησης της παχυσαρκίας με βάση το υπερβάλλον σωματικό λίπος. Παρόλα αυτά υπάρχει μια γενική ομοφωνία για τη χρησιμοποίηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI ή ΔΜΣ) ή Δείκτη Quetelet, ως ενός γρήγορου, αξιόπιστου και έμμεσου μέτρου εκτίμησης του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας και ορίζεται όπως παρακάτω: $BMI = \frac{BAPOΣ (kg)}{ΥΨΟΣ^2 (m^2)}$ [4, 6].

Σύμφωνα με το πιο πρόσφατο άρθρο του NHANES III (1988-1994), όσον αφορά στον πληθυσμό των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής περίπου το 1/3 έως και 1/2 αυτού άνω των 20 ετών είναι υπέρβαροι και περίπου 1/4 είναι κλινικά παχύσαρκοι ($\Delta MΣ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) [4, 8]. Η συνδυασμένη συχνότητα της παχυσαρκίας και του υπέρβαρου σε άτομα άνω των 20 ετών φθάνει το 60% για άνδρες και 51% για τις γυναίκες, ενώ δεδομένα από το NHANES II (1976-1980) ανέφεραν ότι τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 10% μικρότερα τόσο για άνδρες όσο και για γυναίκες. Σημειώνεται ότι η παραπάνω αύξηση οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας σε σύγκριση με αυτή του υπέρβαρου. Σύμφωνα με τα δεδομένα του NHANES III, η παχυσαρκία και το υπέρβαρο είναι κοινά και στα δύο φύλα και μάλιστα τα τελευταία 30 έτη η επίπτωση του υπέρβαρου έχει αυξηθεί ανάμεσα στα παιδιά και τους εφήβους [9].

Όσον αφορά στο οικονομικό κόστος της παχυσαρκίας, ενδεικτικά αναφέρεται ότι αντιπροσωπεύει το 6,8% των συνολικών δαπανών για την υγεία [10]. Ακόμη παρόλο που προοπτικές έρευνες απώλειας σωματικού βάρους σε παχύσαρκα άτομα δεν καταλήγουν σε μακροχρόνια διατήρηση του απολεσθέντος βάρους, έχει σημειωθεί σημαντική μείωση σε κινδύνους που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα, την κατάσταση των πνευμόνων καθώς και την πιθανότητα εμφάνισης διαφόρων ειδών καρκίνου [11-13].

Το 1997 η Διεθνής Εταιρεία Παχυσαρκίας (International Obesity Task Force) σε συνεργασία με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization) συνέστησε τη χρησιμοποίηση του ΔΜΣ για την κατηγοριοποίηση των ατόμων σε ελλιποβαρή, κανονικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα τύπου I, II και III [7]. Επιπλέον το 1998 το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιολογίας, Πνευμόνων και Αίματος (NHLBI) του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIH), υιοθέτησαν την κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, όσον αφορά στο υπερβάλλον σωματικό βάρος και την παχυσαρκία [4].

Όπως θα φανεί και σε παρακάτω πίνακα, ο Δείκτης Μάζας Σώματος όσον αφορά στα υπέρβαρα και παχύσαρκα ενήλικα άτομα είναι συνδεδεμένος με κινδύνους όσον αφορά στην υγεία των εκάστοτε ατόμων. Ωστόσο αξίζει να αναφερθεί ότι ο ΔΜΣ συνιστά ένα δείκτη αξιολόγησης του αυξημένου ή μειωμένου σωματικού βάρους προσαρμοσμένο ως προς το ύψος και όχι ένα δείκτη αξιολόγησης της λιπώδους μάζας σώματος και μάλιστα σε αυτό το γεγονός οφείλεται η ύπαρξη βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρησιμοποίηση των περιφερειών μέσης, πηλίκου περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίου ή ακόμη πηλίκου περιφέρεια μέσης/ύψος [14-17].

2.2 ΣΥΝΔΕΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΜΕ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Όσον αφορά στις επιπτώσεις υγείας λόγω υπερβάλλοντος σωματικού βάρους, αξίζει να αναφερθεί ότι η παχυσαρκία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα. Συγκεκριμένα η συνολική θνησιμότητα αυξάνεται όταν ο BMI >25 kg/m² (σχετικός κίνδυνος 1,1) και αυξάνεται δραματικά όταν BMI >30 kg/m² (σχετικός κίνδυνος 1,5) [6, 18]. Επιπλέον τιμές διαστολικής πίεσης ίσες με 100 mm Hg και 120 mm Hg αυξάνουν τη θνησιμότητα κατά 2 και 5 αντίστοιχα [19]. Όσον αφορά στα επίπεδα χοληστερόλης ορού τιμές ίσες με 236 mg/dl και 290 mg/dl αυξάνουν τη θνησιμότητα κατά 1,8 και 4 αντίστοιχα [20]. Δηλαδή υπάρχει μια πλειάδα ερευνών που υποδηλώνουν ότι η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο ΔΜΣ, η διαστολική πίεση και η ολική-χοληστερόλη, τόσο ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται.

Επιπρόσθετα η παχυσαρκία προδιαθέτει για μία πλειάδα παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας καθώς και της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη. Συγκεκριμένα όταν BMI >25 kg/m², η συχνότητα κάποιων ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία όπως η άπνοια, η οστεοαρθρίτιδα και αναπαραγωγικές δυσλειτουργίες αυξάνεται [13]. Ακόμη σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, όταν η περιφέρεια μέσης είναι μεγαλύτερη των 102 εκατοστά για τους άνδρες και 88 εκατοστά για τις γυναίκες και αντίστοιχα όταν ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου είναι μεγαλύτερος του 0,95 για τους άνδρες και 0,88 για τις γυναίκες, τότε υπάρχει αυξημένος κίνδυ-

νος εμφάνισης ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία (διαβήτης τύπου II και καρδιαγγειακά νοσήματα) [13]. Ωστόσο τα παραπάνω όρια για αυξημένο κίνδυνο είναι αμφιλεγόμενα και παρατηρείται μια τάση μείωσης των ανώτατων ορίων και μάλιστα όπως αναφέρεται τα όρια μειώνονται σε 94 εκατοστά για τους άνδρες και 80 εκατοστά για τις γυναίκες αντίστοιχα [17].

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται ένας πίνακας που υποδηλώνει την πιθανότητα νοσηρότητας (δηλαδή αυξημένου κινδύνου για διαβήτη τύπου II, υπέρταση και καρδιαγγειακά νοσήματα) με κριτήριο την τιμή του ΔΜΣ και της περιφέρειας μέσης [4]:

Κατηγορία βάρους	BMI(kg/m ²)	Περιφέρεια μέσης Άνδρες ≤ 102 cm Γυναίκες ≤ 89 cm	Περιφέρεια μέσης Άνδρες > 102 cm Γυναίκες > 89 cm
Ελλιποβαρείς	< 18,5	Χαμηλός κίνδυνος (ωστόσο αυξάνεται ο κίνδυνος άλλων κλινικών προβλημάτων)	-
Κανονικού βάρους	18,5 - 24,9	-	Αυξημένος κίνδυνος
Υπέρβαροι	24,9 - 29,9	Αυξημένος κίνδυνος	Υψηλός κίνδυνος
Παχύσαρκοι I	30 - 34,9	Υψηλός κίνδυνος	Πολύ υψηλός κίνδυνος
Παχύσαρκοι II	34,9 - 40	Πολύ υψηλός κίνδυνος	Πολύ υψηλός κίνδυνος
Παχύσαρκοι III (Νοσογόνος Παχυσαρκία)	≥ 40	Υπερβολικά υψηλός κίνδυνος	Υπερβολικά υψηλός κίνδυνος

2.3 ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ

Οι μετρήσεις των περιφερειών του σώματος όπως της μέσης, των γλουτών δύναται να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της κατανομής λίπους και του κινδύνου εμφάνισης παθήσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Σημειώνεται ότι η περιφέρεια μέσης υποδηλώνει τις αποθήκες ενδοκοιλιακού λίπους και επιδημιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η αυξημένη περιφέρεια μέσης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη II και καρδιαγγειακών νοσημάτων [4, 7, 17] και μάλιστα σύμφωνα με ποικίλες έρευνες η περιφέρεια μέσης προβλέπει καλύτερα τον κίνδυνο υγείας που διατρέχει το εκάστοτε άτομο όταν συνδυαστεί με το ΔΜΣ, συγκριτικά με την αποκλειστική χρήση του ΔΜΣ [21, 22]. Η χρησιμότητα τόσο του ΔΜΣ όσο και της

περιφέρειας μέσης για την πρόβλεψη νοσημάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία έχει αναγνωριστεί από Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Heart, Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health) [23]. Σύμφωνα με τις συστάσεις του NIH, όσο αυξάνεται η τιμή του ΔΜΣ υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης νοσημάτων σχετιζόμενων με την παχυσαρκία και μάλιστα για μια δεδομένη τιμή ΔΜΣ, όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της περιφέρειας μέσης τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος για την υγεία του ατόμου [23]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η περιφέρεια ισχίου και μηρών σχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης σχετιζόμενων με την παχυσαρκία νοσημάτων [15, 24], κάτι το οποίο δε συμβαίνει στην περίπτωση της περιφέρειας μέσης, πιθανότατα λόγω του γεγονότος ότι οι περιοχές των μηρών και ισχίου τείνουν να συγκεντρώνουν μεγαλύτερα ποσοστά μυϊκής μάζας η οποία σχετίζεται αρνητικά με ποικίλης αιτιολογίας θνησιμότητα [25].

Εκτός από τη συνολική λιπώδη μάζα σώματος που όταν είναι αυξημένη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για παθήσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία, η κατανομή του λίπους φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση των κινδύνων υγείας που διατρέχει το εκάστοτε άτομο. Οι κυριότερες κατηγορίες παχυσαρκίας που βασίζονται στην κατανομή του λίπους είναι η ανδροειδής (κεντρική) και η γυναικοειδής (σχήμα <<αχλάδι>>) παχυσαρκία. Η πρώτη χαρακτηρίζεται από εναπόθεση λίπους στην κοιλιακή χώρα, ενώ χαρακτηριστικό γνώρισμα της δεύτερης είναι η συσσώρευση λίπους στους γλουτούς και τους μηρούς. Η συχνότητα ανδροειδούς τύπου παχυσαρκία είναι μεγαλύτερη στους άνδρες και γυναικοειδούς τύπου στις γυναίκες. Η κεντρική παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένη συσσώρευση υποδόριου και σπλαχνικού λίπους στην κοιλιακή χώρα και μάλιστα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, εγκεφαλικά επεισόδια, διαβήτη τύπου II, υπέρταση, κάποιους τύπους καρκίνου, υπερλιπιδαιμία, αγγειακές δυσλειτουργίες καθώς και αυξημένη απελευθέρωση δεικτών φλεγμονής {όπως ιντερλευκίνη-6, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-a)} [26].

2.4 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Συνοπτικά παρακάτω παρουσιάζονται οι φυσιολογικές και ψυχολογικές επιπλοκές που προκαλεί η παχυσαρκία [6]:

- *Διαβήτης τύπου II (μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης-NIDDM)*
- *Υπέρταση*
- *Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια*
- *Καρδιαγγειακά νοσήματα*
- *Δυσλιπιδαιμία*

- *Καρκίνος (ενδομητρίου, μαστού, προστάτη, παχέος εντέρου)*
- *Παθήσεις χοληδόχου κύστεως*
- *Άπνοια κατά τη διάρκεια του ύπνου ή άλλα αναπνευστικά προβλήματα*
- *Μειωμένη γονιμότητα*
- *Οστεοαρθρίτιδα*
- *Αυξημένη θνησιμότητα*
- *Κατάθλιψη*
- *Στιγματισμός-κοινωνική περιθωριοποίηση*
- *Προκατάληψη*

2.5 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Ωστόσο σύμφωνα με συστάσεις του NHLBI [27] υπάρχει μια ομάδα πιθανών αποτελεσματικών μεθόδων παρέμβασης με σκοπό την απώλεια βάρους, οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω:

- ✓ **Διατροφική παρέμβαση:** Η διατροφική παρέμβαση αφορά την εφαρμογή υποθερμιδικών διαιτών (800-1500 kcal) και χαμηλού λίπους, με σκοπό την απώλεια 0,5-1 κιλό ανά εβδομάδα. Μάλιστα ενεργειακό έλλειμμα της τάξεως των 500-1000 kcal φαίνεται να είναι το πλέον αποτελεσματικό στην ακολούθηση ενός διατροφικού προγράμματος [4]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εφαρμογή διαιτών πολύ χαμηλής ενεργειακής πρόσληψης <800 kcal/ημέρα δε φαίνεται να είναι αποτελεσματικές ύστερα από ένα έτος και μάλιστα απαιτούν συστηματική παρακολούθηση και παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά υποτροπών [4].
- ✓ **Φυσική δραστηριότητα:** Συμβάλλει στη διευκόλυνση δημιουργίας αρνητικού ισοζυγίου, ωστόσο θα πρέπει να συστήνεται κατόπιν ιατρικής έγκρισης στην περίπτωση παχύσαρκων και υπέρβαρων ασθενών [6].
- ✓ **Συνδυασμό διατροφής και φυσικής δραστηριότητας:** Οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους, η οποία διατηρείται λόγω συνδυασμού με φυσική δραστηριότητα [28].
- ✓ **Αλλαγή συμπεριφοράς και αποκατάσταση υγιούς σχέσης μεταξύ ατόμου και φαγητού:** Η συμβουλευτική από ειδικούς σε θέματα υγείας (διαιτολόγοι, νοσηλεύτές) που πραγματοποιείται σε τακτά χρονικά διαστήματα (κάθε εβδομάδα αρχικά και κάθε δύο μήνες εν συνεχεία), συμβάλλει στην σταδιακή αλλαγή στάσης απέναντι στη διατροφή και τη φυσική δραστηριότητα

μέσω γνωσιακής αναδόμησης και εγκατάλειψης γνωσιακών δυσλειτουργιών [12, 29].

✓ **Φαρμακοθεραπεία:** Η σιβουτραμίνη (καταστολέας όρεξης-σύμφωνα με FDA απαγορεύεται η χρήση του φαρμάκου σε άτομα με υπέρταση, καρδιακή νόσο, αρρυθμία ή εγκεφαλικό επεισόδιο) και η ορλιστάτη (αλλαγή μεταβολισμού-αναστολή παγκρεατικής λιπάσης και παρεπόμενη παρεμπόδιση απορρόφησης περίπου 30% των προσλαμβανόμενων θερμίδων) συνιστούν τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα, σε συνδυασμό με διατροφή, άσκηση και συμβουλευτική σε άτομα παχύσαρκα ή υπέρβαρα [6].

✓ **Χειρουργικές παρεμβάσεις:** Η γαστρική παράκαμψη και η γαστροπλαστική συνιστούν τις πιο διαδεδομένες μεθόδους για σοβαρή παχυσαρκία (όταν ο ΔΜΣ υπερβαίνει την τιμή 35 kg/m² (με συνυπάρχουσες ασθένειες λόγω παχυσαρκίας) ή 40 kg/m² [18].

Όσον αφορά στους τρεις πρώτους τρόπους σύμφωνα με συστάσεις του NHLBI, η επιτυχία των προγραμμάτων εξαρτάται από την εφαρμογή διατροφικής συμβουλευτικής, με σκοπό την ανίχνευση πιθανών δυσλειτουργικών απόψεων σχετικά με τη διατροφή και σταδιακή δημιουργία μιας υγιούς σχέσης μεταξύ του ατόμου και της διατροφής. Μάλιστα μετά το πέρας του προγράμματος, η τακτική παρακολούθηση του ατόμου και επικοινωνία με το θεράποντα συμβάλλει στη μακροχρόνια διατήρηση του απολεσθέντος σωματικού βάρους [6].

Σημειώνεται ότι η απώλεια 10% του αρχικού σωματικού βάρους-δηλαδή ήπια απώλεια-, συμβάλλει στη βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ [30], στη μείωση των επιπέδων αρτηριακής πίεσης (συστολικής και διαστολικής ανεξάρτητα από τον περιορισμό του νατρίου) [31, 32] και χοληστερόλης (LDL χοληστερόλης) ορού [33]. Αξίζει να ενταχθούν στα ευεργετικά αποτελέσματα της απώλειας βάρους η βελτίωση της ποιότητας ζωής [34] και η ανακούφιση από συμπτώματα όπως η δύσπνοια και ο πόνος στο στήθος [35]. Τα διατροφικά σχήματα πρέπει να είναι κατάλληλα διαμορφωμένα έτσι ώστε να μην προκαλούν υπερβολική απώλεια μυϊκής μάζας, αφυδάτωση, ανισορροπία ηλεκτρολυτών και παθήσεις της χοληδόχου κύστεως, γι' αυτό άλλωστε συστήνεται η ήπια απώλεια βάρους και όχι η επικέντρωση στο ιδανικό σωματικό βάρος [5, 31]. Επιπλέον η συνεργιστική επίδραση δίαιτας και άσκησης συμβάλλει στη μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους, καθώς οδηγεί σε μεγαλύτερη ενεργειακή κατανάλωση και με αυτόν τον τρόπο δίδεται το περιθώριο στο θεράποντα να μην προβεί σε δραστική μείωση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης σε συνδυασμό με την αυξημένη καρδιοαναπνευστική ικανότητα (βελτίωση καρδιαγγειακής λειτουργίας) και ινσουλινοευαισθησία (στην περίπτωση των διαβητικών ιδιαίτερα επωφελές) που προκαλεί η φυσική δραστηριότητα [6].

Εκτός από τα παραπάνω ευεργετικά αποτελέσματα της απώλειας βάρους, ο σχετικός κίνδυνος χολοκυστεκτομής ή σχηματισμού χολόλιθων αυξήθηκε στην ομάδα που έχασε σωματικό βάρος στη μελέτη Nurses Health Study, 1997 [36]. Ακόμη ο κίνδυνος κατάγματος του ισχίου αυξήθηκε σε λευκές γυναίκες, όταν η απώλεια βάρους άρχισε στην ηλικία περίπου των 50 ετών, υποδηλώνοντας ότι η αυξημένη οστική πυκνότητα μειώνεται σε παχύσαρκα άτομα μετά την απώλεια βάρους [37]. Ωστόσο στην περίπτωση των γυναικών θα μπορούσε να αποδοθεί στην εμμηνόπαυση που πιθανότατα είχε επέλθει και συνοδευόταν από απώλεια οστικής μάζας. Επιπλέον η ανακύκλωση του σωματικού βάρους (weight cycling) συνδέεται με αρνητικές επιπτώσεις για την υγεία και καθιστά τη μελλοντική απώλεια βάρους πιο δύσκολη [38].

Καθοριστικός και κρίσιμος τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη κρίνεται ο ρόλος του ιατρού. Το ιατρικό προσωπικό έχει τη δυνατότητα να έρχεται σε επαφή ενδεικτικά με το 11,3% του πληθυσμού μηνιαία [39] και μάλιστα το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών είναι υπέρβαροι [40]. Εξαιτίας της ύπαρξης ποικίλων άρθρων σχετικά με τις συστάσεις για παχυσαρκία [4, 12, 41, 42], οι ιατροί θα μπορούσαν να τις ενσωματώσουν στην περίπτωση παχύσαρκων σε συνδυασμό με διαβήτη ή υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία [39]. Εξαιτίας των επιδημικών διαστάσεων της παχυσαρκίας, κρίνεται απαραίτητη η κινητοποίηση των επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως υποστηρικτές κοινωνικών πολιτικών προωθώντας τη σωστή διατροφή και την αύξηση φυσικής δραστηριότητας.

2.6 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗ II

Στο σημείο αυτό θα αναφερθούμε στη σύγκριση διαφόρων δεικτών παχυσαρκίας όσον αφορά στη εκδήλωση διαβήτη τύπου II, μέσω ποικίλων ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί. Παρόλο που η γενική παχυσαρκία (αντανακλάται από το ΔΜΣ) αποτελεί ανεξάρτητο και ισχυρό παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, διαβήτη II και εγκεφαλικών επεισοδίων, η ανεξάρτητη επίδραση της συσσώρευσης λίπους στην κοιλιακή χώρα (αντανακλάται από τις τιμές WC και WHR) σε σύγκριση με την εναπόθεση λίπους σε ολόκληρο το σώμα (αντανακλάται από την τιμή ΔΜΣ) δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και αναλυθεί και παρεπόμενα η χρήση της περιφέρειας μέσης (WC), του λόγου περιφέρειας μέσης προς ισχίο (WHR) ή του ΔΜΣ για την καλύτερη εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης διαβήτη II παραμένει αμφιλεγόμενη [43, 44].

Ωστόσο αξίζει να αναφερθεί ότι η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ενδοκοιλιακού λίπους και μεταβολικών διαταραχών οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι δείκτες αποθήκης σπλαχνικού λίπους στην κοιλιακή χώρα συνιστούν καλύτερους προβλεπτικούς παράγοντες εκδήλωσης διαβήτη II.

Παρόλο που υπάρχει μια ομοφωνία σχετικά με τη χρησιμοποίηση της WC σε σύγκριση με το WHR για την εκτίμηση της κατανομής του λίπους [43, 44], σύμφωνα με μια πρόσφατη μακροχρόνια μελέτη -12ετή προοπτική έρευνα-, ο WHR αποδείχθηκε ως καλύτερος ανθρωπομετρικός δείκτης εκτίμησης της ολικής θνησιμότητας σε σχέση με το ΔΜΣ και την WC (σημειώνεται ότι το δείγμα αποτελούσαν γυναίκες ηλικίας 55-69 ετών, οι οποίες κατά την έναρξη της μελέτης δεν εμφάνιζαν καρκίνο ή διαβήτη II ή καρδιαγγειακά νοσήματα) [45]. Σύμφωνα με άλλη έρευνα που αφορούσε Αφροαμερικάνους (λευκούς άνδρες και γυναίκες), τόσο η WC, ο WHR και ο ΔΜΣ αναδεικνύονται ισοδύναμοι για την εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης διαβήτη II [46]. Ακόμη σύμφωνα με την έρευνα San Antonio Heart Study, 1997 [47] της οποίας το δείγμα αποτελούσαν Αμερικάνοι από το Μεξικό, η WC συνιστούσε καλύτερο δείκτη πρόβλεψης για εμφάνιση διαβήτη II, ανάμεσα στο ΔΜΣ, WHR, την περιφέρεια ισχίου και το σύνολο των δερματοπτυχών και μάλιστα στην προκειμένη μελέτη φάνηκε ότι υπάρχει πιο ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου για διαβήτη II και της κατανομής του λίπους όταν $\Delta\text{Μ}\Sigma < 27 \text{ kg/m}^2$ συγκριτικά με αυτούς που είχαν τιμή $\Delta\text{Μ}\Sigma > 27 \text{ kg/m}^2$. Αντίθετα σύμφωνα με τον Ohlson, 1985 [48] το WHR συνιστά τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη για εκδήλωση διαβήτη II.

Επιπλέον σύμφωνα με αποτελέσματα άλλων προοπτικών ερευνών [49, 50], τόσο ο ΔΜΣ όσο και η κεντρική παχυσαρκία (δηλαδή οι δείκτες WHR και WC) φαίνεται να έχουν την ικανότητα να προβλέψουν εξίσου ικανοποιητικά τον κίνδυνο για διαβήτη II. Ακόμη σύμφωνα με την έρευνα του Warne, 1995 [51] σε Ινδιάνους, ο ΔΜΣ αναδεικνύεται ως καλύτερος προβλεπτικός δείκτης για διαβήτη II όσον αφορά στις γυναίκες, ενώ το πηλίκο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια μηρών (WTR) αντίστοιχα για τους άνδρες. Επιπλέον τα αποτελέσματα έρευνας σε Καναδέζους (Native Canadians) από ποικίλες φυλές έδειξαν ότι ο ΔΜΣ αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη διαβήτη II και ακόμη σύμφωνα με μελέτη στη Τζαμάικα (Jamaican cohort study) που περιελάμβανε κυρίως τη μαύρη φυλή τόσο ο ΔΜΣ, η WC, το WHR και το WTR συνιστούν άριστους δείκτες πρόβλεψης διαβήτη II [52].

Αντίθετα αποτελέσματα ερευνών που πραγματοποιήθηκαν σε Αμερικάνους νοσηλευτρίες (Nurses Health Study, 1997) έδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική επίδραση της κατανομής του λίπους όσον αφορά στον κίνδυνο για διαβήτη II, ενώ έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε άνδρες και γυναίκες από τη Σουηδία [48] συνηγορούν στο ότι οι δείκτες ενδοκοιλιακού λίπους (περιφέρεια μέσης και πηλίκο περιφέρειας μέσης προς ύψος) συνιστούν καλούς εκτιμητές του κινδύνου για διαβήτη II και συγκεκριμένα το WTR έχει τη σημαντικότερη επίδραση στην εκδήλωση διαβήτη II, σε άτομα με υψηλό ΔΜΣ.

Σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη της οποίας το δείγμα αποτελούνταν από επαγγελματίες υγείας (λευκή φυλή-άνδρες), τόσο ο ΔΜΣ όσο και οι δείκτες κεντρικής παχυσαρκίας (WHR και WC), δύναται να προβλέψουν την πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη II [16]. Ωστόσο η WC

αποδεικνύεται καλύτερος προβλεπτικός δείκτης σε σύγκριση με τους άλλους δύο, γεγονός που προωθεί τη χρησιμοποίηση της WC στην κλινική πρακτική [53] καθώς **α)** υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της WC και εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων και διαβήτη II [47] **β)** η WC συνιστά καλύτερο προβλεπτικό δείκτη σπλαχνικού λίπους σε σύγκριση με το WHR [54] **γ)** η μέτρηση περιφέρειας μέσης είναι πιο απλή σε σχέση με τη μέτρηση του λόγου WHR, γεγονός που οδηγεί σε λιγότερα σφάλματα όσον αφορά στις μετρήσεις [53].

Επιπλέον τα αποτελέσματα του Snijder, 2003 [15] συνηγορούν στο γεγονός ότι οι περιφέρειες ισχίου και μηρών και όχι ο ΔΜΣ συνιστούν ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες εκδήλωσης διαβήτη II (η διάγνωση διαβήτη II βασίστηκε στο τεστ ανοχής γλυκόζης-OGTT), ανεξάρτητα από το ΔΜΣ, την ηλικία και την WC σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50-75 ετών, υποδηλώνοντας ότι η κατανομή του λίπους διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη του διαβήτη II. Συγκεκριμένα η έκθεση του ήπατος για μεγάλα χρονικά διαστήματα σε ελεύθερα λιπαρά οξέα οδηγεί σε ινσουλινοαντίσταση και παρεπόμενη υπερινσουλιναίμια [55]. Η μεταγευματική συγκέντρωση γλυκόζης και γλυκόζης νηστείας φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με την περιφέρεια μέσης κατά την έναρξη της μελέτης και αρνητικά με τις περιφέρειες μηρών και ισχίου αντίστοιχα [15].

Ακόμη σύμφωνα με τα ευρήματα της παραπάνω μελέτης όσο μεγαλύτερη είναι η περιφέρεια ισχίου και μηρών τόσο μειώνεται η επίπτωση του διαβήτη II και η συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας, ανεξάρτητα από το ΔΜΣ και την περιφέρεια μέσης [15]. Η αυξημένη WC συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη II, ενώ το αυξημένο WHR με μειωμένο κίνδυνο (σημειώνεται ότι το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό μόνο στις γυναίκες όσον αφορά στο WHR) [15]. Η αρνητική συσχέτιση μεταξύ περιφέρειας ισχίου και μεταβολισμού γλυκόζης οφείλεται πιθανότατα στη μεγαλύτερη ποσότητα μυϊκής μάζας στην περιοχή των γλουτών, η οποία συνιστά τοποθεσία ινσουλινοαντίστασης και αποτελεί στόχο δράσης της ινσουλίνης [56].

Στην περίπτωση των ανδρών το WHR σχετίζεται με αυξημένη ποσότητα σπλαχνικού λίπους και μικρότερη ποσότητα μυϊκής μάζας στην περιοχή των γλουτών [57]. Ωστόσο η περιφέρεια μηρών πιθανά αντανακλά τη μυϊκή μάζα καλύτερα συγκριτικά με την περιφέρεια ισχίου, καθώς δεν επηρεάζεται από το εύρος της λεκάνης. Παρόλα αυτά η περιφέρεια ισχίου παρουσιάζει μεγαλύτερη αρνητική συσχέτιση με τη συγκέντρωση γλυκόζης, ιδιαίτερα στην περίπτωση των ανδρών [15]. Ακόμη η αυξημένες τιμές περιφέρειας ισχίου και μηρών αντανακλούν αυξημένη ποσότητα μηριαίου και υποδόριο λίπους στους γλουτούς. Μάλιστα στην περίπτωση των γυναικών το παραπάνω συνδέεται με αυξημένη δραστηριότητα λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και μειωμένα ποσοστά λιπόλυσης, δρώντας προστατευτικά για το ήπαρ και τους μύες όσον αφορά στην έκθεση σε ελεύθερα λιπαρά οξέα [58]. Δηλαδή παρατηρείται διαφοροποίηση σημαντική στις γυναίκες όσον αφορά στη λιποπρωτεϊνική λιπάση και στη λιπόλυση στην περιοχή των μη-

ρών, γεγονός στο οποίο αποδίδεται η προστατευτική δράση της αυξημένης περιφέρειας μηρών σε αυτές [58].

Σύμφωνα με ευρήματα ερευνών οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου, του stress καθώς και οι ορμόνες ανάπτυξης επηρεάζουν τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους και την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης [56, 59]. Για παράδειγμα η αύξηση των ανδρογόνων στις γυναίκες και η μείωση στους άνδρες σχετίζεται με ινσουλινοευαισθησία, ανάπτυξη διαβήτη II [60] και την κατανομή του λίπους [61, 62], μέσω μεταβολής της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης [59, 63].

Παρόμοια αποτελέσματα είχε η έρευνα του Lissner, 2001 [64] σύμφωνα με τα οποία η επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και διαβήτη II μειώνονται σε μεγάλες τιμές περιφέρειας ισχίου, ανεξάρτητα από την περιφέρεια μέσης. Αντίθετα σύμφωνα με τα αποτελέσματα προοπτικής μακροχρόνιας μελέτης που διεξήχθη στην Κίνα (άνδρες και γυναίκες) [65], βρέθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της περιφέρειας μέσης και του κινδύνου για διαβήτη II (ωστόσο ο ΔΜΣ και η περιφέρεια μέσης δε λήφθηκαν υπόψη).

Αξίζει να αναφερθεί ότι τα όρια όσον αφορά τη WC και το WHR για την αύξηση κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών και διαβήτη II πρέπει να επαναξιολογηθούν [46] και μάλιστα η έρευνα Wang, 2005 [16] συστήνει μείωση σε 95 εκατοστά για άνδρες, ενώ σύμφωνα με το National Health and Nutrition Examination Survey, Zhu, 2002 [17] τα όρια αναφορικά με την περιφέρεια μέσης μειώνονται σε 94 εκατοστά για τους άνδρες και 80 εκατοστά για τις γυναίκες αντίστοιχα. Έτσι ο Lean, 1995 [66] πρότειναν όσον αφορά στους άνδρες την παρακάτω κατάταξη: α) < 94 εκατοστά → χαμηλός κίνδυνος β) 94-101 εκατοστά → αυξημένος κίνδυνος γ) ≥102 εκατοστά → σημαντικά υψηλότερος κίνδυνος και όσον αφορά στις γυναίκες τα παρακάτω: α) < 80 εκατοστά → χαμηλός κίνδυνος β) 80-87 εκατοστά → αυξημένος κίνδυνος γ) ≥88 εκατοστά → σημαντικά υψηλότερος κίνδυνος.

Ακόμη αξίζει να σημειωθεί ότι η WC δύναται να προβλέπει καλύτερα την πιθανότητα διαβήτη II σε σχέση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, λόγω του γεγονότος ότι το σπλαχνικό λίπος αποτελεί ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για το διαβήτη II [49]. Επιπλέον η γενική παχυσαρκία δύναται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου μεταξύ ανδρών άνω των 65 ετών, παρόλο που η κεντρική παχυσαρκία φαίνεται να συνιστά πιο ισχυρό προβλεπτικό δείκτη συγκριτικά με το ΔΜΣ [67]. Ωστόσο περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την επίδραση φυλετικών διαφορών και διαφορών φύλου στην WC και την πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη II [8, 68], καθώς στην προκειμένη περίπτωση [16] επρόκειτο για άνδρες-λευκούς που προέρχονταν από το χώρο υγείας και ήταν πιθανά πιο κινητοποιημένοι όσον αφορά την υγιεινή διατροφή, γεγονός που συνέβαλλε στην εμφάνιση χαμηλότερων τιμών όσον αφορά παχυσαρκία (συνολική και κεντρική) κατά την έναρξη της μελέτης.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω δεδομένα για τη συσχέτιση παχυσαρκίας και δια-

βήτη II, οι διαιτητικές παρεμβάσεις πρέπει να εστιάζουν όχι μόνο στην απώλεια βάρους αλλά ταυτόχρονα στη μείωση της περιφέρειας μέσης και αύξηση περιφέρειας μηρών και ισχίου. Σύμφωνα με αποτελέσματα ερευνών η αυξημένη φυσική δραστηριότητα, η μείωση του καπνίσματος και η κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων αλκοόλ συμβάλλει στα παραπάνω. Συγκεκριμένα η μείωση ενεργειακής πρόσληψης οδηγεί σε μείωση της περιφέρειας μέσης, της περιφέρειας μηρών και του ισχίου, ενώ η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας συμβάλλει στην αλλαγή της σύνθεσης του σώματος, αυξάνοντας τη μυϊκή μάζα στην περιοχή των ποδιών και μειώνοντας τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους. Σημειώνεται ότι η αλλαγή στη σύνθεση του σώματος επιτυγχάνεται τόσο με τη διακοπή του καπνίσματος, όσο και την κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων αλκοόλ, μέσω του μηχανισμού των ορμονών [69].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αντιπροσωπεύει ένα σύνολο ασθενειών ποικίλης αιτιολογίας, το οποίο χαρακτηρίζεται από μακροχρόνια υπεργλυκαιμία εξαιτίας της ανεπαρκούς ποσότητας ινσουλίνης, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει σε χαρακτηριστικές δυσλειτουργίες στο μεταβολισμό των υδ/κών, των λιποειδών και των πρωτεϊνών. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση του διαβήτη είναι περιβαλλοντικοί και γενετικοί ταυτόχρονα. Η μείωση της ποσότητας της παραγόμενης ινσουλίνης παρουσιάζει μείωση στην περίπτωση σακχαρώδους διαβήτη που οφείλεται είτε στη μείωση της μάζας των παγκρεατικών β-κυττάρων ή σε δυσλειτουργίες αυτών. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ασθένεια αποδίδεται αποκλειστικά στην ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης, ή στο συνδυασμό σχετικής έλλειψης ινσουλίνης και ινσουλινοαντίστασης. Οι μακροχρόνιες μεταβολικές δυσλειτουργίες οδηγούν σε συγκεκριμένες επιπλοκές που χαρακτηρίζουν το διαβήτη και διαχωρίζονται σε μακροαγγειοπαθητικές και μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές. Στην πρώτη κατηγορία εντάσσονται η στεφανιαία νόσος, η περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια και η εγκεφαλοαγγειακή νόσος και μάλιστα η αρτηριοσκλήρυνση η οποία επιταχύνεται από το διαβήτη, αυξάνει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και αρτηριοπαθειών. Σημειώνεται ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου και οι αρτηριοπάθειες συνιστούν τις κύριες αιτίες θνησιμότητας και θνητότητας σε διαβητικούς ασθενείς. Στην κατηγορία των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών εντάσσεται η ρετινοπάθεια, η νευροπάθεια και η νεφροπάθεια, οι οποίες δύναται να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία της όρασεως, σε έκπτωση της λειτουργίας των νεφρών καθώς και σε γάγγραινα [70].

Επιπλέον ανάλογα με τη σοβαρότητα της μεταβολικής δυσλειτουργίας, ο σακχαρώδης δια-

βήτης δύναται να είναι είτε ασυμπτωματικός ή να εκδηλώνεται με πολουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους ή ακόμη κετοξέωση και κώμα, τα οποία συνιστούν τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της παραπάνω ασθένειας. Δηλαδή εάν η μεταβολική δυσλειτουργία είναι ήπια οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, ενώ όταν είναι παρούσα η υπεργλυκαιμία εκδηλώνονται τα τρία χαρακτηριστικά γνωρίσματα της παραπάνω ασθένειας που είναι η πολουρία, η πολυδιψία και η απώλεια βάρους. Όταν η μεταβολική δυσλειτουργία είναι σοβαρή, δύναται να εμφανιστεί κετοξέωση ή υπεργλυκαιμία (υπεροσμωτική κατάσταση) και παρεπόμενα να παρουσιαστεί απώλεια συνείδησης, κώμα και θάνατος, εάν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα και κατάλληλα ο ασθενής [70].

3.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ), 1980 [71] στην ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη διακρίνονται οι ακόλουθες κλινικές κατηγορίες: α) σακχαρώδης διαβήτης β) διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) γ) διαβήτης κύησης. Επιπλέον ο διαβήτης δύναται να ταξινομηθεί περαιτέρω σε ινσουλινοεξαρτώμενο-τύπο II (IDDM) και μη ινσουλινοεξαρτώμενο-τύπο II (NIDDM) καθώς και σε άλλες κατηγορίες που σχετίζονται με συγκεκριμένες ασθένειες και σύνδρομα. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σύμφωνα με το άρθρο του Π.Ο.Υ, 1985 [72] ο διαβήτης τύπου I και II αποκλείστηκαν από την ταξινόμηση και αντικαταστάθηκαν από τον όρο σακχαρώδης διαβήτης σχετιζόμενος με διαταραχή των συνηθειών διατροφής (MRDM).

Ωστόσο το άρθρο του Αμερικάνικου Συλλόγου Διαβητολόγων (ADA), 1997 [73] και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, 1999 [74] υιοθέτησε μια νέα ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη που στηρίζεται πρωταρχικά στην αιτιολογία της υποκείμενης νόσου. Μάλιστα σημειώνεται ότι παρόλο που η παραπάνω κατηγοριοποίηση είναι ιδανική, οι μέθοδοι που υπάρχουν για την ταυτοποίηση της παθογένειας του διαβήτη δεν είναι πλήρως ικανοποιητικοί, με αποτέλεσμα να μην είναι πάντοτε εφικτό αυτή να ταυτοποιηθεί σε κάθε ασθενή. Η ταξινόμηση συμφώνα με τον Αμερικάνικο Διαβητολογικό Σύλλογο περιλαμβάνει τις παρακάτω κατηγορίες, λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose-IFG): α) διαβήτης τύπου I ή νεανικός διαβήτης β) διαβήτης τύπου II γ) διαβήτης σχετιζόμενος με άλλες αιτίες και δ) διαβήτης κύησης.

Όσον αφορά στο *διαβήτη τύπου I* συνιστά αποτέλεσμα αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων των νησιδίων Langerhans του παγκρέατος, γεγονός το οποίο οδηγεί σταδιακά σε πλήρη ένδεια ή ελάχιστη έκκριση της ινσουλίνης. Σημειώνεται ότι στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (70-90%) πραγματοποιείται ανίχνευση αυτοαντισωμάτων εναντίον των αντιγόνων των νησιδίων του παγκρέατος σε σύντομο χρονικό διάστημα από την έναρξη της νόσου. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ο διαβήτης τύπου I εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία όπου και εμφανίζεται

αιφνίδια με κετοξέωση, ενώ δύναται να εμφανιστεί και σε οποιαδήποτε άλλη ηλικία με αργή εξέλιξη. Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει και η κατηγορία του ιδιοπαθούς διαβήτη τύπου I όπου οι ασθενείς εμφανίζουν κατάσταση πλήρους εξάρτησης από την ινσουλίνη και τα παραπάνω αυτοαντισώματα δεν ανιχνεύονται ποτέ [3].

Αξίζει να σημειωθεί ότι η αιτία της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων θεωρείται ότι είναι η αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων [75]. Στην κατηγορία των γενετικών παραγόντων εντάσσονται τα γονίδια εκείνα που βρίσκονται στο HLA σύστημα ιστοσυμβατότητας, ενώ στους περιβαλλοντικούς παράγοντες περιλαμβάνονται λοιμώξεις, χημικές τοξίνες των τροφών καθώς και η έκθεση στη βρεφική ηλικία στο γάλα της αγελάδας [75, 76]. Επιπλέον σημειώνεται ότι στην περίπτωση του ιδιοπαθούς διαβήτη τύπου I δεν υπάρχουν ενδείξεις αυτοανοσίας καθώς και σαφή αιτιολογία και συγκεκριμένα εμφανίζεται σε άτομα Ασιατικής ή Αφρικάνικης καταγωγής με σαφή κληρονομικότητα, η οποία σε σχετίζεται με το σύστημα ιστοσυμβατότητας [76].

Όσον αφορά στο *διαβήτη τύπου II*, η μάζα των παγκρεατικών β-κυττάρων καθώς και η λειτουργία τους διατηρείται σε κάποιο βαθμό, με αποτέλεσμα να μην είναι απαραίτητη η ινσουλινοθεραπεία. Παρόλο που η κετοξέωση είναι χαρακτηριστικό του διαβήτη τύπου I, δύναται να εμφανισθεί και σε αυτήν την περίπτωση, παρουσία σοβαρής λοίμωξης ή άλλου μεταβολικού στρες. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της παθογένειας του μη ινσουλινεξαρτώμενου διαβήτη είναι η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης σε συνδυασμό με τη μειωμένη ευαισθησία των διαφόρων ιστών στην ινσουλίνη-ινσουλινοαντίσταση [77]. Σημειώνεται ότι η τελευταία δύναται να μην είναι παρούσα καθώς και ο σχετικός ρόλος μεταξύ των παραπάνω παραγόντων ποικίλλει μεταξύ των ασθενών. Η πλειονότητα των ασθενών (80%) είναι παχύσαρκοι ή ακόμη παρουσιάζουν κεντρική κατανομή του λίπους κατά τη διάγνωση της νόσου. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο διαβήτης τύπου II εμφανίζεται στη μέση ηλικία, αλλά δύναται να συμβεί και σε νεότερες ηλικίες. Σημειώνεται ότι υπάρχει και ο διαβήτης τύπου MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), ο οποίος παλαιότερα θεωρούνταν ότι εντάσσονταν στο διαβήτη τύπου II, ωστόσο σήμερα ταξινομείται στους ειδικούς τύπους διαβήτη και μάλιστα στην υποκατηγορία των γενετικών διαταραχών της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων. Ακόμη αναφέρεται ότι ο διαβήτης τύπου II συνιστά αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και μάλιστα εμφανίζει ισχυρή κληρονομική διάθεση [77], ωστόσο τα υπεύθυνα γονίδια για την πρόκληση της νόσου δεν είναι γνωστά. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες εντάσσονται η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η παχυσαρκία [78], οι οποίοι δύναται να τροποποιηθούν και παρέχόμενα να οδηγήσουν σε βελτίωση της λειτουργίας του παγκρέατος. Ακόμη αξίζει να αναφερθεί ότι η πλειοψηφία των διαβητικών τύπου II παραμένουν ασυμπτωματικοί ή σχεδόν ασυμπτωματικοί για αρκετά έτη και μάλιστα η νόσος διαγιγνώσκεται τυχαία στα πλαίσια προσυμπτωματι-

κού ελέγχου.

Όσον αφορά στην κατηγορία των *ειδικών τύπου διαβήτη*, αναφέρεται ότι μεγαλύτερη συχνότητα παρουσιάζει ο διαβήτης που οφείλεται στη χορήγηση ορισμένων φαρμάκων (γλυκοκορτικοειδή, θειαζιδικά διουρητικά, β-αδρενεργικοί αποκλειστές) καθώς και αυτός που συνοδεύει διάφορες ενδοκρινοπάθειες (υπερέκκριση ορμονών που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης) [79].

Όσον αφορά στο *διαβήτη κύησης* αναφέρεται ότι πρόκειται για μια κατάσταση δυσανοχής στη γλυκόζη που συμβαίνει ή ανιχνεύεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [79], καθώς η εγκυμοσύνη συνιστά έναν διαβητογόνο παράγοντα [70]. Όσον αφορά στην παθοφυσιολογία του διαβήτη κύησης χαρακτηρίζεται κυρίως από αντίσταση στην ινσουλίνη και σε μικρότερο βαθμό από διαταραχή της ινσουλινοέκκρισης [80]. Η συχνότητα του διαβήτη κύησης είναι της τάξεως του 1-3% του συνόλου των κύησεων και εμφανίζεται συνήθως το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κυοφορίας, όταν οι συγκεντρώσεις των ορμονών που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης είναι υψηλές. Γι' αυτό άλλωστε συνίσταται η διεξαγωγή δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης (OGTT) μεταξύ 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας της κύησης [81]. Η παχυσαρκία σε εγκυμονούσες άνω των 30 ετών και η ύπαρξη συγγενούς 1^{ου} βαθμού με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II συνιστούν ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση διαβήτη κύησης, ο οποίος εξαφανίζεται μετά τον τοκετό. Ωστόσο οι γυναίκες που έχουν εκδηλώσει διαβήτη κύησης έχουν πιθανότητα 30% να εμφανίσουν διαβήτη τύπου II στα επόμενα 5-10 έτη [81]. Για τη διάγνωση του διαβήτη κύησης χρησιμοποιούνται τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας [79] και μάλιστα εάν κάποια τιμή υπερβαίνει τις τιμές που φαίνονται παρακάτω, τότε πρόκειται για διαγνωστικό κριτήριο για διαβήτη κύησης

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας $\geq 99 \text{ mg/dl}$
- Γλυκόζη 2 ώρες μετά τη διεξαγωγή της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης $\geq 140 \text{ mg/dl}$

Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός των παραπάνω κατηγοριών σακχαρώδους διαβήτη, την τελευταία δεκαετία γίνεται λόγος για το *διαβήτη τύπου 1,5* ή αλλιώς την κατάσταση της κέτωσης που έχει την τάση να εξελιχθεί σε διαβήτη τύπου II ή άτυπο διαβήτη, λόγω του γεγονότος ότι παρουσιάζει χαρακτηριστικά τόσο του ινσουλινοεξαρτώμενου και μη-διαβήτη [3]. Τα άτομα που παρουσίαζαν την παραπάνω μορφή διαβήτη εμφάνισαν σοβαρή υπεργλυκαιμία ή διαβητική κετοξέωση, ενώ μεταγενέστερα εμφάνισαν τα κλινικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά του διαβήτη τύπου II [82]. Επιπλέον αναφέρεται ότι το 46% των ατόμων ήταν παχύσαρκα και η απόκριση της ινσουλίνης στην πρόσληψη τροφής βρίσκονταν ενδιάμεσα αυτής των φυσιολογικών ατόμων και αυτών που έπασχαν από διαβήτη τύπου I [82]. Επιπλέον τα άτο-

μα ήταν μέσης ηλικίας (περίπου 40 ετών), κυρίως άρρενα άτομα, με ιστορικό πολυδιψίας, πολυουρίας και ανεξήγητης απώλειας σωματικού βάρους για χρονικό διάστημα 4-6 εβδομάδων. Μάλιστα σε αντίθεση με την απόλυτη εξάρτηση των ασθενών με διαβήτη I από την ινσουλίνη, οι ασθενείς με άτυπο διαβήτη διέκοπταν την αγωγή με ινσουλίνη μετά από κάποια χρονική στιγμή και διατηρούσαν ικανοποιητικά επίπεδα γλυκαιμικού προφίλ μέσω ισορροπημένων διατροφικών συνηθειών σε συνδυασμό με αυξημένη φυσική δραστηριότητα και λήψη αντιδιαβητικών δισκίων [82].

Η αιτιολογία και η παθοφυσιολογική κατάσταση, στην περίπτωση του διαβήτη, θα πρέπει να εκτιμηθούν στην περίπτωση κάθε ασθενούς ξεχωριστά. Προτού εκδηλωθεί ο όψιμος διαβήτης, οι ασθενείς διέρχονται από ποικίλα στάδια βαθμού έλλειψης ινσουλίνης και μάλιστα ο μεταβολισμός των υδ/κων δύναται να επηρεαστεί από την εκάστοτε θεραπεία που θα εφαρμοστεί στην περίπτωση του διαβήτη [3].

Τα στάδια διαχωρισμού της διαβητικής περιοχής είναι τα παρακάτω: α) το στάδιο κατά το οποίο δεν απαιτείται η θεραπεία με ινσουλίνη β) το στάδιο κατά το οποίο οι ενέσεις ινσουλίνης απαιτούνται για τον έλεγχο του γλυκαιμικού προφίλ γ) το στάδιο κατά το οποίο η ινσουλινοθεραπεία καθίσταται απαραίτητη για την παρεμπόδιση της εμφάνισης της κέτωσης καθώς και για τη διατήρηση στη ζωή [3].

3.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Το 1997 η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) [73] υιοθέτησε την αναθεώρηση των διαγνωστικών κριτηρίων για το σακχαρώδη διαβήτη καθώς και εισήγαγε την κατάσταση του προδιαβήτη, με σκοπό την πιο έγκαιρη πρόληψη και αποτελεσματική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του διαβήτη. Σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις η μέτρηση της τυχαίας γλυκόζης νηστείας είναι η πιο οικονομική, εύκολη και γρήγορη μέθοδος διάγνωσης του διαβήτη σε μη εγκύους, σε ενήλικες καθώς και στα παιδιά, ενώ η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C) δε συνιστάται για τη διάγνωση του διαβήτη. Επιπλέον παρόλο που η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης αποτελεί μία ευαίσθητη και πιο ακριβής μέθοδο συγκριτικά με τη γλυκόζη νηστείας, η τελευταία υπερτερεί λόγω του μικρότερου κόστους και της ευκολίας όσον αφορά στη διεξαγωγή της. Ωστόσο το τεστ ανοχής γλυκόζης αποτελεί χρήσιμο και αποτελεσματικό εργαλείο στην περίπτωση ατόμων που βρίσκονται στο στάδιο του προδιαβήτη, ατόμων που οι πιθανότητα να έχουν διαβήτη είναι ισχυρή παρά τη φυσιολογική τιμή της γλυκόζης νηστείας καθώς και γυναικών που κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσίασαν διαβήτη κύησης [3].

Παρακάτω γίνεται αναφορά στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται από τον Αμερικάνικο Σύλλογο Διαιτολόγων για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη [3]:

▪ Υπαρξη συμπτωμάτων διαβήτη (πολυουρία, πολυδιψία και αδικαιολόγητη απώλεια σωματικού βάρους) και τυχαία γλυκόζη πλάσματος (GP) ≥ 200 mg/dl. Σημειώνεται ότι η τυχαία γλυκόζη πλάσματος ορίζεται η τιμή εκείνη γλυκόζης οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη το χρονικό διάστημα μεταξύ τελευταίου γεύματος και μέτρησης αυτής.

▪ Γλυκόζη νηστείας (fasting plasma glucose-FPG) ≥ 126 mg/dl, η οποία μετράται αφού έχουν παρέλθει 8 ώρες από την κατανάλωση γεύματος.

▪ Γλυκόζη ≥ 200 mg/dl, μετά την παρέλευση 2 ωρών από την πόση ενός διαλύματος 75 γραμμαρίων υδ/κων, δηλαδή μετά τη διεξαγωγή της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης (OGTT). Σημειώνεται ότι το παραπάνω τεστ θα πρέπει να διεξαχθεί σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, δηλαδή να χρησιμοποιηθεί ένα γλυκαιμικό φορτίο της τάξεως των 75 γραμμαρίων υδ/κων διαλυμένων σε κατάλληλη ποσότητα νερού.

Η υπεργλυκαιμία η οποία δεν είναι επαρκής για να κατατάξει ένα άτομο είτε στην κατηγορία του διαβήτη είτε στη φυσιολογική κατάσταση χαρακτηρίζεται ως διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG), ανάλογα μέσω ποιας διαδικασίας πραγματοποιήθηκε η διάγνωση του προδιαβήτη. Με τον όρο διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη εννοούμε γλυκόζη 2 ώρες μετά τη διεξαγωγή τεστ ανοχής γλυκόζης μεταξύ 140 mg/dl και 199 mg/dl, ενώ η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας συνεπάγεται γλυκόζη νηστείας μεταξύ 100 mg/dl και 125 mg/dl [3].

Σημειώνεται ότι όταν η γλυκόζη νηστείας είναι < 110 mg/dl και όταν η γλυκόζη 2 ώρες μετά τη διεξαγωγή της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης είναι < 140 mg/dl, πρόκειται για φυσιολογικό άτομο καθώς αυτές συνιστούν τις φυσιολογικές τιμές των παραπάνω παραμέτρων. Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι εάν δεν υπάρχει σαφής υπεργλυκαιμία συνοδευόμενη από οξεία μεταβολική απορρύθμιση, τότε η διάγνωση του διαβήτη πρέπει να επιβεβαιώνεται με επανάληψη της ίδιας δοκιμασίας σε άλλη ημέρα ή με έλεγχο οποιουδήποτε από τα κριτήρια διαβήτη που αναφέρονται παραπάνω σε δεύτερο χρόνο [3].

Παρακάτω παρατίθεται ένας συγκεντρωτικός πίνακας των κριτηρίων που χρησιμοποιούνται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (1999) [74] και τον Αμερικάνικο Διαβητολογικό Σύλλογο (1997 και 2003) [73, 83] σχετικά με τη ταξινόμηση των ασθενών ανάλογα με τη γλυκομεταβολική τους κατάσταση [84]:

<u>ΓΛΥΚΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ</u>	<u>ΠΗΓΗ</u>	<u>ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ</u>
<u>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ</u>		<u>{mmol/L(mg/dl)}</u>
Φυσιολογική ρύθμιση γλυκόζης (Normal glucose Regulation-NGR)	WHO (1999) ADA (1997)	<u>FPG < 110 + 2h PG < 140</u> <u>FPG < 110</u>

	ADA (2003)	<u>FPG < 100</u>
Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (Impaired fasting Glucose-IFG)	WHO (1999)	<u>110 ≤ FPG < 126 + 2h PG < 140</u>
	ADA (1997)	<u>110 ≤ FPG < 126</u>
	ADA (2003)	<u>100 ≤ FPG < 126</u>
Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Impaired glucose Tolerance-IGT)	WHO (1999)	<u>FPG < 126 + 140 ≤ 2h PG < 200</u>
Διαταραγμένη ομοιόσταση γλυκόζης (Impaired glucose Homeostasis-IGH)	WHO (1999)	<u>IFG ή IGT</u>
Σακχαρώδης Διαβήτης (Diabetes Mellitus-DM)	WHO (1999)	<u>FPG ≥ 126 ή 2h PG ≥ 200</u>
	ADA (1997)	<u>FPG ≥ 126</u>
	ADA (2003)	<u>FPG ≥ 126</u>

FPG=fasting plasma glucose, 2h PG=two-hour post-load plasma glucose (1 mmol/L=18mg/dl)

Η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη μπορεί να διαγνωσθεί μόνο με τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT), η οποία διεξάγεται το πρωί μετά από νηστεία 8-14 ωρών-πραγματοποιείται λήψη αίματος πριν και 120 λεπτά μετά την πόση διαλύματος 75 γραμμαρίων υδατανθράκων σε 250-300 ml νερού για 5 λεπτά. Σημειώνεται ότι η φυσιολογική γλυκόζη νηστείας απαιτεί την ικανότητα διατήρησης επαρκούς έκκρισης βασικής ινσουλίνης καθώς και την κατάλληλη ηπατική ευαισθησία της ινσουλίνης να ελέγχει την ηπατική εξαγωγή της γλυκόζης. Κατά τη δοκιμασία OGTT, η φυσιολογική απόκριση στην απορρόφηση του γλυκαιμικού φορτίου είναι η καταστολή της ηπατικής εξαγωγής γλυκόζης και η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από το ήπαρ και τους σκελετικούς μύες. Μάλιστα για να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης φυσιολογικά μετά από τη γλυκαιμική φόρτιση απαιτείται δυναμική εκκριτική απάντηση των β-κυττάρων του παγκρέατος σε συνδυασμό με επαρκή ηπατική και μυϊκή ινσουλινοευαισθησία [85-87].

Όπως φαίνεται παραπάνω, η γλυκομεταβολική ταξινόμηση του Π.Ο.Υ στηρίζεται τόσο στη μέτρηση της γλυκόζης νηστείας όσο και της γλυκόζης πλάσματος μετά το πέρας 2 ωρών από την πόση ενός διαλύματος υδατανθράκων και μάλιστα συστήνεται η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης απουσία όψιμης υπεργλυκαιμίας [74]. Το κατώφλι όσον αφορά στη γλυκόζη νηστείας και στη

γλυκόζη πλάσματος μετά τη δοκιμασία OGTT καθορίστηκε σε εκείνες τις τιμές στις οποίες παρατηρούνταν ότι η επίπτωση της διαβητικής ρετινοπάθειας αυξάνονταν. Επιπλέον παρόλο που οι μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές αποτελούν σημαντικές αιτίες θνησιμότητας σε διαβητικούς ΙΙ και σε άτομα IGT, δε λήφθηκαν υπόψη στον παραπάνω πίνακα. Η Διεθνής Ένωση Διαβήτη [88] και ο Π.Ο.Υ [71] εισήγαγαν τον όρο IGT, που συνιστά μια ενδιάμεση κατηγορία μεταξύ φυσιολογικής ανοχής στη γλυκόζη και σακχαρώδους διαβήτη. Ο Αμερικάνικος Σύλλογος Διαβητολόγων [73] και το συμβούλιο του Π.Ο.Υ [74] πρότεινε κάποιες μεταβολές στα διαγνωστικά κριτήρια και μάλιστα εισήγαγε την κατηγορία IFG. Επιπλέον ο Αμερικάνικος Σύλλογος Διαβητολόγων πρόσφατα αποφάσισε τη μείωση του ανώτερου ορίου της FPG σε 100 mg/dl από 110 mg/dl, κάτι το οποίο δεν έγινε αποδεκτό από τον Π.Ο.Υ που διατήρησε τις ίδιες τιμές.

3.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

3.4.1 ΣΧΕΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΝΗΣΤΕΙΑΣ ΜΕ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΦΥΛΟ

Ο μέσος όρος της γλυκόζης νηστείας 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό ειδικότερα μετά τη ηλικία των 50 ετών. Μάλιστα ο γυναικείος πληθυσμός φαίνεται να παρουσιάζει υψηλότερες τιμές 2h PG συγκριτικά με τον ανδρικό πληθυσμό, ιδιαίτερα μετά τα 70 έτη, πιθανότατα λόγω του μειονεκτήματος της επιβίωσης των γυναικών. Όσον αφορά στη γλυκόζη νηστείας παρατηρείται ήπια αύξηση με την ηλικία, ενώ είναι υψηλότερη στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες στην ηλικία 30-69 ετών και αυξάνεται στις γυναίκες μετά την ηλικία των 70 ετών [84].

3.4.2 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΥ ΚΑΙ ΜΗ- ΔΙΑΒΗΤΗ, ΔΙΑΤΑΡΑΓΜΕΝΗΣ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ, ΔΙΑΤΑΡΑΓΜΕΝΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΑΤΥΠΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου ΙΙ παρουσιάζει αυξητική τάση όσον αφορά στα παιδιά και τους ενήλικες στην Αμερική, όπως φαίνεται από ποικίλα άρθρα [70] και μάλιστα η συχνότητα της παραπάνω νόσου αυξάνεται μέχρι την 7^η και 8^η δεκαετία της ζωής [84]. Ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης εμφανίζεται σε ένα ποσοστό 6-7% του πληθυσμού, στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες καθώς και στην Ελλάδα [89, 90]. Μάλιστα η συχνότητα της παραπάνω νόσου αυξάνεται με την ηλικία και ενδεικτικά αναφέρεται ότι προσεγγίζει το 1% σε άτομα ηλικίας κάτω των 45 ετών, ενώ αυξάνεται και αγγίζει το 20% σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών

[89, 91]. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Π.Ο.Υ το έτος 1994 έπασχαν 120.000.000 άτομα από την παραπάνω νόσο και υπολογίζεται ότι μέχρι το 2025 ο αριθμός θα διπλασιαστεί [92]. Όσον αφορά στα αίτια της επιδημίας που δύναται να λάβει ο διαβήτης τύπου ΙΙ, περιλαμβάνονται η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η παχυσαρκία, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε ινσουλινοαντοχή [93].

Όσον αφορά στον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, η επίπτωση αυτού στις Ευρωπαϊκές χώρες φθάνει το 0,3% [94]. Μάλιστα στην Ελλάδα η επίπτωση είναι 4,6 νέες περιπτώσεις στη βόρεια και 9,3 περιπτώσεις στη νότια Ελλάδα ανά πληθυσμό 100.000 κατοίκων, ενώ οι Σκανδιναβικές χώρες και η Σαρδηνία παρουσιάζουν την υψηλότερη επίπτωση [94]. Όσον αφορά στην Ελλάδα και γενικότερα στις Ευρωπαϊκές χώρες τα άρρενα άτομα προσβάλλονται λιγότερο συχνά συγκριτικά με τα θήλεα [95, 96].

Ο διαβήτης τύπου Ι ή ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ονομάζεται και νεανικός διαβήτης καθώς εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία, κυρίως πριν την ηλικία των 30 ετών. Παρόλα αυτά δύναται να εμφανισθεί και σε ενήλικα άτομα ή ακόμη και άτομα προχωρημένης ηλικίας [94].

Όσον αφορά στον άτυπο διαβήτη η επίπτωση αυτού υπολογίζεται ότι φθάνει ποσοστό της τάξεως του 20-50% στους Αφροαμερικάνους και στους Ισπανούς με πρόσφατη διάγνωση διαβητικής κετοξέωσης, ενώ τα ποσοστά στην περίπτωση της λευκής και ασιατικής φυλής φθάνουν το 10% των περιπτώσεων με προϋπάρχουσα διαβητική κετοξέωση. Επιπλέον η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη ΙΙ καθώς και η εθνικότητα συνιστούν ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την εκδήλωση της παραπάνω νόσου [82].

Ακόμη η συχνότητα της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη αυξάνεται με την ηλικία, κάτι το οποίο δεν παρατηρείται στην περίπτωση της διαταραγμένης γλυκαιμίας νηστείας. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η συχνότητα IGH (Impaired glucose Homeostasis) αγγίζει ποσοστό 15% στους μεσήλικες, ενώ σε ηλικιωμένα άτομα το αντίστοιχο ποσοστό φθάνει το 35-40%. Επιπλέον η συχνότητα του διαβήτη και IGT όπως ορίζεται αποκλειστικά από την υπεργλυκαιμία μετά από γλυκαιμική φόρτιση είναι υψηλότερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες, αλλά η συχνότητα διαβήτη και IFG όπως ορίζεται αποκλειστικά από την υπεργλυκαιμία νηστείας είναι υψηλότερη στους άνδρες συγκριτικά με το γυναικείο πληθυσμό [97].

3.5 ΟΞΕΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

3.5.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗ

Η διαβητική κετοξέωση συνιστά μία από τις συχνότερες και δυνητικά εξαιρετικά επικίνδυνες επιπλοκές κυρίως του σακχαρώδους διαβήτη τύπου Ι και πιο σπάνια των ασθενών με δια-

βήτη II. Ωστόσο η διαβητική κέτωση αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των ατόμων με άτυπο διαβήτη, που συνιστά όπως προαναφέρθηκε παραπάνω μια νεοεμφανιζόμενη κατηγορία της παραπάνω νόσου [82]. Από βιολογική άποψη, η παραπάνω κατάσταση χαρακτηρίζεται από απόλυτη ή σχετική ένδεια της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα η γλυκόζη να μην είναι δυνατόν να εισαχθεί στο εσωτερικό των κυττάρων και παρεπόμενα να χρησιμοποιηθεί ως πηγή ενέργειας. Επομένως ο οργανισμός στρέφεται στη διάσπαση του λίπους ως πηγή ενέργειας, μια διαδικασία που έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό κετοοξικών σωμάτων [81].

Τα τρία χαρακτηριστικά γνωρίσματα της διαβητικής κετοξέωσης είναι η οξέωση (το pH είναι μικρότερο του 7,3), η κέτωση (αυξημένη συγκέντρωση του ακετοξικού και υδροξυβουτυρικού οξέος τόσο στο πλάσμα όσο και στα ούρα) και τελευταία η υπεργλυκαιμία (γλυκόζη αίματος >300 mg/dl). Τα συμπτώματα της κετοξέωσης είναι η πολυουρία, η πολυδιψία, η οξεωτική αναπνοή καθώς και η γενικότερη οσμή <<σάπιου μήλου>> του ασθενούς εξαιτίας της κυκλοφορίας κετονικών σωμάτων στον οργανισμό. Επιπλέον δύναται να συνυπάρχει αφυδάτωση. Τα αίτια που δύναται να οδηγήσουν στην παραπάνω κατάσταση είναι η παράλειψη ή η μείωση της χορηγούμενης ποσότητας ινσουλίνης, ο μη διαγνωσμένος διαβήτης καθώς και κάποια οξεία λοίμωξη. Η παραπάνω επιπλοκή δύναται να προληφθεί μέσω τακτικής παρακολούθησης του σακχάρου του αίματος, των οξονών στα ούρα και στο αίμα καθώς και κατάλληλης τροποποίησης της φαρμακευτικής αγωγής. Μάλιστα η θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης περιλαμβάνει τη χορήγηση ινσουλίνης, υγρών και ηλεκτρολυτών λόγω πιθανής αφυδάτωσης καθώς και εφαρμογής των συστάσεων από τον θεράποντα ιατρό, καθώς η παραπάνω κατάσταση δύναται να οδηγήσει σε κώμα και στο θάνατο [98].

3.5.2 ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Η υπογλυκαιμία συνιστά μία από τις συνήθεις επιπλοκές των διαβητικών ασθενών και συνεπάγεται μειωμένη συγκέντρωση γλυκόζης αίματος. Μάλιστα επειδή τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας είναι μη ειδικά θα πρέπει να αποδειχθεί η ύπαρξη της τριάδας του Whipple για την τεκμηρίωση της υπογλυκαιμίας, δηλαδή χαμηλή γλυκόζη πλάσματος (<55 mg/dl) με ταυτόχρονη εκδήλωση δηλωτικής υπογλυκαιμίας καθώς και εξαφάνιση των παραπάνω συμπτωμάτων με τη διόρθωση της υπογλυκαιμίας [81].

Η μείωση της γλυκόζης αίματος συμβάλλει στην αναστολή της παραγωγής της ινσουλίνης και σε αύξηση των αντιρροπιστικών ορμονών στις οποίες περιλαμβάνονται η γλυκαγόνη, οι κατεχολαμίνες, η αυξητική ορμόνη και η κορτιζόλη. Η γλυκαγόνη, ως χαρακτηριστική καταβολική ορμόνη, συμβάλλει στη διάσπαση του ηπατικού γλυκογόνου και στην αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, ενώ οι κατεχολαμίνες, η αυξητική ορμόνη καθώς και η κορτιζόλη δρουν

αντιρροπιστικά στη μείωση της γλυκόζης αίματος. Ωστόσο οι παραπάνω ορμόνες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διόρθωση της παρατεταμένης υπογλυκαιμίας, αυξάνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και μειώνοντας την κατανάλωση γλυκόζης από εξωηπατικούς ιστούς [81].

Επιπλέον τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας διακρίνονται σε αυτά που προκαλούνται από την ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, στα νευρογλυκοπενικά και στα μη ειδικά. Στην πρώτη κατηγορία εντάσσονται η εφίδρωση, η ταχυκαρδία, ο τρόμος, το αίσθημα της πείνας καθώς και η έκκριση σιέλου, στη δεύτερη κατηγορία η απώλεια προσανατολισμού, η σύγχυση, η απώλεια συνείδησης και η επιθετική συμπεριφορά, ενώ στην τελευταία κατηγορία περιλαμβάνονται κυρίως η ζάλη, η αδυναμία καθώς και η κεφαλαλγία [81].

3.6 ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

3.6.1 ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ-ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου σε διαβητικούς ασθενείς και μάλιστα συνιστά ένα σημαντικό παράγοντα συμβολής στη νοσηρότητα καθώς και στο άμεσο και έμμεσο κόστος του διαβήτη [3]. Ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μακροαγγειακών ασθενειών και των συνήθων συνυπαρχουσών καταστάσεων (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία), οι οποίες με τη σειρά τους συνιστούν παράγοντες κινδύνου [3].

Ποικίλες μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της μείωσης των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στην παρεμπόδιση εμφάνισης ή στην επιβράδυνση αυτών και μάλιστα ανασκοπήσεις του Αμερικάνικου Διαβητολογικού Συλλόγου στην υπέρταση [99], τη δυσλιπιδαιμία [100], τη θεραπεία με ασπιρίνη [101], τη διακοπή του καπνίσματος [102] και η σχετική αναφορά σχετικά με τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε διαβητικούς ασθενείς τονίζουν τη σπουδαιότητα μείωσης των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [103].

Εξαιτίας της πιθανότητας εμφάνισης δυσλιπιδαιμιών σε διαβητικούς ασθενείς, ο έλεγχος του λιπιδαιμικού προφίλ πρέπει να πραγματοποιείται ετήσια, ενώ εάν οι στόχοι (LDL <100 mg/dl, HDL >50 mg/dl-άνδρες και >40-γυναίκες, TG <150 mg/dl) έχουν επιτευχθεί κάθε δύο έτη. Μάλιστα η μείωση της πρόσληψης κορεσμένου λίπους, των trans-λιπαρών οξέων και της διαιτητικής χοληστερόλης σε συνδυασμό με την απώλεια σωματικού βάρους (εάν είναι αναγκαίο) και την αυξημένη φυσική δραστηριότητα φαίνεται να βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ σε διαβητικούς ασθενείς [3]. Η τακτική παρακολούθηση του λιπιδαιμικού προφίλ με στόχο την αύξηση της <<καλής>> χοληστερόλης και την αντίστοιχη μείωση των τριγλυκεριδίων και της <<κακής>> χοληστερόλης φαίνεται να μειώνει την επίπτωση μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών

και θνησιμότητας σε διαβητικούς II, ιδιαίτερα σε αυτούς που είχαν εμφανίσει προγενέστερα καρδιαγγειακά προβλήματα. Ακόμη ο γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και ενδεικτικά αναφέρεται ότι σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο η μείωση της γλυκόζης αίματος δύναται να είναι απαραίτητη στον έλεγχο της υπερτριγλυκεριδαιμίας.

Η φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται για τη δυσλιπιδαιμία περιλαμβάνει τους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, οι στατίνες και οι φιβράτες. Μάλιστα η μελέτη Heart Protection, 2003 [104] έδειξε ότι σε διαβητικούς άνω των 40 ετών με ολική χοληστερόλη >135 mg/dl, η μείωση της LDL κατά 30% με τη λήψη της σιμβαστατίνης σχετιζονταν με μείωση του ποσοστού αρτηριοπαθειών, ανεξάρτητα της τιμής της LDL, τυχόν προϋπάρχουσας αγγειακής νόσου, του τύπου και της διάρκειας του διαβήτη ή ακόμη την επάρκεια του γλυκαιμικού ελέγχου. Παρόμοια αποτελέσματα είχε η μελέτη CARDS [105], στην οποία οι διαβητικοί II που έλαβαν ατροβαστατίνη καθημερινά παρουσίασαν μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η παρακολούθηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας σε διαβητικούς ασθενείς αναλύεται λεπτομερώς στη σχετική αναφορά του ADA, 1998 [103], σύμφωνα με την οποία οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα θα πρέπει να εκτιμώνται ετήσια και μάλιστα σε αυτούς περιλαμβάνονται η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα, το ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου και η παρουσία μικρο- ή μακρο- αλβουμινουρίας. Επιπλέον οι ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων συνήθως λαμβάνουν ασπιρίνη ή κάποιο αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης [3].

<u>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ</u>	<u>μg ΑΛΒΟΥΜΙΝΗΣ/mg ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ</u>
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	< 30
ΜΙΚΡΟΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ	30 – 299
ΜΑΚΡΟΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ	≥ 300

Οι αθηρωματικές βλάβες στη στεφανιαία νόσο έχουν συνήθως πολυεστιακή εντόπιση και προσβάλλονται ακόμη και οι μικροί περιφερικοί κλάδοι. Οι τυπικές σθηθαιγικές εκδηλώσεις δύναται να απουσιάζουν λόγω της συνυπάρχουσας διαβητικής νευροπάθειας και μάλιστα το ένα τέταρτο των οξέων εμφραγμάτων εξελίσσεται άτυπα, χωρίς άλγος (βουβό έμφραγμα) [106].

ΛΗΨΗ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ

Η χρήση της ασπιρίνης σε διαβητικά άτομα αναλύεται λεπτομερώς από τον Αμερικάνικο

Διαβητολογικό Σύλλογο [107]. Μάλιστα το ακετοσαλικυλικό οξύ θεωρείται ως πρωτογενής [108, 109] και δευτερογενής στρατηγική πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε διαβητικούς και μη-. Μία σημαντική μετανάλυση και ποικίλες κλινικές μελέτες έδειξαν την αποτελεσματικότητα λήψης ασπιρίνης στην πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων (μείωση κατά 20%) και εμφράγματος του μυοκαρδίου (μείωση κατά 30%) σε νεαρά και μεσήλικα άτομα με ή χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, σε άνδρες και γυναίκες καθώς και σε υπερτασικά άτομα. Επιπλέον οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν ποίκιλλαν από 75 – 325 mg/ημέρα, αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις για κάποια συγκεκριμένη δοσολογία, ωστόσο συστήνεται η χαμηλότερη για μείωση των παρενεργειών. Ενδείκνυται η χρήση της ασπιρίνης σε ηλικία 30-40 ετών (παρουσία παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα), αλλά όχι σε ηλικία <21 ετών λόγω πιθανότητας ανάπτυξης του συνδρόμου Reye's, ενώ σε άτομα ηλικίας <30 ετών δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της ασπιρίνης [3].

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το κάπνισμα αποτελεί ένα θέμα που έχει μελετηθεί λεπτομερώς από τον ADA [110] και μάλιστα σύμφωνα με ποικίλες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και ποικίλων νοσημάτων. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το κάπνισμα συμβάλλει σε 1 στους 5 θανάτους στις Η.Π.Α και στην πρόωρη θνησιμότητα. Ακόμη το κάπνισμα σχετίζεται με πρόωρη ανάπτυξη μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη και δύναται να δραματίζει κάποιο ρόλο στην εξέλιξη και ανάπτυξη του διαβήτη II. Ακόμη ένας μεγάλος αριθμός τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών έδειξε την αποτελεσματικότητα της συμβουλευτικής στην αλλαγή της συμπεριφοράς απέναντι στο κάπνισμα [111, 112].

3.6.2 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ

Η συχνότητα της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας είναι σημαντικά αυξημένη σε διαβητικά άτομα. Οι αποφρακτικές βλάβες είναι πολυεστιακές και εμφανίζονται κάτω από τον τριχασμό της ιγνυακής αρτηρίας και συμπτώματα αυτών είναι το αίσθημα ψύχους στα κάτω άκρα, η διαλείπουσα χωλότητα και σε πιο βαριές περιπτώσεις το άλγος ηρεμίας. Κατά την αντικειμενική εξέταση τα άκρα είναι ωχρά και ψυχρά, υπάρχουν τροφικές αλλοιώσεις του δέρματος και οι σφύξεις είναι ασθενείς ή δε ψηλαφώνται [113].

3.6.3 ΕΓΚΕΦΑΛΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Οι αποφρακτικές βλάβες των καρωτίδων και των αρτηριών του εγκεφάλου είναι βαρύτερες στα διαβητικά άτομα και ο κίνδυνος εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μεγαλύτερος. Η συχνότητα των μόνιμων εγκεφαλικών επεισοδίων είναι 1,7 φορές και των παροδικών 3 φορές μεγαλύτερη στα διαβητικά σχετικά με τα μη διαβητικά άτομα, ενώ συχνότερη είναι η εγκεφαλική ατροφία. Οι κλινικές εκδηλώσεις των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων δε διαφέρουν από εκείνες των μη διαβητικών ατόμων [114].

3.6.4 ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η υπέρταση συνιστά παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και εξέλιξη των μακρο- και μικρο- (ρετινοπάθεια, νεφροπάθεια) αγγειοπαθητικών επιπλοκών. Ο στόχος της αντιϋπερτασικής αγωγής σε διαβητικά άτομα είναι η επίτευξη συστολικής αρτηριακής πίεσης <130 mmHg και διαστολικής αντίστοιχα <80 mmHg. Μάλιστα στην περίπτωση διαβητικών υπερτασικών ασθενών (συστολική πίεση ≥ 140 mmHg ή διαστολική πίεση ≥ 90 mmHg) θα πρέπει να δοθεί φαρμακευτική αγωγή σε συνδυασμό με αλλαγή του τρόπου ζωής και συμπεριφορική αλλαγή, ενώ στην περίπτωση διαβητικών στο στάδιο της προϋπέρτασης απαιτείται ο συνδυασμός αλλαγής τρόπου ζωής και συμβουλευτικής για διάστημα 3 μηνών και σταδιακή εισαγωγή φαρμάκων εάν οι στόχοι δεν επιτευχθούν. Η συνήθης φαρμακευτική αγωγή στην περίπτωση της υπέρτασης είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, οι ανταγωνιστές της αγγιοτασίνης II, οι β -ανταγωνιστές, τα διουρητικά και οι αναστολείς των καναλιών ασβεστίου. Εξαιτίας της άμεσης επίδρασης των παραπάνω φαρμάκων στη νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα ηλεκτρολυτών θα πρέπει να πραγματοποιείται τακτικός έλεγχος των παραμέτρων που αναφέρθηκαν για πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπιση τυχόν προβλημάτων [3].

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στο διαβήτη I η υπέρταση αποτελεί απόρροια λανθάνουσας νεφροπάθειας, ενώ στο διαβήτη II δύναται να συνιστά τμήμα του μεταβολικού συνδρόμου (παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία), το οποίο συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Ακόμη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν το πλεονέκτημα (μείωση επίπτωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων, εγκεφαλικών επεισοδίων και νεφροπάθειας) της μείωσης της αρτηριακής πίεσης (<130 mmHg-συστολική, <80 mmHg-διαστολική) σε διαβητικούς ασθενείς [115-118], ενώ επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τιμές αρτηριακής πίεσης $>115/75$ mmHg σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά καρδιακών προβλημάτων και θνησιμότητα [106, 117, 119].

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μείωση της προσθήκης επιπλέον άλατος (πρόσληψη νατρίου <2400 mg/ημέρα), η μείωση του σωματικού βάρους (όταν $\Delta\text{ΜΣ} >25$ kg/m²), η αυξημένη κατα-

νάλωση φρούτων, λαχανικών και χαμηλού λίπους γαλακτοκομικών προϊόντων, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και τα αυξημένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας φαίνεται να λειτουργούν ευεργετικά στην αρτηριακή υπέρταση σε μη διαβητικά άτομα [120], ενώ στην περίπτωση των διαβητικών ατόμων οι έρευνες σχετικά με την επίδραση της δίαιτας και άσκησης στην πίεση δεν είναι καλά οργανωμένες και τα αποτελέσματα δεν είναι απόλυτα αξιόπιστα.

3.7 ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές αφορούν στην προσβολή των πολύ μικρών αγγείων (τριχοειδών και προτριχοειδών) με άμεση συνέπεια την επιβάρυνση της μικροκυκλοφορίας. Οι βλάβες που προκαλούνται περιλαμβάνουν τον αμφιβληστροειδή χιτώνα, τους νεφρούς και το νευρικό ιστό και μάλιστα η διαβητική μικροαγγειοπάθεια προκαλεί προοδευτική στένωση του αυλού των αγγείων, με συνακόλουθη ανεπαρκή αιμάτωση και υποξία του προσβαλλόμενου οργάνου ή ιστού. Στις κλινικές εκδηλώσεις της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας εντάσσονται η ρετινοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια [121, 122].

3.7.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ-ΡΕΤΙΝΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική ρετινοπάθεια αποτελεί μία αγγειακή επιπλοκή που είναι εμφανής τόσο στον ινσουλινοεξαρτώμενο και μη- διαβήτη και μάλιστα η επίπτωση αυτής σχετίζεται με τη διάρκεια της παραπάνω νόσου. Μάλιστα η ρετινοπάθεια συνιστά την πιο συχνή αιτία τύφλωσης σε ενήλικα άτομα ηλικίας 20-74 ετών, ενώ το γλαύκωμα, ο καταρράκτης και άλλες δυσλειτουργίες των οφθαλμών δύναται να παρουσιασθούν πρόωρα σε διαβητικούς ασθενείς και γι' αυτό το λόγο θα πρέπει να εκτιμώνται σε τακτά χρονικά διαστήματα [3].

Αξίζει να αναφερθεί ότι σύμφωνα με μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες έρευνες η επίτευξη ευγλυκαιμίας συμβάλλει στην παρεμπόδιση ή καθυστέρηση της έναρξης της διαβητικής ρετινοπάθειας [115, 123, 124]. Ενδεικτικά αναφέρεται η μελέτη DCTT η οποία έδειξε ότι σε άτομα με διαβήτη Ι που είχαν καλή ρύθμιση του διαβήτη ($HbA_{1c} < 7\%$), ο κίνδυνος ρετινοπάθειας μειώθηκε κατά 76% και η επιδείνωση της υπάρχουσας ρετινοπάθειας κατά 54% [123]. Εκτός του γλυκαιμικού ελέγχου υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που δύναται να αυξήσουν τον κίνδυνο ρετινοπάθειας, όπως η παρουσία νεφροπάθειας. Επιπλέον η αυξημένη αρτηριακή πίεση συνιστά έναν παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης οιδήματος και ενδεικτικά αναφέρεται ότι η χαμηλή αρτηριακή πίεση μειώνει την εξέλιξη της ρετινοπάθειας σύμφωνα με τη μελέτη UKPDS. Ακόμη ποικίλες μελέτες δείχνουν ότι η εγκυμοσύνη σε διαβήτη Ι δύναται να επιδεινώσει τη ρετινοπάθεια

[125], ενώ η λήψη ασπιρίνης δε συμβάλλει στην παρεμπόδιση της ρετινοπάθειας αλλά αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγιών [3].

Οι διαβητικοί τύπου I θα πρέπει να υφίσταται έναν λεπτομερή οφθαλμολογικό έλεγχο μετά την παρέλευση 5 ετών από την έναρξη του διαβήτη, ενώ οι διαβητικοί II αμέσως μετά τη διάγνωση της νόσου και η παραπάνω εξέταση συστήνεται να είναι ετήσια και να διεξάγεται από ειδικευμένους ιατρούς στη διάγνωση της ρετινοπάθειας. Επιπλέον εάν η κατάσταση των οφθαλμών είναι φυσιολογική συστήνεται η επανάληψη του ελέγχου κάθε 2-3 έτη [3, 126-128]. Ακόμη οι γυναίκες που προγραμματίζουν να κυοφορήσουν ή κυοφορούν πρέπει να υφίσταται οφθαλμολογικό έλεγχο και να εκπαιδεύονται σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης ή εξέλιξης της διαβητικής ρετινοπάθειας [125]. Η παραπάνω εξέταση συστήνεται να πραγματοποιείται στο 1^ο τρίμηνο της κύησης και 1 έτος μετά την εγκυμοσύνη. Σημειώνεται ότι οι παραπάνω συστάσεις δεν ισχύουν στην περίπτωση γυναικών με διαβήτη κύησης, επειδή δε βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη διαβητικής ρετινοπάθειας [3].

3.7.2 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί τη συχνότερη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας και μάλιστα η ιστολογική εμφάνιση των βλαβών και η εξέλιξή της είναι ίδια και στους δύο τύπους διαβήτη. Ακόμη η διαβητική νεφροπάθεια εμφανίζεται στο 20-40% των διαβητικών ασθενών και συνιστά τη μοναδική αιτία που οδηγεί στην τελικού σταδίου νεφροπάθεια (End-Stage Renal Disease-ESRD). Η επίμονη λευκωματουρία στην κλίμακα των 30-299 μg αλβουμίνης/mg κρεατινίνης/24ωρο φαίνεται να αποτελεί το πιο πρώιμο στάδιο της διαβητικής νεφροπάθειας σε διαβητικούς I και έναν δείκτη ανάπτυξης νεφροπάθειας σε διαβητικούς II. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μικροαλβουμινουρία αποτελεί έναν δείκτη αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [129, 130].

Όσον αφορά στις γενικές συστάσεις, η επίτευξη μακροπρόθεσμης ευγλυκαιμίας και φυσιολογικών τιμών αρτηριακής πίεσης οδηγούν σε μείωση του κινδύνου ανάπτυξης νεφροπάθειας ή σε επιβράδυνση της εξέλιξής της. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σύμφωνα με ποικίλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες η επίτευξη ευγλυκαιμίας καθυστερεί την έναρξη μικροαλβουμινουρίας και την εξέλιξη της μικρο- σε μακροαλβουμινουρία σε διαβητικούς I [131, 132] και II [115, 124]. Επιπλέον η μελέτη UKPDS έδειξε ότι ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης νεφροπάθειας [115]. Ακόμη μεγάλες τυχαιοποιημένες προοπτικές έρευνες σε διαβητικούς I έδειξαν ότι η επίτευξη των χαμηλότερων επιπέδων συστολικής πίεσης (<140 mm Hg) που αποτελεί απόρροια θεραπείας με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, συνιστά ένα πλεονέκτημα συγκριτικά με άλλες κατηγορίες αντιυπερτα-

σικών φαρμάκων στην εξέλιξη της μικρο- σε μακροαλβουμινουρία και δύναται να επιβραδύνει τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) σε ασθενείς με μακροαλβουμινουρία [133-135].

<u>ΣΤΑΔΙΑ</u>	<u>ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ</u>	<u>GFR (ml/min per 1,73 m²</u> <u>Body Surface Area)</u>
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR	≥ 90
2	Νεφρική βλάβη με ήπια μειωμένο GFR	60 - 89
3	Μέτρια μειωμένο GFR	30 - 59
4	Σοβαρά μειωμένο GFR	15 - 29
5	Νεφρικά ανεπάρκεια τελικού σταδίου	< 15 ή αιμοδιάλυση

Όπως παρατηρούμε παραπάνω τα δύο πρώτα στάδια της νεφροπάθειας χαρακτηρίζονται από αύξηση της σπειραματικής διήθησης και αύξηση των διαστάσεων των νεφρών. Μάλιστα στην προκειμένη περίπτωση η καλή ρύθμιση του διαβήτη συνεπάγεται υποχώρηση των μορφολογικών διαταραχών από τους νεφρούς.

Το τρίτο στάδιο (λανθάνουσα διαβητική νεφροπάθεια) χαρακτηρίζεται από μικρολευκωματινουρία (απώλεια μικρών ποσοτήτων λευκωματίνης-αλβουμίνης στα ούρα). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με διαβήτη Ι θα εμφανίσει τέτοια βλάβη μετά από 6-15 έτη, ένα ποσοστό που είναι παρόμοιο για τους διαβητικούς ΙΙ, με τη διαφοροποίηση ότι στη δεύτερη περίπτωση η μικροαλβουμινουρία δύναται να υπάρχει κατά το χρόνο διάγνωσης του διαβήτη. Η μικροαλβουμινουρία δύναται να αντιμετωπισθεί με την καλή ρύθμιση του σακχάρου του αίματος και της αρτηριακής πίεσης και μάλιστα η χορήγηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης ή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης ΙΙ συμβάλλουν στη μείωση της λευκωματουρίας και της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας [136].

Το τέταρτο στάδιο (στάδιο πρωτεϊνουρίας) αποτελεί την κλινική διαβητική νεφροπάθεια και χαρακτηρίζεται από σταθερή απώλεια λευκωματίνης στα ούρα >300mg/24ωρο και μάλιστα ο ρυθμός έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας είναι συνεχής. Στο στάδιο αυτό συνυπάρχει η υπέρταση και το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών παρουσιάζει ρετινοπάθεια. Τα θεραπευτικά μέτρα που θα πρέπει να ληφθούν στο συγκεκριμένο στάδιο είναι η σωστή ρύθμιση του διαβήτη, της αρτηριακής πίεσης και η μείωση των προσλαμβανόμενων πρωτεϊνών [137].

Το πέμπτο στάδιο είναι η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου στο οποίο απαιτείται η ένταξη σε κάποιο πρόγραμμα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (αιμοκάθαρση ή περιτο-

ναϊκή κάθαρση) όταν η κρεατινίνη ορού είναι μεταξύ 5-6 mg/dl. Τα ποσοστά επιβίωσης των διαβητικών ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια σε πενταετή διάρκεια αγγίζει το 30-40%. Μάλιστα η βέλτιστη θεραπεία είναι η μεταμόσχευση νεφρού η οποία συστήνεται όταν η κρεατινίνη ορού ανέλθει στα 5-8 mg/dl [136, 137].

3.7.3 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η μακροχρόνια αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος προκαλεί βλάβη στο νευρικό ιστό, η οποία παρατηρείται και στα δύο είδη διαβήτη. Μάλιστα η συχνότητα της διαβητικής νευροπάθειας φθάνει το 30% και αυξάνει με την ηλικία και τη διάρκεια του διαβήτη [138]. Οι διαβητικές νευροπάθειες εμφανίζουν εξαιρετική ετερογένεια με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις και δύναται να είναι είτε εστιακές ή διάχυτες. Η πιο κοινή νευροπάθεια είναι η συμμετρική πολυνευροπάθεια και η αυτόνομη [3]. Γενικά διακρίνονται σε νευροπάθειες των περιφερικών σωματικών νεύρων και σε αυτές του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Η περιφερική νευροπάθεια προσβάλλει τα σωματικά νεύρα στα άνω και κάτω άκρα, με τα οποία γίνονται αντιληπτά τα εξωτερικά ερεθίσματα και μάλιστα σε σοβαρές μορφές περιφερικής νευροπάθειας η έλλειψη αισθητικότητας είναι τόσο σοβαρή που δε γίνονται αντιληπτές σοβαρές βλάβες των ποδιών [138]. Όσον αφορά στο φυτικό νευρικό σύστημα, εξαιτίας του γεγονότος ότι νευρώνει ολόκληρο το σώμα, οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ποικίλες και περιλαμβάνουν την ορθοστατική υπόταση, την ταχυκαρδία ηρεμίας, την ανώδυνη ισχαιμία ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου όσον αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα [3, 139]. Επιπλέον οι διαταραχές της στύσης είναι συνήθεις μεταξύ των αρρένων διαβητικών ατόμων, ενώ αναφορικά με το γαστρεντερικό σύστημα η διαταραχή της κινητικότητας του οισοφάγου, η γαστροπάρεση, η επιγαστραλγία και οι συνεχείς έμετοι αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις της νευροπάθειας στο γαστρεντερικό σωλήνα. Γενικότερα η ακανόνιστη προώθηση των τροφίμων στο λεπτό έντερο προκαλεί μεγάλες αυξομειώσεις της γλυκόζης αίματος, το οποίο αντιμετωπίζεται με λήψη μικρών και συχνών γευμάτων, περιορισμό του προσλαμβανόμενου λίπους (<40 g/ημέρα) και των φυτικών ινών καθώς και με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή [139].

ΠΕΡΙΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Ο ακρωτηριασμός των κάτω άκρων και οι εξελκώσεις αποτελούν τις πιο κοινές συνέπειες της διαβητικής νευροπάθειας και συνιστούν τις πιο συνήθεις αιτίες νοσηρότητας σε διαβητικούς II [3]. Ο κίνδυνος εξελκώσεων ή ακρωτηριασμών είναι αυξημένος σε άτομα που έχουν

διαβήτη για >10 έτη, είναι άρρενα, δεν έχουν καλή ρύθμιση του διαβήτη ή παρουσιάζουν καρδιαγγειακές, νεφρικές ή αμφιβληστροειδείς επιπλοκές [3].

Η ετήσια παρακολούθηση των κάτω άκρων είναι απαραίτητη στο σύνολο των διαβητικών ασθενών με σκοπό την ταυτοποίηση των καταστάσεων υψηλού κινδύνου. Η εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει την εκτίμηση της αισθητικότητας, της δομής των κάτω άκρων και της συνοχής και συνέχειας του δέρματος. Μάλιστα τα άτομα με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου συστήνεται να ελέγχονται πιο τακτικά με σκοπό την πρόληψη τυχόν επιπλοκών. Οι διαβητικοί με νευροπάθεια πρέπει να εξετάζονται από τους ιατρούς προσεκτικά σε κάθε επίσκεψη, καθώς η παρουσία ερυθήματος είναι ενδεικτική καταστροφής του δέρματος [3].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ II ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Σύμφωνα με ποικίλες επιδημιολογικές μελέτες η *παχυσαρκία*, η *αυξημένη πρόσληψη λίπους* -κυρίως *κορεσμένου-* , καθώς και τα *μειωμένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας* συνιστούν δυνητικά τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση διαβήτη τύπου II [140].

Ο Αμερικάνικος Διαβητολογικός Σύλλογος, η Νότια Αμερικάνικη Ένωση μελέτη της Παχυσαρκίας και η Αμερικάνικη Ένωση Κλινικής Διατροφής υποστηρίζουν ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής -συνδυασμός δίαιτας και άσκησης- , συμβάλλει στην πρόληψη και αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου II [141].

Η συχνότητα του διαβήτη στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής συνεχίζει να αυξάνεται με επιδημικούς ρυθμούς και μάλιστα η παραπάνω αύξηση οφείλεται στα ολοένα και αυξανόμενα ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων [142]. Όσο αυξάνεται ο ΔΜΣ ο κίνδυνος για ανάπτυξη διαβήτη II αυξάνεται με έναν δοσοεξαρτώμενο τρόπο [143]. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η επίπτωση του διαβήτη σε παχύσαρκα άτομα είναι 3-7 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη αυτών που έχουν φυσιολογικό βάρος και τα άτομα με ΔΜΣ >35 έχουν 20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη II συγκρινόμενοι με αυτούς που ο ΔΜΣ κυμαίνεται μεταξύ 18,5 και 24,9 [144]. Επιπλέον η πρόσληψη σωματικού βάρους κατά την εφηβεία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της παραπάνω νόσου [49, 78].

Η παχυσαρκία συνιστά έναν παράγοντα που περιπλέκει την αντιμετώπιση του διαβήτη II αυξάνοντας την ινσουλινοαντίσταση και τη συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος [145]. Ακόμη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και καρδιαγγειακά νοσήματα [146-148] και παρεπόμενα γι' αυτό αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών ε-

πιπλοκών και θνησιμότητας σε διαβητικούς τύπου II [149].

Η φαρμακοθεραπεία αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τη μακροχρόνια αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε μεμονωμένους ασθενείς [4]. Δηλαδή ενδείκνυται, όπως φαίνεται από τη βιβλιογραφία, σε περιπτώσεις που ο ΔΜΣ ≥ 30 ή ακόμη όταν ≥ 27 και συνυπάρχουν και άλλες ασθένειες εξαιτίας της παχυσαρκίας. Η χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας δύναται να αποτελέσει μια εναλλακτική θεραπευτική για ασθενείς που ο ΔΜΣ ≥ 40 ή ακόμη ≥ 35 με τη συνύπαρξη και άλλων ασθενειών εξαιτίας της παχυσαρκίας [4].

4.1.1 ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ-ΑΥΞΗΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗ II

Η απώλεια σωματικού βάρους συνιστά ένα σημαντικό στόχο για υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, ειδικότερα σε διαβητικούς τύπου II εξαιτίας του γεγονότος ότι βελτιώνει το γλυκαιμικό προφίλ [150]. Η ήπια μείωση του σωματικού βάρους (5% του σωματικού βάρους) δύναται να βελτιώσει τη δράση της ινσουλίνης, να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης αίματος καθώς και να οδηγήσει σε μείωση των αναγκών για φαρμακευτική παρέμβαση όσον αφορά στο διαβήτη [151, 152]. Μάλιστα η βελτίωση των τιμών της γλυκόζης είναι άμεσα σχετιζόμενη με το μέγεθος της απώλειας που έχει σημειωθεί [151]. Ωστόσο η ήπια μείωση του σωματικού βάρους δύναται να μην βελτιώσει το γλυκαιμικό προφίλ σε όλα τα παχύσαρκα διαβητικά άτομα [153]. Παρόλα αυτά οι ασθενείς με μακροχρόνια νόσο ή σοβαρή δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος δεν ανταποκρίνονται στον ίδιο βαθμό με αυτούς στους οποίους η νόσος δεν παρουσιάζει την ίδια έκταση. Αξιοσημείωτη απώλεια σωματικού βάρους (30% του αρχικού βάρους) μετά από γαστρεκτομή δύναται να ομαλοποιήσει το γλυκαιμικό προφίλ σε περισσότερο από τα 2/3 των παχύσαρκων διαβητικών τύπου II [154, 155].

Επιπρόσθετα η απώλεια σωματικού βάρους επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα σε διαβητικά άτομα, καθώς βελτιώνει τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [152, 156] μειώνοντας την αρτηριακή πίεση [46, 157], βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ (μείωση της ολικής, των TG και της LDL χοληστερόλης και αύξηση της HDL χοληστερόλης) [158] και μειώνοντας τους δείκτες φλεγμονής [159].

Η συνεργιστική δράση της απώλειας σωματικού βάρους και της άσκησης δύναται να παρεμποδίσει ή να καθυστερήσει την εμφάνιση διαβήτη II σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως σε άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη [160-162]. Για παράδειγμα σύμφωνα με το πρόγραμμα DPP (Diabetes Prevention Programme), η απώλεια σωματικού βάρους ίση με το 7% κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και η αυξημένη φυσική δραστηριότητα (150 λεπτά γρήγορο περπάτημα ανά εβδομάδα) συμβάλλει στη μείωση της επίπτωσης του διαβήτη II κατά 58% τόσο σε άνδρες όσο

και σε γυναίκες με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη [162]. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο συνδυασμός δίαιτας και άσκησης είναι διπλάσια αποτελεσματικός συγκρινόμενος με την αποκλειστική λήψη της μετφορμίνης (31% μείωση της επίπτωσης του διαβήτη II) στην πρόληψη του μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη [160].

Σύμφωνα με το άρθρο των Hamman, 2006 [163], οι παρεμβάσεις που έχουν ως στόχο τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη II θα πρέπει πρωταρχικά να στοχεύουν στην απώλεια σωματικού βάρους. Όπως θα αναφερθεί και παρακάτω το πρόγραμμα Diabetes Prevention Program ανέφερε μείωση της συχνότητας του διαβήτη II κατά 58% σε διάρκεια 3 ετών σε άτομα που εφάρμοσαν εντατικές αλλαγές του τρόπου ζωής (intensive lifestyle intervention-ILS). Η ομάδα ILS ενσωμάτωσε αλλαγές τόσο στη δίαιτα όσο και στη φυσική δραστηριότητα με στόχο την απώλεια σωματικού βάρους, αλλά δεν έγινε αναφορά στη συμμετοχή του κάθε παράγοντα στο παρατηρούμενο αποτέλεσμα. Στο άρθρο των Hamman, 2006 [163] τα ILS άτομα περιέλαβαν ποικίλες τροποποιήσεις της δίαιτας και της φυσικής δραστηριότητας, αλλά η απώλεια σωματικού βάρους (7% του αρχικού σωματικού βάρους) συνιστούσε τον κυρίαρχα πρωταρχικό παράγοντα στον οποίο οφείλονταν η μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη II. Ωστόσο αξίζει να αναφερθεί ότι τόσο η αυξημένη φυσική δραστηριότητα (τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση/εβδομάδα) όσο και το μειωμένο ποσοστό προσλαμβανόμενου λίπους (<25% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) συνέβαλλαν στη μείωση του σωματικού βάρους. Υπολογίστηκε ότι απώλεια περίπου 5 κιλών θα μπορούσε να συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη II κατά 55% σε μία χρονική διάρκεια 3,2 ετών στον πληθυσμό ILS που βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο. Σε αντίθεση με το 90^ο εκατοστημόριο απώλειας σωματικού βάρους, στο 10^ο εκατοστημόριο παρατηρείται μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη κατά 96%. Το παραπάνω στοιχείο υποδηλώνει ότι η μείωση του σωματικού βάρους παραπάνω από το στόχο του προγράμματος DPP (5-7%) και η επίτευξη των στόχων της φυσικής δραστηριότητας και του προσλαμβανόμενου διαιτητικού λίπους θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη σε ποσοστό >90%. Η παραπάνω εκτίμηση είναι σύμφωνα με τη Φιλανδική μελέτη [93] στους μετέχοντες που κατάφεραν να πετύχουν 4 ή 5 από το σύνολο των στόχων καθώς και στην έρευνα Nurse's Health Study, 1997 σε μία χαμηλού κινδύνου υποομάδα, στην οποία οι γυναίκες με τους λιγότερους παράγοντες κινδύνου είχαν διέτρεχαν χαμηλότερο κίνδυνο κατά 91% εκδήλωσης διαβήτη II από τα υπόλοιπα άτομα της έρευνας [78].

Τα αποτελέσματα μελετών, όπως του DPP [162], της Diabetes Prevention Study [93] και άλλων τυχαιοποιημένων ερευνών που αφορούσαν στη μείωση του σωματικού βάρους [164, 165], έδειξαν ότι αλλαγές στον τρόπο ζωής που καταλήγουν σε απώλεια βάρους συμβάλλουν αποτελεσματικά στη μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη διαβήτη II. Μάλιστα το παραπάνω εύρημα πιθανότατα εκτείνεται και σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε χαμηλότερο κίνδυνο, όπως

αποδεικνύεται για τους μη καπνιστές στη μελέτη MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [166], στην οποία για κάθε μείωση του σωματικού βάρους κατά 1 κιλό παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη II κατά 25% στην ομάδα παρέμβασης και 16% αντίστοιχα στην ομάδα που δέχθηκε την καθιερωμένη φροντίδα (ελέγχου).

Στην έρευνα του Hamman, 2006 [163] παρατηρήθηκε ότι όσο αυξάνονταν ο αριθμός των στόχων που κατάφεραν να επιτύχουν οι μετέχοντες μειώνονταν ο κίνδυνος εκδήλωσης διαβήτη II. Ακόμη αξίζει να σημειωθεί ότι τα άτομα που δεν πέτυχαν το στόχο μείωσης του σωματικού βάρους αλλά αυτόν της φυσικής δραστηριότητας παρουσίασαν μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου κατά 44%, ανεξάρτητα από την ήπια απώλεια σωματικού βάρους (περίπου 3 κιλά).

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στη Φιλανδική μελέτη [93] τα άτομα που κατάφεραν να αυξήσουν τη φυσική δραστηριότητα σε 4 ώρες/εβδομάδα - επίτευξη στόχου, αλλά δε μείωσαν το σωματικό τους βάρος (>5% απώλεια ΣΒ) παρουσίασαν μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη κατά 70% μετά από προσαρμογή στον αρχικό ΔΜΣ αλλά όχι στο ΔΜΣ της επαναξιολόγησης. Αύξηση της έντασης της άσκησης από μέτριας έντασης σε έντονη καθώς και ενσωμάτωση αυτής στον ελεύθερο χρόνο συνέβαλλε στη μείωση της επίπτωσης του διαβήτη κατά 63-65% ακόμη και μετά από προσαρμογή των αλλαγών σωματικού βάρους [167]. Ένα παρόμοιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε και στη μελέτη Da Qing [161].

4.1.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΑΤΟΜΑ II

Η απώλεια σωματικού βάρους συστήνεται σε όλα τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα που έχουν διαβήτη II ή βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη παρουσιάζονται παρακάτω [141]:

- *Ηλικία ≥ 45 έτη*
- *$\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 25 \text{ kg/m}^2$*
- *Ιστορικό οικογενειακό διαβήτη τύπου II*
- *Καθιστική ζωή*
- *Εθνικότητα: Αφροαμερικάνοι, Ισπανοί, Ασιάτες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο*
- *Προηγούμενη διάγνωση διαβήτη: διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας*
- *Ιστορικό διαβήτη κύησης ή γέννηση βρέφους βάρους >4 κιλά*
- *Υπέρταση (συστολική $\geq 140 \text{ mm Hg}$, διαστολική $\geq 90 \text{ mm Hg}$ για ενήλικες)*
- *$\text{HDL-Chol} \leq 35 \text{ mg/dl}$, $\text{TG} \geq 250 \text{ mg/dl}$ ή και τα δύο*

- *Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών*
- *Ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων*

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο στόχος που θα τεθεί προς επίτευξη πρέπει να είναι εφικτός και διατηρήσιμος. Ακόμη και μια απώλεια της τάξεως του 5% του αρχικού σωματικού βάρους δύναται να επιφέρει σημαντικά οφέλη για την υγεία [4, 168]. Η μακροχρόνια διατήρηση του απολεσθέντος βάρους συχνά απαιτεί το συνδυασμό δίαιτας και άσκησης καθώς και αλλαγής της συμπεριφοράς, έτσι ώστε να διορθωθεί αποτελεσματικά ο προβληματικός τρόπος διατροφής [4, 44].

4.1.3 ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΛΕΣΘΕΝΤΟΣ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

Όπως αποδεικνύεται από ποικίλες μελέτες η μακροχρόνια διατήρηση του σωματικού βάρους καθίσταται περισσότερο δύσκολη συγκρινόμενη με την αρχική απώλεια του αντίστοιχου βάρους [169]. Ορισμένες στρατηγικές που σχετίζονται με μακροχρόνια απώλεια βάρους περιλαμβάνουν δίαιτες χαμηλών θερμίδων (1400 kcal/day) και χαμηλού λίπους (24% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης), συχνή παρακολούθηση του σωματικού βάρους και συμμετοχή σε μέτρια φυσική δραστηριότητα ισοδύναμη με 2800 kcal/εβδομάδα ή 60 λεπτά μέτριας έντασης άσκησης ανά ημέρα [170]. Επιπλέον τα άτομα που επιτυχώς διατήρησαν το απολεσθέν σωματικό βάρος μείωσαν το μέγεθος των μερίδων και των σνακ, ενέταξαν το πρωινό στην καθημερινότητά τους, μείωσαν την κατανάλωση έτοιμου φαγητού σε συχνότητα ≤ 3 φορές/εβδομάδα και κατά μέσο όρο η διάρκεια παρακολούθησης τηλεόρασης μειώθηκε στις 3 ώρες/εβδομάδα [171, 172].

4.1.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΣΤΟ ΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΛΙΠΙΔΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

Η μείωση του σωματικού βάρους αποτελεί μια αποτελεσματική στρατηγική σε υπέρβαρα διαβητικά άτομα τύπου II ή σε υπέρβαρους με άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και γι' αυτό το λόγο θεωρείται η 1^η γραμμής θεραπεία [173]. Επιπλέον η απώλεια βάρους διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη εμφάνισης διαβήτη II [174]. Μάλιστα σε υπέρβαρα άτομα με διαβήτη II η μείωση του σωματικού βάρους δύναται να μειώσει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης [175, 176], την ινσουλινοαντίσταση [175-178] και την υπερινσουλιναίμια νηστείας [176, 177] καθώς και να συμβάλλει στη βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ [175-178]. Ακόμη η μείωση της αρτηριακής πίεσης και η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ μπορούν να

εμφανιστούν με μείωση του σωματικού βάρους κατά 5-10% [176].

Ωστόσο λιγοστά είναι τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της απώλειας σωματικού βάρους στο λιπιδικό μεταβολισμό των μυών καθώς και στη λιπιδική συσσώρευση στο σκελετικό μυ. Μία προοπτική κλινική μελέτη έδειξε ότι τα χαμηλά ποσοστά λιπιδικής οξείδωσης αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα πρόσληψης σωματικού βάρους [179] και άλλες έρευνες έδειξαν ότι η ενζυμική δραστηριότητα των σκελετικών μυών εμπλέκεται στη διαταραγμένη οξείδωση του λίπους [179, 180].

Ο Goodpaster [179-182], Kelley [179-183] και Simoneau [184], μελέτησαν την επίδραση της απώλειας σωματικού βάρους σε μία ομάδα παχύσαρκων ανδρών και γυναικών και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το πρόγραμμα παρέμβασης συνέβαλλε στη μείωση του σωματικού βάρους κατά 14 κιλά, του ΔΜΣ, της συνολικής λιπώδους μάζας, του υποδόριου και σπλαχνικού λιπώδους ιστού καθώς και στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας. Επιπλέον η περιεκτικότητα των μυών σε νερό αυξήθηκε με αντίστοιχη μείωση της ποσότητας λίπους σε αυτούς, όπως φάνηκε από τη αξονική τομογραφία [182]. Αξίζει να αναφερθεί ότι η απώλεια σωματικού βάρους οδηγεί σε μείωση της ποσότητας ουδέτερων λιποειδών στο εσωτερικό των μυϊκών ινών σε μη διαβητικά παχύσαρκα άτομα και σε διαβητικά τύπου II αντίστοιχα [181]. Επομένως κλινικές μελέτες μείωσης του βάρους δείχνουν μείωση των αποθηκευμένων λιπιδίων στους σκελετικούς μύες, τα οποία πιθανότατα επιτείνουν την ινσουλινοαντίσταση.

Οι Kelley, 1999 [183] μελέτησαν την επίπτωση της απώλειας βάρους στο λιπιδικό μυϊκό μεταβολισμό. Παρόλο που ο μεταβολισμός της γλυκόζης βελτιώθηκε κατά 50% στο σκελετικό μυ, στην περίπτωση των λιπιδίων η βελτίωση δεν ήταν τόσο εκτεταμένη. Επιπλέον κατά την έγχυση ινσουλίνης, τα επίπεδα αρτηριακών FFA και ποσοστού πρόσληψης αυτών στο πόδι ήταν χαμηλότερα μετά την απώλεια σωματικού βάρους. Ακόμη η έγχυση ινσουλίνης συνέβαλλε στη σημαντική καταστολή οξείδωσης του λίπους, συγκριτικά με τη μειωμένη απάντηση της ινσουλίνης πριν την απώλεια βάρους, γεγονός που υποδηλώνει πιο αποτελεσματική καταστολή της λιπόλυσης μέσω της ινσουλίνης. Μάλιστα η άσκηση σε λεπτόσαρκα υγιή άτομα αυξάνει την οξειδωτική ικανότητα των ενζύμων και τα ποσοστά οξείδωσης των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων [185]. Πιθανότατα ο συνδυασμός δίαιτας και άσκησης μπορεί αποτελεσματικά να βελτιώσει το σκελετικό μεταβολισμό των λιποειδών καθώς και την παρατηρούμενη ινσουλινοαντίσταση του μεταβολισμού της γλυκόζης.

4.1.5.1 ΜΥΪΚΑ ΣΚΕΛΕΤΙΚΑ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών έχουν διεξαχθεί ποικίλες μελέτες που αφορούν στο ρόλο των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων στην υγεία και στον κίνδυνο μεταβολικών

ασθενειών και έχουν καταλήξει στην ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των ενδομυϊκών TG, της ανθρώπινης παχυσαρκίας [182] και του διαβήτη II [182]. Επιπλέον η συγκέντρωση των ενδομυϊκών TG δύναται να μεταβληθεί μέσω της απώλειας σωματικού βάρους [182] και της οξείας [186] ή μακροχρόνιας άσκησης [187].

Η μειωμένη περιεκτικότητα ύδατος στους μύες έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται ισχυρά με την ινσουλινοαντίσταση, ακόμη και μετά από προσαρμογή για την ποσότητα σπλαχνικού λίπους ή συνολικής παχυσαρκίας [188]. Στην πραγματικότητα σε μία μελέτη 40 μη διαβητικών ατόμων με ΔΜΣ >30 kg/m² η περιεκτικότητα των μυών σε ύδωρ ήταν το χαρακτηριστικό της σύστασης σώματος που σχετίζονταν περισσότερο ισχυρά με την ινσουλινοαντίσταση, ενώ σχετίζονταν αρνητικά με την αερόβια άσκηση [188] και την οξειδωτική ενζυμική ικανότητα των σκελετικών μυών [189].

Επιπλέον η σχέση μεταξύ ινσουλινοαντίστασης και σκελετικών μυϊκών TG ήταν αντίστροφη και ανεξάρτητη της συνολικής ποσότητας λιπώδους ιστού. Μάλιστα σε μελέτες ζώων παρατηρήθηκε ότι μία δίαιτα υψηλού λίπους συνέβαλλε στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης στους σκελετικούς μύες, το οποίο σχετίζονταν με την ποσότητα λίπους των μυών [190]. Επιπλέον η επιλεκτική εξάντληση των TG λόγω χορήγησης λεπτίνης οδήγησε σε αναστροφή της ινσουλινοαντίστασης στα ζώα [191].

Επιπλέον έχει αναφερθεί ότι η μακροχρόνια άσκηση οδηγεί σε βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας [192, 193] και σε αύξηση της ικανότητας οξείδωσης των λιπαρών οξέων [194]. Έρευνες που αφορούν στη φυσιολογία της άσκησης δείχνουν ότι τα σκελετικά μυϊκά TG μπορούν να αποτελέσουν υποψήφια οξειδωτικά υποστρώματα [195].

Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι η ινσουλινοντίσταση γενικά οδηγεί στην λιπιδική οξείδωση, σε βάρος της γλυκόζης. Μάλιστα η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με μειωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης σε μία δεδομένη συγκέντρωση της ινσουλίνης και με αδυναμία καταστολής της απελευθέρωσης των NEFA από το λιπώδη ιστό. Επιπλέον συνδέεται με διαταραχή της ενεργοποίησης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης από την ινσουλίνη και παρεπόμενα στη συμμετοχή των λιπαρών οξέων στους οξειδωτικούς ιστούς όπως στους μύες, κατάσταση η οποία οδηγεί στην ιδέα ότι η ινσουλινοαντίσταση αποτελεί μια μεταβολική προσαρμογή στην αύξηση της παχυσαρκίας [196, 197].

Επομένως ο φυσιολογικός ρόλος του λιπώδους ιστού είναι η ρύθμιση της καθημερινής εισροής των διαιτητικών λιπαρών οξέων που εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Εάν ο λιπώδης ιστός υπερφορτωθεί, όπως στην περίπτωση της παχυσαρκίας, η ρυθμιστικής του ικανότητα χάνεται και παρεπόμενα οι υπόλοιποι ιστοί καταλήγουν να είναι εκτεθειμένοι στην υπερβολική είσοδο λιπαρών οξέων. Εάν υπάρχει έλλειψη λιπώδους ιστού, όπως στη λιποδυστροφία, και πάλι παρατηρείται απώλεια της παραπάνω ικανότητας του λιπώδους ιστού καθώς και έκθεση

των υπολοίπων ιστό στις αυξημένες ποσότητες λιπαρών οξέων. Το αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση λιπαρών οξέων με τη μορφή TG σε άλλους ιστούς και παρέμβαση αυτών στο μεταβολισμό της γλυκόζης [198].

4.1.5.2 ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΑΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Η παχυσαρκία ακόμη και όταν δε συνοδεύεται από εμφάνιση διαβήτη II σχετίζεται ισχυρά με την ινσουλινοαντίσταση στο σκελετικό μυ όσον αφορά στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Όπως φαίνεται από ποικίλες έρευνες το σπλαχνικό λίπος θεωρείται ως ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα που είναι ισχυρά συνδεδεμένο με αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης και δυσανοχής στη γλυκόζη [63]. Για παράδειγμα ο Banerji, 1995 [199] παρατήρησε ότι η μεταβολή της σπλαχνικής συσσώρευσης λίπους ευθύνεται για τη αντίστοιχη μεταβολή της ινσουλινοαντίστασης σε μία μελέτη Αφροαμερικάνων με διαβήτη τύπου II, κάποιιοι από τους οποίους εκδήλωσαν έναν ινσουλινοευσαίσθητο τύπο διαβήτη II. Αξίζει να σημειωθεί ότι η σχέση μεταξύ VAT και ινσουλινοαντίστασης παρατηρείται σε διαβητικούς και μη διαβητικούς και διαφοροποιείται ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, τη φυλή και μία ποικιλία άλλων υποομάδων του πληθυσμού [181, 199, 200].

4.1.6 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΔΙΑΒΗΤΗ II ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί απώλεια σωματικού βάρους συμβαίνει όταν η ενεργειακή κατανάλωση υπερβαίνει την ενεργειακή πρόσληψη. Ενεργειακό έλλειμμα της τάξεως των 500-1000 kcal/ημέρα επιφέρει απώλεια 0,5-1 κιλό/εβδομάδα και παρεπόμενα απώλεια ίση με 8% του αρχικού σωματικού βάρους ύστερα από ένα εξάμηνο [4]. Παρόλο που η επαναπρόσληψη βάρους είναι συχνό φαινόμενο, περίπου τα 2/3 του απολεσθέντος βάρους μέσω δίαιτας διατηρείται για ένα έτος [171]. Σοβαρός ενεργειακός περιορισμός μέσω διαιτών πολύ χαμηλών θερμίδων (<800 kcal/day) συμβάλλουν σε δραστική απώλεια βάρους που φθάνει το 15-20% του σωματικού βάρους μέσα σε διάστημα 4 μηνών. Ωστόσο οι παραπάνω δίαιτες δε συστήνονται στην πλειοψηφία των ασθενών εξαιτίας του γεγονότος ότι δεν καταλήγουν σε μακροχρόνια απώλεια βάρους και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκών, όπως χολολιθίαση, συγκρινόμενες με τις δίαιτες χαμηλών θερμίδων [201-203]. Το NHLBI προτείνει τη χορήγηση διαιτών χαμηλών θερμίδων αρχικού ελλείμματος 500-1000 kcal, οι οποίες στην περίπτωση των γυναικών συστήνεται να είναι συνολικής ενεργειακής πρόσληψης ≥ 1000 -1200 kcal/d και για τους άνδρες αντίστοιχα 1200-1600 kcal/d, με σκοπό τη θεραπεία της παχυσαρκίας [44].

Υπάρχει μια ποικιλία διαιτών που έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Παρόλο που διαφορετικές διατροφικές προσεγγίσεις καταλήγουν σε βραχυχρόνια απώλεια σωματικού βάρους, τα μειονεκτήματα των συγκεκριμένων διαιτών είναι η μη μακροχρόνια συμμόρφωση μελλοντικά καθώς και ο κίνδυνος της επαναπρόσληψης σωματικού βάρους. Η άριστη αναλογία μικροθρεπτικών συστατικών, η οποία διευκολύνει τη μακροχρόνια και ασφαλή απώλεια σωματικού βάρους δεν είναι ακόμη γνωστή [4].

Μία δίαιτα χαμηλού λίπους (25-30% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης) θεωρείται ως η πλέον αποτελεσματική διατροφική προσέγγιση για την παχυσαρκία. Πληροφορίες που συλλέχθηκαν από παχύσαρκα άτομα που πέτυχαν να διατηρήσουν μακροχρόνια το απολεσθέν σωματικό βάρος [204], προγράμματα παρέμβασης που σχεδιάστηκαν για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων [205] και τυχαιοποιημένες μελέτες που αξιολογούν τη διαιτητική θεραπεία της παχυσαρκίας [206] δείχνουν ότι μείωση της πρόσληψης διαιτητικού λίπους συμβάλλει σε μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη και απώλεια σωματικού βάρους. Πληροφορίες σχετικά με το μακροχρόνιο αποτέλεσμα διαιτών πολύ χαμηλού λίπους ($\leq 15\%$ της ολικής ενεργειακής πρόσληψης να προέρχεται από λίπος) στην απώλεια σωματικού βάρους είναι περιορισμένες, καθώς λιγοστές μελέτες κατάφεραν να πετύχουν το παραπάνω επίπεδο λίπους [207]. Επιπλέον στην περίπτωση διαβητικών ασθενών η εκτεταμένη αύξηση πρόσληψης υδατανθράκων δύναται να επιτείνει τη δυσλιπιδαιμία, αυξάνοντας τα επίπεδα TG και μειώνοντας αυτά της καλής-HDL χοληστερόλης, τα οποία σχετίζονται με ινσουλινοαντίσταση και παρεπόμενα το διαβήτη τύπου II [208].

Πρόσφατα έχουν προταθεί οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων ως μια πιθανή θεραπεία για το διαβήτη II. Τα αποτελέσματα 5 τυχαιοποιημένων μελετών σε ενήλικες [209-213] έδειξαν ότι τα άτομα που ακολούθησαν δίαιτα χαμηλών υδ/κων (25-40% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης), υψηλής πρωτεΐνης και λίπους κατάφεραν να πετύχουν μεγαλύτερη βραχυχρόνια (6 μήνες) απώλεια σωματικού βάρους [209-211], αλλά όχι μακροχρόνια (12 μήνες) [210, 212], συγκριτικά με τα άτομα που ακολούθησαν δίαιτα χαμηλού λίπους (25-30% ολικής ενεργειακής πρόσληψης προερχόμενο από λίπος και 55-60% από υδ/κες αντίστοιχα). Επιπλέον οι παραπάνω έρευνες έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση των συγκεντρώσεων των TG και της HDL χοληστερόλης, αλλά όχι της LDL, στην ομάδα με τη δίαιτα χαμηλών υδ/κων σχετικά με αυτή του χαμηλού λίπους. Αξίζει να σημειωθεί ότι το γλυκαιμικό προφίλ ήταν πιο βελτιωμένο στην ομάδα χαμηλών υδ/κων σε διαβητικά άτομα τύπου II [211, 213]. Ακόμη σύμφωνα με τα αποτελέσματα άλλης έρευνας της οποίας τα άτομα ήταν υπέρβαρα, η αλλαγή του γλυκαιμικού φορτίου μέσω της μείωσης του συνολικού περιεχομένου υδ/κων (45-50% της ενεργειακής πρόσληψης) και της κατανάλωσης τροφίμων χαμηλότερου γλυκαιμικού δείκτη, κατέληξε στη μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους συγκρινόμενη με μια συμβατική δίαιτα χαμηλού λίπους (25-30% της ενεργειακής πρόσληψης)

[214]. Ωστόσο απαιτείται η διεξαγωγή και άλλων ερευνών προκειμένου να διαπιστωθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των διαιτών χαμηλών υδ/κών ειδικότερα στην ευαίσθητη κατηγορία των μη ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών.

Επιπλέον οι Swinburn, 2001 [215] κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συμμόρφωση των ατόμων με δυσανοχή στη γλυκόζη σε μία δίαιτα χαμηλού λίπους δύναται να συμβάλλει μακροχρόνια στη βελτίωση του μεταβολικού τους προφίλ, καθώς η πορεία των ατόμων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη II είναι η αύξηση του σωματικού βάρους και η επιδείνωση του γλυκαιμικού προφίλ. Μάλιστα η μακροχρόνια πρόσληψη διαιτητικού λίπους και κυρίως κορεσμένου λίπους φαίνεται να επιδρά ανεξάρτητα στον κίνδυνο εκδήλωσης διαβήτη II, ανεξάρτητα από το προσλαμβανόμενο σωματικό βάρος [216, 217].

Η μείωση της πρόσληψης λίπους συνιστά ένα κεντρικό τμήμα της διαιτολογικής προσέγγισης στη μείωση του σωματικού βάρους. Εξαιτίας της υψηλής ενεργειακής πυκνότητας του, το λίπος έχει μικρή επίδραση στην καταστολή της όρεξης και στη διέγερση της λιπιδικής οξειδωσης και αποθηκεύεται άμεσα από τον οργανισμό ως λίπος [218]. Επομένως μια δίαιτα υψηλού λίπους οδηγεί σε υπερκάλυψη της ενεργειακής πρόσληψης, ενώ η αποκλειστική μείωση του προσλαμβανόμενου λίπους φαίνεται να προκαλεί απώλεια σωματικού βάρους [219, 220]. Ωστόσο έχουν διεξαχθεί ποικίλες μελέτες σχετικά με τη μακροχρόνια επίδραση μείωσης του διαιτητικού λίπους, με ομάδα ερευνητών να υποστηρίζει ότι θα πρέπει να αποτελεί κεντρική στρατηγική και άλλη ομάδα να θεωρεί ότι το αποτέλεσμα μείωσης του διαιτητικού λίπους δεν είναι τόσο ισχυρό και ότι ενδείκνυται η σύσταση δίαιτας υψηλής σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα [221, 222].

Όσον αφορά στα αποτελέσματα της μελέτης των Swinburn, 2001 [215] η συνολική ενεργειακή πρόσληψη καθώς και η απόλυτη πρόσληψη λίπους μειώθηκαν σημαντικά με αντίστοιχη σημαντική αύξηση της πρόσληψης υδ/κών και πρωτεϊνών στην ομάδα παρέμβασης, ενώ οι μεταβολές των μικροθρεπτικών συστατικών και των φυτικών ινών δεν ήταν σημαντικές μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπλέον η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε χαμηλότερες τιμές ΔΜΣ 3 έτη μετά το πέρας της παρέμβασης, αλλά η παραπάνω διαφορά εξαλείφθηκε 5 έτη μετά το τέλος της παρέμβασης. Ακόμη δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της δίαιτας στη γλυκόζη νηστείας, αλλά σημαντικό ήταν το αποτέλεσμα αυτής στις τιμές γλυκόζης ύστερα από γλυκαιμική φόρτιση. Ύστερα από 1 έτος η τιμή της ινσουλίνης ύστερα από γλυκαιμική φόρτιση ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα παρέμβασης, καθώς και η ανοχή στη γλυκόζη στο ίδιο χρονικό διάστημα. Ωστόσο οι μετέχοντες με την υψηλότερη συμμόρφωση στη δίαιτα χαμηλού λίπους παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και γλυκόζης ύστερα από γλυκαιμική φόρτιση 5 έτη μετά το τέλος της παρέμβασης. Επιπλέον το ποσοστό διαβητικών ατόμων ήταν χαμηλότερο στην ομάδα παρέμβασης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου μετά από 1 έτος (47% vs 67%), ενώ η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε αυξημένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας συ-

γκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Η απώλεια σωματικού βάρους στην μελέτη των Swinburn, 2001 [215] (3,3 κιλά σε 1 έτος) ήταν παρόμοια με αντίστοιχη άλλων μελετών παρέμβασης με δίαιτα χαμηλού λίπους [220, 223, 224] και όπως στην πλειονότητα των ερευνών παρέμβασης το απολεσθέν σωματικό βάρος επαναπροσλήφθηκε μακροχρόνια [225]. Όσο υψηλότερη ήταν η συμμόρφωση στο πρωτόκολλο τόσο μεγαλύτερη ήταν η απώλεια σωματικού βάρους και η διάρκεια των αποτελεσμάτων στην ανοχή στη γλυκόζη, τα οποία είναι σύμφωνα με άλλες έρευνες που υποδεικνύουν την αλληλεξάρτηση μεταξύ συμμόρφωσης, μακροχρόνιας υιοθέτησης διαιτών χαμηλού λίπους και απώλειας σωματικού βάρους [226]. Ακόμη όπως φαίνεται παρεμβάσεις με μεγαλύτερη ένταση και διάρκεια οι οποίες συνδύαζαν δίαιτα και άσκηση σε άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη συνέβαλλαν σε σημαντικά οφέλη για την υγεία και βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ μετά το πέρας 5 [227] ή 6 [161] ετών, υποδηλώνοντας ένα μεγαλύτερο ποσοστό συμμόρφωσης με το πρωτόκολλο. Επιπλέον η τακτική επικοινωνία με τους θεράποντες θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας διατήρησης της αποτελεσματικότητας των μεταβολών του τρόπου ζωής [228]. Οι παραπάνω μελέτες σε συνδυασμό με την έρευνα των Swinburn, 2001 [215] υποδηλώνει ότι η επιτυχία ενός προγράμματος παρέμβασης αποδίδεται ταυτόχρονα στην πολυπαραγοντικότητα και τη μεγάλη διάρκεια αυτής. Εάν δεν υπάρχουν τα δύο τελευταία στοιχεία τότε οι αρχικές προσπάθειες και ο ενθουσιασμός για πιο υγιεινό τρόπο ζωής δύναται να εξαλειφθούν από εξωτερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που προάγουν την παχυσαρκία [229].

Η καθοδήγηση όσον αφορά στη διατροφή πρέπει να είναι εξατομικευμένη για κάθε άτομο, ανάλογα με τις διατροφικές προτιμήσεις αυτού [23, 150]. Υπάρχει μια ποικιλία στρατηγικών για τη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης. Για παράδειγμα η μείωση της ενεργειακής πυκνότητας της δίαιτας (αυξάνοντας την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών και μειώνοντας τα τρόφιμα που είναι πλούσια σε λιπαρά) δύναται να περιορίσει τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη, ενώ ο κατάλληλος συνδυασμός τροφίμων να βοηθήσει στην αποτελεσματική ρύθμιση της πείνας. Ο έλεγχος των μερίδων και η μακροχρόνια υιοθέτηση κατάλληλων συνδυασμών τροφίμων [172, 230] μπορεί να βοηθήσει στη συμμόρφωση με τις δίαιτες ενεργειακού ελλείμματος.

Ο Αμερικάνικος Διαβητολογικός Σύλλογος, η Νότια Αμερικάνικη Ένωση μελέτης της Παχυσαρκίας και η Αμερικάνικη Ένωση Κλινικής Διατροφής υποστηρίζουν ότι ακολουθώντας ένα διατροφικό σχήμα ενεργειακού ελλείμματος 500-1000 kcal/d σε συνδυασμό με τις ανάλογες συστάσεις συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου για εμφάνιση ασθενειών σχετιζόμενων με την παχυσαρκία. Συνεπώς προτείνεται το περιεχόμενο σε μακροθρεπτικά συστατικά των διαιτών να είναι σύμφωνα με τις συστάσεις του Αμερικάνικου Διαβητολογικού Συλλόγου [150], της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Ένωσης [231] και του NCEP [232]. Οι παραπάνω συστάσεις βασίζονται σε στοιχεία που αφορούν τα αποτελέσματα της διαιτολογικής παρέμβασης στη μείωση κινδύνων

για καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης, των αυξημένων επιπέδων LDL χοληστερόλης [231, 232], τα οποία είναι εξαιρετικά σημαντικά για διαβητικούς II εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου στον οποίο βρίσκονται για καρδιαγγειακά νοσήματα [232]. Ωστόσο οι συστάσεις δύνανται να απαιτούν τροποποίηση ανάλογα με τα αποτελέσματα μελλοντικών ερευνών. Παρακάτω θα αναφερθούν επιγραμματικά οι συστάσεις του Αμερικάνικου Διαβητολογικού Συλλόγου, της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Ένωσης και του NCEP:

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΟΥ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΛΛΟΓΟΥ (2003) [83]

- ❖ Κατανάλωση ποικιλίας φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως, χαμηλών λιπαρών ή άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων, ψαριών, πουλερικών, οσπρίων και άπαχων κρεάτων
- ❖ Περιορισμός τροφίμων πλούσιων σε κορεσμένα, *trans* λιπαρά και χοληστερόλη. Υποκατάσταση αυτού με ακόρεστα λιπαρά από λαχανικά, ψάρια και ξηρούς καρπούς
- ❖ Περιορισμός άλατος (χλωριούχου νατρίου) σε 6 γραμμάρια/ημέρα (2400 mg Na/ημέρα), επιλέγοντας τρόφιμα φτωχά σε αλάτι και περιορίζοντας το προστιθέμενο αλάτι στα φαγητά
- ❖ Περιορισμός αλκοόλ σε ≤ 2 ποτών/ημέρα για άνδρες και ≤ 1 ποτού/ημέρα για τις γυναίκες

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ NCEP (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) (2001) [232]

- ❖ Κορεσμένο λίπος $< 7\%$ των ολικών θερμίδων
- ❖ Μονοακόρεστα λίπη $\leq 20\%$ των ολικών θερμίδων
- ❖ Πολυακόρεστα λίπη $\leq 10\%$ των ολικών θερμίδων
- ❖ Ολικό λίπος $\leq 25-35\%$ των ολικών θερμίδων
- ❖ Υδατάνθρακες $\geq 50-60\%$ των ολικών θερμίδων
- ❖ Φυτικές ίνες 20-30 g/ημέρα
- ❖ Πρωτεΐνη περίπου 15% των ολικών θερμίδων
- ❖ Χοληστερόλη < 200 mg/ημέρα

- Μάλιστα εάν η LDL χοληστερόλη είναι φυσιολογική και δεν προϋπάρχει καρδιαγγειακή νόσος, η πρόσληψη κορεσμένου λίπους μπορεί να φθάσει το 10% και της χοληστερόλης <300 mg/d, ενώ συστήνεται η κατανάλωση σύνθετων υδατανθράκων, όπως λαχανικά, φρούτα και ολικής αλέσεως δημητριακά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

5.1 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η φυσική δραστηριότητα αποτελεί ένα σημαντικό συστατικό της πλειοψηφίας των προγραμμάτων απώλειας σωματικού βάρους. Παρόλο που ο ενεργειακός περιορισμός μέσω διαίτας είναι κύρια υπεύθυνος για την αρχική μείωση του σωματικού βάρους [4], η μέτρια φυσική δραστηριότητα βοηθά στη διατήρηση του απολεσθέντος βάρους και προλαμβάνει την επαναπρόσληψη αυτού [44, 172]. Η αερόβια άσκηση επιπλέον βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία, το γλυκαιμικό προφίλ [4] και δύναται να οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου για διαβήτη II [233] και της ολικής θνησιμότητας σε διαβητικούς τύπου II [234].

Το NHLBI συστήνει 30-45 λεπτά μέτριας έντασης αερόβια άσκηση με συχνότητα 3-5 φορές/εβδομάδα αρχικά και σταδιακή αύξηση της διάρκειας και συχνότητας αυτής [4]. Η παραπάνω σύσταση είναι σύμφωνη με άλλους οργανισμούς υγείας: Surgeon General's Office, American College of Sports Medicine, American Diabetes Association, American Heart Association, National Institutes of Health Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health [4, 235-237]. Η αύξηση της έντασης ή της διάρκειας της άσκησης δύναται να οδηγήσει σε ακόμη μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [238]. Πληροφορίες από μελέτες προτείνουν ότι 60-75 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση ή 35 λεπτά πιο έντονης άσκησης καθημερινά είναι απαραίτητη προκειμένου να διατηρηθεί το απολεσθέν σωματικό βάρος [172, 204, 239].

Σε άτομα που προηγούμενα ακολουθούσαν καθιστική ζωή, τα προγράμματα άσκησης που εφαρμόζονται πρέπει να είναι μικρής διάρκειας (10 λεπτά/ημέρα) και σταδιακά να αυξάνεται η διάρκεια αυτών σε 30 λεπτά/ημέρα χαμηλής έντασης άσκηση [4, 235]. Η ένταση αυτής μπορεί να αυξάνεται καθώς η φυσική κατάσταση και δύναμη του ατόμου θα βελτιώνεται [4, 235, 240]. Όλα τα άτομα που πρόκειται να ενταχθούν σε κάποιο πρόγραμμα άσκησης πρέπει να υποστούν προηγούμενα μια δοκιμασία κοπώσεως [236, 241-243] και κατόπιν πάντοτε ιατρικής έγκρισης.

Η συμμόρφωση με κάποιο πρόγραμμα άσκησης αποτελεί μια πρόκληση. Ένα οργανωμένο πρόγραμμα το οποίο θα περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενη άσκηση δεν είναι απαραίτητο για τη διατήρηση του απολεσθέντος σωματικού βάρους, ενώ η αύξηση των καθημερινών δραστηριοτή-

των όπως περπάτημα, ανέβασμα των σκαλοπατιών είναι εξίσου αποτελεσματικά [193, 244, 245]. Μάλιστα η άσκηση στο σπίτι περιορίζει τα εμπόδια του κόστους και του χρονικού διαστήματος της διαδρομής [246]. Επιπλέον η άσκηση δεν είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται σε μία συνεδρία, καθώς η υλοποίησή της σε διακεκομμένα χρονικά διαστήματα έχει τα ίδια αποτελέσματα και προάγει τη μελλοντική συμμόρφωση στο εκάστοτε πρόγραμμα άσκησης [247, 248].

5.1.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

Τα αποτελέσματα της άσκησης που φαίνονται από τη βελτιωμένη ινσουλινοευαισθησία αποδίδονται κατά κύριο λόγο στις μεταβολές των μυϊκών παραγόντων, όπως το αυξημένο μέγεθος των μυών, η αυξημένη ροή αίματος στο μυ κατά την άσκηση και οι αλλαγές των υποδοχέων της ινσουλίνης [249]. Οι μεταφορείς γλυκόζης αποτελούν τους ρυθμιστικούς παράγοντες χρησιμοποίησης της γλυκόζης από το μυ, ενώ η μεταφορά συντελείται μέσω ειδικών πρωτεϊνών φορέων της κυτοπλασματικής μεμβράνης [249]. Τα προηγούμενα έτη είχαν πραγματοποιηθεί ποικίλες προσπάθειες κατανόησης του μοριακού μηχανισμού μεταφοράς της γλυκόζης στους σκελετικούς μύες κατά τη άσκηση. Μάλιστα αποδείχθηκε ότι οι τύπου 4 υποδοχείς γλυκόζης (GLUT-4) αποτελούσαν μια σημαντική τοποθεσία, μέσω της οποίας η άσκηση συνέβαλλε στην αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από το σκελετικό μυ. Οι Sato, 2003 [250] έδειξαν ότι η τακτική άσκηση παρεμπόδιζε την έκπτωση της ινσουλινοευαισθησίας και πρότεινε ότι η ευεργετική επίδραση αυτής οφείλεται εν μέρει στην αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας των GLUT-4 υποδοχέων γλυκόζης στην κυτοπλασματική μεμβράνη σε ποντίκια. Επιπλέον οι Kennedy, 1999 [251] έδειξαν ότι η διέγερση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης λόγω άσκησης ρυθμίζονταν από την 5'-AMP πρωτεϊνική κινάση, ενώ οι Balon, 1997 [252] έδειξαν ότι το νιτρικό οξύ μεσολαβεί στην παραπάνω διεργασία.

5.1.2 ΟΞΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

Είναι γνωστό ότι κατά την άσκηση η πρόσληψη γλυκόζης από τους εργαζόμενους μύες αυξάνεται 7-20 φορές, γεγονός που εξαρτάται και από την ένταση της άσκησης. Ωστόσο η έντονη άσκηση προάγει την απελευθέρωση ορμονών όπως η γλυκαγόνη και οι κατεχολαμίνες, οι οποίες προκαλούν μείωση της δράσης της ινσουλίνης [250]. Η μη φυσιολογική έκκριση της ινσουλίνης και η περιφερική ινσουλινοαντίσταση [253] αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τα οξεία αποτελέσματα της άσκησης. Ακόμη η ποσότητα οξυγόνου που καταναλώνεται από περιφερικούς ιστούς στο διαβήτη II δύναται να διαταράσσεται κατά τη διάρκεια πε-

ριόδων άσκησης [254], καθώς η αναλογία καταναλισκόμενου οξυγόνου κατά τη μέγιστη και υπομέγιστη άσκηση είναι σημαντικά μειωμένη συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα ίδιας ηλικίας και ίδιου επιπέδου φυσικής δραστηριότητας [255, 256]. Επομένως η λειτουργική ικανότητα των διαβητικών τύπου II είναι χαμηλότερη συγκρινόμενη με μη διαβητικά άτομα [254, 257].

5.1.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

Γενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη δύναται να καταλήξουν σε μειωμένη ικανότητα προσαρμογής στην άσκηση [258-260]. Υπάρχει ένδειξη μειωμένης λειτουργικής ικανότητας σε υγιή άτομα με υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης διαβήτη II ακόμη και πριν την εμφάνιση δυσανοχής στη γλυκόζη [261]. Μάλιστα όπως φαίνεται μέσα από ποικίλες έρευνες ασθενείς με διαγνωσμένο διαβήτη II έχουν χαμηλές τιμές μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες σε υγιή άτομα ίδιας ηλικίας [255, 256, 262]. Ωστόσο συγκεκριμένοι παθογενετικοί μηχανισμοί όπως η υπεργλυκαιμία, η χαμηλή πυκνότητα των τριχοειδών αγγείων, η μεταβολή της κατανάλωσης οξυγόνου, το αυξημένο ιξώδες αίματος ή ακόμη και η παρουσία αγγειακών και νευροπαθητικών επιπλοκών δύναται να συμβάλλουν στη μείωση του $VO_2\max$ (μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου).

Η τακτική άσκηση επιφέρει ευεργετικές φυσιολογικές μεταβολές σε διαβητικά II άτομα [263-267], περιλαμβάνοντας χαμηλότερο υπομέγιστο καρδιακό ρυθμό και ηρεμίας καθώς και αυξημένο όγκο παλμού, βελτιωμένη αποβολή-εξώθηση οξυγόνου και χαμηλότερη αρτηριακή πίεση ηρεμίας και άσκησης [268, 269]. Οι διαβητικοί II βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβάνοντας τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση [262, 270, 271].

▪ ΥΠΕΡΤΑΣΗ:

Η υπέρταση αποτελεί ένα συνηθισμένο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων που εμφανίζεται περίπου στο 60% των διαβητικών ατόμων τύπου II [272]. Η ευεργετική επίδραση της άσκησης στην αρτηριακή πίεση είναι εμφανής στην πλειονότητα των μελετών με άτομα μη διαβητικά άτομα [272] και αναφέρεται ως πλεονέκτημα της άσκησης σε διαβητικά άτομα τύπου II. Ορισμένες έρευνες [273], εκτός κάποιων [274], παρατήρησαν ότι η τακτική άσκηση μειώνει τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε άτομα με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη. Ωστόσο απαιτείται η διεξαγωγή και άλλων ερευνών με σκοπό τη διαπίστωση της επίδρασης της άσκησης στην πίεση στην περίπτωση του διαβήτη II. Η τακτική άσκηση βελτιώνει την περιφερική ευαι-

σθησία των ιστών στην ινσουλίνη σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και διαβήτη τύπου II [275], σε συνδυασμό με την ομαλοποίηση του λιπιδικού μεταβολισμού.

▪ ΛΙΠΙΔΙΑ ΚΑΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Η αυξημένη αερόβια ικανότητα των ατόμων με διαβήτη II σχετίζεται με λιγότερο αθηρογονικό λιπιδικό προφίλ, το οποίο δύναται να μειώσει τον επιταχυνόμενο ρυθμό αθηροσκλήρυνσης (λόγω της νόσου του διαβήτη) και θνησιμότητας [272]. Ορισμένες έρευνες βρήκαν ότι μετά τη διεξαγωγή άσκησης, οι διαβητικοί II παρουσίασαν τις αναμενόμενες ευνοϊκές αλλαγές στα επίπεδα TG [276-280], ολικής χοληστερόλης [276, 277, 281] και του λόγου HDL-Chol/LDL-Chol [281], ενώ σύμφωνα με ευρήματα άλλων ερευνών δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή [274]. Επιπλέον αναφέρεται ότι η μείωση των επιπέδων TG και ολικής χοληστερόλης μπορεί να επιτευχθεί πιο εύκολα μέσω ενός προγράμματος απώλειας σωματικού βάρους [276, 282], παρόλο που οι αλλαγές στα επίπεδα λιπιδίων είναι ανεξάρτητες του σωματικού βάρους [267].

Ακόμη η ένταση, η διάρκεια και η συχνότητα της άσκησης δύναται να επηρεάσει τις παρατηρούμενες μεταβολές των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών. Η ένταξη της συμβουλευτικής όσον αφορά στη διατροφή με σκοπό τη μείωση της πρόσληψης κορεσμένου λίπους και την απώλεια σωματικού βάρους συμβάλλουν σημαντικά στο μέγεθος της παρατηρούμενης αλλαγής στο λιπιδαιμικό προφίλ.

5.1.4 ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΚΗΣΗΣ, ΜΥΪΚΩΝ ΤΡΙΓΛΕΚΕΡΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας σε συνδυασμό με τη μείωση του σωματικού βάρους αποτελούν την 1^η γραμμή θεραπείας της παχυσαρκίας και του μη ινσουλινोεξαρτώμενου διαβήτη. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η άσκηση οδηγεί σε βελτιωμένη δράση της ινσουλίνης περιγράφονται επαρκώς μέσα από μελέτες και περιλαμβάνουν την αύξηση των GLUT-4 υποδοχέων της ινσουλίνης [283, 284], της δραστηριότητας της εξοκινάσης [285] και της συνθάσης του γλυκογόνου [286].

Λεδομένης της σχέσης μεταξύ αυξημένου περιεχομένου μυϊκών TG και ινσουλινοαντίστασης, η περιοδική εξάντληση των μυϊκών λιπιδίων κατά την άσκηση συνδέεται ισχυρά με οξεία βελτίωση της δράσης της ινσουλίνης. Μάλιστα τα μυϊκά TG παρέχουν υπόστρωμα για την πραγματοποίηση οξειδωτικού ενεργειακού μεταβολισμού κατά την άσκηση μέτριας έντασης [195]. Ωστόσο σε αθλητές αντοχής που χαρακτηρίζονται από υψηλή ινσουλινοευαισθησία, τα

επίπεδα μυϊκών TG έχει αναφερθεί ότι είναι παρόμοια [287] ή ακόμη υψηλότερα [173] συγκριτικά με άτομα που διάγουν καθιστική ζωή και ότι δύναται να αυξηθούν στα παραπάνω άτομα λόγω αυξημένης φυσικής δραστηριότητας [187].

Η αερόβια άσκηση σχετίζεται αντίστροφα με ήπιες, ευεργετικές αλλαγές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και της ανοχής στη γλυκόζη [273, 288-290]. Στις παραπάνω μελέτες η διάρκεια της άσκησης ποικίλει από 6-12 μήνες και μάλιστα βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη βρέθηκε στα αρχικά στάδια διαβήτη II λόγω άσκησης επτά συνεχόμενων ημερών [277]. Ορισμένες μελέτες [281, 291, 292] έδειξαν ότι η ήπια-μέτριας έντασης άσκηση διάρκειας 12 εβδομάδων έως 2 έτη δε συνέβαλλε στη βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ σε διαβητικούς τύπου II. Επιπλέον αξίζει να αναφερθεί ότι σε μία έρευνα ηλικιωμένων διαβητικών II ατόμων δεν παρατηρήθηκε παρόμοια αλλαγή της γλυκόζης αίματος με την αντίστοιχη σε νεότερα άτομα [267]. Ακόμη οι ευνοϊκές μεταβολές της ανοχής στη γλυκόζη εξασθενίζουν 72 ώρες μετά το πέρας της άσκησης σε διαβητικούς τύπου II και μάλιστα αποτελούν αντανάκλαση της τελευταίας συνεδρίας άσκησης παρά της προπόνησης γενικότερα [277, 293]. Επομένως η τακτική φυσική δραστηριότητα συστήνεται στα διαβητικά άτομα II με σκοπό τη διατήρηση των χαμηλών επιπέδων γλυκόζης.

Σε κάποια διαβητικά άτομα τύπου II, η διαθεσιμότητα της γλυκόζης μέσω της ινσουλίνης παρουσίασε βελτίωση ύστερα από μία περίοδο άσκησης [263, 288, 289, 293]. Μάλιστα μετά τη διεξαγωγή άσκησης η ινσουλινοευαισθησία των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού δύναται να βελτιωθεί σε συνδυασμό με μεταβολή ή μη της σύστασης σώματος [193, 263, 293, 294]. Επομένως η τακτική σωματική άσκηση ενδείκνυται στην περίπτωση των διαβητικών τύπου II για τη διατήρηση της ινσουλινοευαισθησίας σε φυσιολογικά επίπεδα.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η ινσουλινοαντίσταση οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης γλυκόζης από το ήπαρ κατά 35-40% συγκριτικά με τους υγιείς μη διαβητικούς [253, 295]. Ορισμένες έρευνες [253, 296], εκτός κάποιων [277], έδειξαν ότι η άσκηση αυξάνει την περιφερική και σπλαχνική ινσουλινοευαισθησία σε διαβητικούς τύπου II, η οποία διαρκεί περίπου από 12-24 ώρες μετά τη διεξαγωγή αυτής, ενώ η καμπύλη της ινσουλίνης δεν ομαλοποιείται πλήρως μετά από οξεία περίοδο άσκησης [296]. Ακόμη δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την επίδραση της άσκησης υψηλής έντασης στην ινσουλινοευαισθησία σε διαβητικά II άτομα, καθώς ορισμένες έρευνες [296] βρήκαν βελτιωμένη ινσουλινοευαισθησία ανεξάρτητα από την ένταση της άσκησης και άλλες [277] έδειξαν ινσουλινοαντίσταση με διάρκεια 60 λεπτών μετά τη διεξαγωγή αυτής.

Ωστόσο οι παραπάνω διαφοροποιήσεις θα μπορούσαν να αποδοθούν στις διαφορετικές μεθόδους αξιολόγησης της ινσουλινοευαισθησίας, στη διαφορετική ένταση της άσκησης καθώς και στην πιθανή ετερογένεια μεταξύ των διαβητικών ατόμων. Γενικότερα η σύσταση αφορά

στην τακτική άσκηση χαμηλής-μέτριας έντασης με σκοπό τη μείωση της ινσουλινοαντίστασης σε διαβητικούς τύπου II.

Συγκρίνοντας υγιή άτομα με παχύσαρκα διαβητικά τύπου II και μη διαβητικά παχύσαρκα, βρέθηκε ότι η ινσουλινοαντίσταση είναι χαρακτηριστικό των τελευταίων. Επιπλέον υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του πηλίκου ινσουλίνης/γλυκόζης (GIR-δείκτης ινσουλινοευαισθησίας) και του ΔΜΣ, ενώ σε προπονημένα άτομα η ινσουλινοευαισθησία εμφανίζεται αρκετά αυξημένη.

Με σκοπό να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα της ήπιας φυσικής δραστηριότητας (περπάτημα) και του περιορισμού της διαιτητικής πρόσληψης (σύνολο προσλαμβανόμενων θερμίδων: 1000-1600 kcal/ημέρα) στη ινσουλινοευαισθησία σε παχύσαρκα διαβητικά άτομα τύπου II πραγματοποιήθηκαν οι παρακάτω έρευνες. Οι ομάδες παρέμβασης ήταν αυτή που ακολούθησε αποκλειστικά δίαιτα, αυτή που εφάρμοσε συνδυασμό δίαιτας και άσκησης και υπήρχε και η ομάδα ελέγχου. Μετά από παρέμβαση 6-8 εβδομάδων το σωματικό βάρος μειώθηκε στις ομάδες παρέμβασης, ενώ ο δείκτης ινσουλινοευαισθησίας μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα άσκησης συγκριτικά με την ομάδα δίαιτας στην οποία δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές. Επιπλέον βρέθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού ρυθμού κάθαρσης της γλυκόζης και του κατά μέσου όρου αριθμού των βημάτων καθημερινά, καθώς και με τη μείωση του σωματικού βάρους. Επομένως το απλό περπάτημα συστήνεται ως μια ασφαλής και εύκολα υλοποιήσιμη μέθοδος θεραπείας σε διαβητικά παχύσαρκα άτομα τύπου II, τόσο στη μείωση του σωματικού βάρους όσο και στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας [297].

Σύμφωνα με τη μελέτη του Joseph, 2001 [298] ο βραχυχρόνιος ενεργειακός περιορισμός (4 εβδομάδες) που συμβάλλει σε ήπια μείωση του σωματικού βάρους και της λιπώδους μάζας σώματος, δε φαίνεται να δρα ευεργετικά στην ινσουλινοευαισθησία. Μάλιστα η άσκηση αντίστασης σε συνδυασμό με εφαρμογή υποθερμιδικής δίαιτας προστατεύει την απώλεια μυϊκής μάζας, αλλά δε φαίνεται να έχει συνεργιστικό αποτέλεσμα στη δράση της ινσουλίνης. Οι παραπάνω συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι πιθανότατα μια μεγαλύτερη μείωση του βάρους ή της λιπώδους μάζας θα απαιτούνταν προκειμένου να διαπιστωθεί μεταβολή στη δράση της ινσουλίνης.

Οι Janssen, 2002 [299] επιπλέον ανέφεραν ότι η απώλεια σωματικού βάρους συνδέεται με αντίστοιχη μείωση των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου σε παχύσαρκες γυναίκες. Ωστόσο η παρατηρούμενη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ δε φάνηκε να επιτείνεται από την συμμετοχή σε άσκηση αντοχής ή αντίστασης. Επιπρόσθετα οι Liao, 2002 [300] συνέκριναν τα αποτελέσματα δίαιτας σε συνδυασμό με άσκηση αντίστασης ή αντοχής αντίστοιχα και κατέληξαν ότι η μείωση του προσλαμβανόμενου διαιτητικού λίπους και η τακτική συμμετοχή σε άσκηση αντοχής μειώνει το ΔΜΣ και βελτιώνει τη σύσταση σώματος και την κατανομή λίπους στο σώμα και πα-

ρεπόμενα δύναται να καθυστερήσει ή να παρεμποδίσει την έναρξη διαβήτη II σε Αμερικάνους Ιάπωνες με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη.

Ο McAuley, 2002 [301] έδειξε ότι το μέτριο επίπεδο διαιτητικών συστάσεων και αυτών που αφορούσαν στη φυσική δραστηριότητα δε συνέβαλλαν στη σημαντική βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, συγκρινόμενο με ένα πιο εντατικό πρόγραμμα. Ωστόσο σύμφωνα με αποτελέσματα προγενέστερων μελετών η μακροχρόνια συμμετοχή σε ήπιο τρέξιμο οδήγησε σε αύξηση της δράσης της ινσουλίνης, χωρίς να επηρεάσει το ΔΜΣ ή τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου [302]. Πρόσφατα, οι Laaksonen, 2002 [303] ανέφεραν ότι τα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας στον ελεύθερο χρόνο (LTPA) σε άνδρες υψηλού κινδύνου μείωναν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου μελλοντικά συγκριτικά με άνδρες που διήγαν καθιστική ζωή.

Ακόμη σύμφωνα με τους Nagasawa, 1990 [304] η επίδραση της άσκησης στην ινσουλινοευαισθησία φθίνει μέσα σε χρονικό διάστημα 3 ημερών από το πέρας αυτής και σχεδόν εξαφανίζεται μετά από 7 ημέρες αποχής από άσκηση. Επιπλέον μια μετανάλυση κλινικών δοκιμών (με ομάδα ελέγχου) σχετικά με τα αποτελέσματα αυτής σε διαβητικά άτομα τύπου II έδειξε ότι η άσκηση συνέβαλλε στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά ένα ποσοστό που θα μπορούσε να οδηγήσει στη μείωση κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών σχετιζόμενων με το διαβήτη [305].

Οι Krotkiewski, 1985 [273] μελέτησαν τη μακροχρόνια επίδραση της άσκησης στην έκκριση της ινσουλίνης και στην αποτελεσματικότητα του μεταβολισμού της γλυκόζης στην παχυσαρκία και στο μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη και υπογράμμισαν τη σπουδαιότητα της άσκησης στην αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας, η οποία οδηγεί παρεπόμενα στη βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ των διαβητικών II ασθενών.

Γενικά η επίδραση της άσκησης στο μεταβολισμό της γλυκόζης, σύμφωνα με μελέτες, χαρακτηρίζεται ως μέτρια και μικρής διάρκειας [257, 271, 306], παρά την ύπαρξη οργανωμένων ερευνών που αποδεικνύουν ότι αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος δύναται να μειωθούν μέσω άσκησης, εξαιτίας αυξημένης περιφερικής ινσουλινοευαισθησίας [307].

Όσον αφορά στα αποτελέσματα της μελέτης [273] δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές του σωματικού βάρους και λίπους καθώς και της μάζας των κυττάρων, ενώ η ανοχή στη γλυκόζη βελτιώθηκε στην ομάδα διαβητικών τύπου II αποκλειστικά (συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και παχύσαρκων ατόμων με φυσιολογική ανοχή). Στα διαβητικά άτομα και στην ομάδα ελέγχου οι υψηλές τιμές C-πεπτιδίου μειώθηκαν, ενώ οι τιμές ινσουλίνης περιφερειακά δε μεταβλήθηκαν. Επιπλέον η διαθεσιμότητα της γλυκόζης ήταν παρόμοια στα διαβητικά II άτομα και στην ομάδα ελέγχου, ενώ παρατηρήθηκε βελτίωση της μέγιστης και υπομέγιστης ποσότητας ινσουλίνης στις παραπάνω δύο ομάδες.

Τα παραπάνω ευρήματα αποδεικνύουν ότι η έκκριση και η αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης μεταβάλλονται λόγω αυξημένης φυσικής δραστηριότητας με διαφορετικό τρόπο σε διαφορετικές κλινικές ομάδες. Ακόμη φαίνεται ότι σε συνθήκες ινσουλινοαντίστασης με αυξημένη έκκριση ινσουλίνης (όπως υποδεικνύουν οι αυξημένες συγκεντρώσεις C-πεπτιδίου), η αύξηση της περιφερικής ινσουλινοευαισθησίας οδηγεί σε μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης, το οποίο όμως δε συνδέεται με τη βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη. Στο διαβήτη τύπου II που χαρακτηρίζεται από χαμηλή έκκριση ινσουλίνης, η άσκηση συμβάλλει σε αυξημένη έκκριση αυτής πιθανότατα μέσω ενεργοποίησης του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η περιφερική συγκέντρωση της ινσουλίνης δε μεταβάλλεται, υποδηλώνοντας ότι η επιπλέον παραγόμενη ινσουλίνη αιχμαλωτίζεται από το ήπαρ. Ο παραπάνω μηχανισμός, καθώς και η βελτιωμένη περιφερική απόκριση στην ινσουλίνη που παρατηρείται τόσο σε κυτταρικό όσο και σε επίπεδο ολόκληρου του οργανισμού, πιθανότατα συμβάλλει στη βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη.

Η υπερινσουλιναιμία παρατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες παχυσαρκίας (κανονική, υψηλή και χαμηλή έκκριση ινσουλίνης). Μάλιστα η υπερέκκριση ινσουλίνης βρέθηκε στην ομάδα HIS (high insulin secretion), ενώ στην ομάδα LIS (low insulin secretion) η έκκριση ινσουλίνης βρέθηκε να είναι μειωμένη. Τα παραπάνω ευρήματα αποδεικνύουν την ύπαρξη διαφορετικών αιτιών υπερινσουλιναιμίας στην παχυσαρκία. Μια πιθανή εξήγηση είναι οι διαφοροποιήσεις όσον αφορά στην πρόσληψη της ινσουλίνης από το ήπαρ και μάλιστα εάν αυτή είναι η κύρια εξήγηση του μοριακού λόγου ινσουλίνης και C-πεπτιδίου, τότε συνεπάγεται ότι μικρό ποσοστό της ινσουλίνης που ήδη έχει εκκριθεί προσλαμβάνεται από το ήπαρ στην ομάδα LIS, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στις ομάδες HIS και NIS (normal insulin secretion) θα είναι περίπου 70% και 60%. Οι παραπάνω παρατηρήσεις επιβεβαιώνονται και από προηγούμενες έρευνες [308, 309].

Στην περίπτωση της ομάδας των παχύσαρκων μη διαβητικών στη μελέτη των Krotkiewski, 1985 [273] η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας δεν επέφερε σημαντικές αλλαγές στις μεταβολικές και ορμονικές μεταβλητές. Όταν όμως πραγματοποιήθηκε διαχωρισμός των ομάδων βάση της έκκρισης ινσουλίνης, βρέθηκε ότι τα άτομα με κανονική και υψηλή έκκριση αυτής παρουσίασαν μειωμένη έκκριση ύστερα από άσκηση. Το παραπάνω εύρημα επιβεβαιώνεται και από άλλες έρευνες που χρησιμοποίησαν είτε την ινσουλίνη [310] είτε το C-πεπτίδιο [273] ως μέτρο. Ωστόσο σε παχύσαρκα άτομα με χαμηλή έκκριση ινσουλίνης, η άσκηση συνέβαλλε στην αύξηση των επιπέδων του C-πεπτιδίου. Σε συμφωνία με άλλες έρευνες [307, 311] δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές της ανοχής στη γλυκόζη ή των μεταβλητών σύστασης σώματος.

Όπως είναι γνωστό σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II παρατηρείται βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ μέσω άσκησης, χωρίς να σημειώνονται αλλαγές της σύστασης σώματος ή των επιπέδων ινσουλίνης (σημειώνεται ότι η συγκέντρωση του C-πεπτιδίου αυξάνεται). Μία πιο λεπτομερής ανάλυση του παραπάνω φαινομένου αποκαλύπτει ότι η αύξηση είναι πιο έκδηλη σε ασθε-

νείς που αρχικά είχαν χαμηλά επίπεδα C-πεπτιδίου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η φυσική δραστηριότητα προκαλεί αύξησης της έκκρισης ινσουλίνης.

Επομένως σε συνθήκες αυξημένης έκκρισης ινσουλίνης, η άσκηση συμβάλλει σε μειωμένη έκκριση αυτής. Σε αντίθεση, σε άτομα με μη φυσιολογική μειωμένη έκκριση ινσουλίνης παρατηρείται αύξηση αυτής ύστερα από άσκηση. Μάλιστα η υπερέκκριση ινσουλίνης συνήθως θεωρείται το αποτέλεσμα αυξημένης περιφερικής αντίστασης της ινσουλίνης, η οποία όταν μειώνεται λόγω άσκησης παρατηρείται και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Ωστόσο δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος ο λόγος για τον οποίο παρατηρείται αύξηση της ινσουλινοέκκρισης σε άτομα με ήδη χαμηλή έκκριση αυτής. Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας οδηγεί σε βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας στους χολινεργικούς [312] διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης. Έτσι προτείνεται ότι η αυξημένη ινσουλινοευαισθησία αποτελεί την αιτία αυξημένης παραγωγής ινσουλίνης μετά από άσκηση, σε συνθήκες χαμηλής έκκρισης ινσουλίνης.

Στη μελέτη των Krotkiewski, 1985 [273] η μεταβολή της συγκέντρωσης του C-πεπτιδίου μετά από άσκηση ήταν πολύ πιο έντονη συγκριτικά με αυτή της ινσουλίνης. Η συγκέντρωση της ινσουλίνης περιφερικά δεν παρουσίασε καμία σημαντική μεταβολή λόγω άσκησης, είτε η συγκέντρωση του C-πεπτιδίου ήταν χαμηλή είτε υψηλή. Μάλιστα το γεγονός της μη μεταβολής της ινσουλίνης παρά τις αλλαγές στην έκκριση αυτής υποδηλώνουν ότι η πρόσληψη αυτής από το ήπαρ ή περιφερικά μεταβάλλεται.

Επιπλέον η κάθαρση της ινσουλίνης δε διαφοροποιήθηκε σημαντικά μετά την άσκηση, υποδηλώνοντας ότι η απομάκρυνση της ινσουλίνης από την περιφέρεια δε μεταβλήθηκε, κάτι το οποίο προτείνει την αλλαγή στην πρόσληψη ινσουλίνης από το ήπαρ. Είναι απόλυτα λοιπόν λογικό να υποθεθεί ότι η επιπλέον παραγωγή ινσουλίνης λόγω άσκησης, η οποία αιχμαλωτίζεται από το ήπαρ, συνέβαλλε στη βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη που παρατηρήθηκε σε διαβητικά II άτομα στα οποία η αρχική έκκριση ινσουλίνης ήταν μη φυσιολογική.

Όπως φαίνεται από ποικίλες έρευνες ο ρόλος του λιπώδους ιστού είναι ελάσσονος σημασίας στην ομοιόσταση της γλυκόζης σε επίπεδο ολόκληρου του οργανισμού συγκριτικά με το ήπαρ και τους μύες [313]. Ωστόσο επειδή η ινσουλινοευαισθησία και η απόκριση της ινσουλίνης στα λιπώδη κύτταρα φαίνεται να αντανάκλα τη σοβαρότητα της δυσανοχής στη γλυκόζη σε διαβητικά II άτομα [314, 315], πραγματοποιήθηκαν μελέτες που αφορούσαν στα κύτταρα που προέρχονταν από το ενδοκοιλιακό λίπος.

Η σύνδεση της ινσουλίνης έχει βρεθεί ότι δεν παρεκκλίνει από τη φυσιολογική σε λιπώδη κύτταρα προερχόμενα από διαβητικά τύπου II άτομα και παχύσαρκα [314, 315]. Η μελέτη των Krotkiewski, 1985 [273] επιβεβαιώνει το παραπάνω. Στα μονοκύτταρα βρέθηκε μόνο αυξημένη σύνδεση της ινσουλίνης [316, 317], αλλά αυτού του είδους κύτταρα δεν αποτελούν φυσικό στό-

χο της ινσουλίνης. Ακόμη έχει αναφερθεί αυξημένη σύνδεση της ινσουλίνης με λιπώδη κύτταρα σε ποντίκια μετά από άσκηση [318].

Στην έρευνα των Krotkiewski, 1985 [273] τόσο η σύνδεση της ινσουλίνης όσο και η ινσουλिनοευαισθησία, ως μέτρα αντιλιπολυτικής δράσης, δεν παρουσίασαν μεταβολή. Σε αντίθεση η απόκριση στην ινσουλίνη, όπως φαίνεται από τη μέγιστη ενσωμάτωση της γλυκόζης στα TG, ήταν σημαντικά βελτιωμένη μετά από άσκηση σε διαβητικά άτομα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

6.1 Η ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η αυξημένη επίπτωση της παχυσαρκίας τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες [319, 320] αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας και αυξάνει ολοένα και περισσότερο την ανάγκη για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών όσον αφορά στην παχυσαρκία. Παρόλο που ο ενεργειακός περιορισμός αποτελεί τον πυρήνα των στρατηγικών απώλειας σωματικού βάρους [4, 321], σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα η μείωση του βάρους λόγω αρνητικού ισοζυγίου το οποίο προκαλείται από την άσκηση, είναι συνδεδεμένη με μεγαλύτερη απώλεια ολικού σωματικού λίπους, με διατήρηση της μυϊκής μάζας σώματος καθώς και με αύξηση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής σε σύγκριση με ισοδύναμη απώλεια σωματικού βάρους λόγω δίαιτας και μάλιστα σύμφωνα με αποτελέσματα ερευνών η άσκηση η οποία δεν ακολουθείται από μείωση του σωματικού βάρους σχετίζεται με σημαντική μείωση του κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, δηλαδή μείωση του ενδοκοιλιακού λίπους [322]. Υπάρχουν λιγοστά δεδομένα σχετικά με την αποκλειστική χρησιμότητα της άσκησης (π.χ χωρίς ενεργειακό περιορισμό) ως στρατηγική για τη μείωση του ποσοστού της παχυσαρκίας σε γυναίκες. Παρόλο που υπάρχουν προγράμματα άσκησης που περιελάμβαναν γυναίκες, λιγοστά από αυτά πρότειναν κάποιο πρόγραμμα του οποίου η εφαρμογή θα συνεπάγονταν αξιοσημείωτη απώλεια σωματικού βάρους [323].

Σε αντίθεση με τα παραπάνω όταν η άσκηση μέτριας έντασης διεξάγεται από γυναίκες παρατηρείται μεγαλύτερη υδατανθρακική και λιπιδική οξείδωση συγκριτικά με τους άνδρες [324, 325]. Επιπλέον η άσκηση στην περίπτωση των γυναικών συνδέεται με αυξημένη λιπόλυση του ενδοκοιλιακού λίπους [326], υποστηρίζοντας ότι η απώλεια σωματικού βάρους λόγω άσκησης σχετίζεται με μείωση του υποδόριου ενδοκοιλιακού λίπους. Εάν η παραπάνω άποψη είναι ορθή, τότε θα συνεπάγονταν σημαντικές συνέπειες σχετικά με τη δημόσια υγεία, εφόσον είναι γνωστό ότι η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου όσον αφορά στην υγεία

[299, 327].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης [328] με σκοπό τον καθορισμό της ανεξάρτητης επίδρασης της διαίτας και άσκησης στην ινσουλινοαντίσταση σε παχύσαρκες γυναίκες, η καθημερινή άσκηση δίχως ενεργειακό περιορισμό σχετίζονταν με σημαντική μείωση του ολικού, του ενδοκοιλιακού λίπους και της ινσουλινοαντίστασης σε γυναίκες, ενώ η άσκηση που δε συνεπάγονταν απώλεια σωματικού βάρους σχετίζονταν με σημαντική μείωση του ολικού και ενδοκοιλιακού λίπους στον ίδιο βαθμό. Μάλιστα στη συγκεκριμένη μελέτη τα άτομα εντάχθηκαν σε μία από τις παρακάτω ομάδες: α) απώλεια σωματικού βάρους λόγω διαίτας β) απώλεια σωματικού βάρους λόγω άσκησης γ) διεξαγωγή άσκησης δίχως μείωση του σωματικού βάρους δ) ομάδα ελέγχου με σκοπό τη διατήρηση του σωματικού βάρους.

Όσον αφορά στα αποτελέσματα της μελέτης, το σωματικό βάρος μειώθηκε κατά 6,5% στις ομάδες απώλειας σωματικού βάρους, ενώ παρέμεινε αμετάβλητο στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα που ακολούθησε αποκλειστικά άσκηση. Η μείωση της περιφέρειας μέσης ήταν μεγαλύτερη στις ομάδες που παρατηρήθηκε απώλεια σωματικού βάρους συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και αποκλειστικής άσκησης, ωστόσο οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των παραπάνω ομάδων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μείωση της περιφέρειας μέσης στην ομάδα άσκησης δίχως απώλεια βάρους ήταν μεγαλύτερη συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου, μικρότερη σχετικά με την ομάδα άσκησης με μείωση του βάρους, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά διαφορετική της ομάδας που ακολούθησε διαίτα με συνεπαγόμενη μείωση του σωματικού βάρους.

Επιπλέον η καρδιοαναπνευστική αντοχή βελτιώθηκε σημαντικά στις ομάδες που ακολούθησαν πρόγραμμα άσκησης, ενώ η μείωση του ολικού και ενδοκοιλιακού λίπους ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα άσκησης και απώλειας βάρους συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες.

Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση του ολικού λίπους στις ομάδες απώλειας σωματικού βάρους. Ωστόσο η κατά μέσο όρο μείωση αυτού ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα άσκησης με απώλεια σωματικού βάρους συγκριτικά με την ομάδα διαίτας με συνεπαγόμενη μείωση του βάρους. Δηλαδή η απώλεια ολικού λίπους σχετίζεται ισχυρά με τη μείωση του σωματικού βάρους, όπως φαίνεται από τις ομάδες στις οποίες παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους, ωστόσο οι παραπάνω παράμετροι δεν εμφάνιζαν ισχυρή συσχέτιση στην ομάδα που δε σημειώθηκε απώλεια σωματικού βάρους. Αναφέρεται επιπλέον ότι η μυϊκή μάζα δε μεταβλήθηκε μεταξύ των ομάδων της μελέτης, ενώ η αύξηση αυτής στην ομάδα άσκησης δίχως μείωση του βάρους ήταν στατιστικά διαφορετική από την απώλεια μυϊκής μάζας στην ομάδα διαίτας με συνεπαγόμενη απώλεια σωματικού βάρους.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μείωση του ολικού κοιλιακού λίπους (κοιλιακό υποδόριο λίπος και σπλαχνικό λίπος) ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα άσκησης με συνεπαγόμενη απώλεια σωματικού βάρους, ενώ το σπλαχνικό λίπος μειώθηκε σε όλες τις ομάδες της μελέτης εκτός της ομά-

δας ελέγχου, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών.

Όσον αφορά στη διαθεσιμότητα της γλυκόζης βελτιώθηκε σημαντικά λόγω άσκησης με συνεπαγόμενη απώλεια σωματικού βάρους συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ η διαθεσιμότητα της γλυκόζης στην ομάδα δίαιτας με απώλεια βάρους και άσκησης δίχως μείωση του βάρους δε μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά. Επιπλέον δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις στη γλυκόζη νηστείας ή στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι η ινσουλινοευαισθησία βελτιώθηκε περισσότερο στην ομάδα άσκησης με συνακόλουθη απώλεια σωματικού βάρους συγκριτικά με τις υπόλοιπες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης του Ross, 2004 [328] η απώλεια σωματικού βάρους λόγω μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης και η αντίστοιχη ισοδύναμη λόγω άσκησης, είναι συνδεδεμένη με μεγαλύτερη μείωση του ολικού και του κοιλιακού λίπους και με μεγαλύτερη βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής. Μάλιστα η άσκηση που δε συνεπάγονταν απώλεια σωματικού βάρους σχετίζονταν με στατιστικά σημαντική μείωση του ολικού καθώς και του κοιλιακού λίπους. Οι παραπάνω παρατηρήσεις αποτελούν καινοτόμα στοιχεία και υποστηρίζουν ισχυρά τον ισχυρισμό κατά τον οποίο η καθημερινή φυσική δραστηριότητα που συνεπάγεται ή όχι μείωση του σωματικού βάρους, αναγνωρίζεται ως μία αποτελεσματική στρατηγική επιτυχούς αντιμετώπισης της παχυσαρκίας σε γυναίκες με ινσουλινοαντίσταση. Επιπλέον υπογραμμίζεται ο ρόλος της περιφέρειας μέσης ως σημαντικό εργαλείο για τον καθορισμό των πλεονεκτημάτων της μείωσης του σωματικού βάρους και προτείνεται ότι η αποκλειστική χρήση του ΔΜΣ δύναται να καλύπτει εν μέρει τα θετικά αποτελέσματα της άσκησης, ως στρατηγική αντιμετώπισης της παχυσαρκίας.

Λόγω απουσίας από τη βιβλιογραφία τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης της αποτελεσματικότητας προγραμμάτων απώλειας βάρους λόγω άσκησης και δίαιτας στη μείωση της παχυσαρκίας σε γυναίκες και λόγω ύπαρξης μη-τυχαιοποιημένων μελετών άσκησης σε γυναίκες που δύσκολα θα παρατηρούνταν αξιοσημείωτη απώλεια σωματικού βάρους [323], η μελέτη του Ross, 2004 [328] έρχεται να δώσει απάντηση στη σχετική συμμετοχή δίαιτας και άσκησης στη μείωση του βάρους καθώς και τις συνέπειες αυτών στο μεταβολικό προφίλ. Πρόσφατα ο Irwin, 2003 [329] παρατήρησε ότι ένα πρόγραμμα άσκησης συνολικής διάρκειας 12 μηνών σχετίζονταν με στατιστικά σημαντική μείωση του ολικού και κοιλιακού λίπους συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου σε ηλικιωμένες γυναίκες. Στην παραπάνω μελέτη μείωση του σωματικού βάρους κατά 2 κιλά επέφερε μείωση του σπλαχνικού λίπους κατά 7%, ενώ απώλεια 7 κιλών είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του ενδοκοιλιακού λίπους κατά 30%.

Επιπλέον τα αποτελέσματα της μελέτης του Ross, 2004 [328] σύμφωνα με τα οποία παρατηρήθηκε μείωση του ολικού και κοιλιακού λίπους (18% και 20% αντίστοιχα) σε γυναίκες που ακολούθησαν πρόγραμμα άσκησης 60 λεπτών/ημέρα δίχως ενεργειακό περιορισμό, είναι παρό-

μοια με αυτά των Slentz, 2004 [330]. Η τελευταία μελέτη ανέφερε ότι σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα (άνδρες και γυναίκες) που δεν ακολουθούσαν υποθερμιδικό πρόγραμμα, η διεξαγωγή άσκησης διάρκειας 45 λεπτών με συχνότητα 4 φορές/εβδομάδα σχετίζεται με σημαντική μείωση τόσο του ολικού όσο και του κοιλιακού λίπους (ενδεικτική η περιφέρεια μέσης για τη μέτρηση του κοιλιακού λίπους). Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνονται από παρόμοιες μελέτες [322] και έτσι προτείνεται ότι η καθημερινή αύξηση της φυσικής δραστηριότητας δίχως ενεργειακό περιορισμό διάρκειας 45-60 λεπτών στο 65%-80% της μέγιστης καρδιακής παροχής σχετίζεται με σημαντική μείωση της παχυσαρκίας ανεξάρτητα από το φύλο.

Ωστόσο τα παραπάνω ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με τη μελέτη των Donnelly, 2003 [331] που διεξήγαγε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη και παρατήρησε ότι οι υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες παρουσίαζαν αντίσταση στην απώλεια σωματικού βάρους, ως απάντηση σε άσκηση που πραγματοποιούνταν 5 φορές/εβδομάδα. Μάλιστα στην προκειμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το διπλά σημασμένο νερό στο μισό γυναικείο πληθυσμό, το οποίο έδειξε ότι οι γυναίκες βρίσκονταν σε αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας κατά 200 kcal/ημέρα. Ωστόσο η παρατηρούμενη αντίσταση μείωσης του σωματικού βάρους αποτελεί ένα περίπλοκο φαινόμενο για το οποίο δε δόθηκε κάποια εξήγηση. Γι' αυτό άλλωστε απαιτείται η διεξαγωγή και άλλων ερευνών προκειμένου να διαλευκανθεί το παραπάνω φαινόμενο.

Ένα καινοφανές στοιχείο της έρευνας των Ross, 2004 [328] είναι η ανεξάρτητη επίδραση της άσκησης στη σημαντική μείωση του ολικού (7%), του κοιλιακού (10%) και σπλαχνικού λίπους (18%). Ωστόσο τα παραπάνω ποσοστά δε διαφοροποιούνται από αυτά που παρατηρήθηκαν στην ομάδα που ακολούθησε δίαιτα με συνεπαγόμενη απώλεια σωματικού βάρους. Η περαιτέρω μείωση του κοιλιακού λίπους λόγω άσκησης είναι σύμφωνη με προηγούμενες μελέτες, καθώς η μέτριας έντασης άσκηση στις γυναίκες συνδέεται με σημαντική αύξηση της λιπόλυσης στον υποδόριο κοιλιακό λιπώδη ιστό συγκριτικά με το μηριαίο λιπώδη ιστό [326, 332]. Σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι ο αυξημένος λιπώδης ιστός συνεπάγεται αύξηση του κινδύνου όσον αφορά στην υγεία [4, 299, 327] και ότι η αυξημένη καρδιοαναπνευστική αντοχή σχετίζεται με μείωση της θνησιμότητας και νοσηρότητας ανεξαρτήτως του ΔΜΣ [333, 334], η μελέτη των Ross, 2004 [328] παρέχει ισχυρές ενδείξεις ότι η άσκηση δίχως απώλεια σωματικού βάρους θα πρέπει να αποτελεί μία χρήσιμη στρατηγική μείωσης της παχυσαρκίας και των σχετιζόμενων ασθενειών. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μείωση της περιφέρειας μέσης χωρίς μείωση του σωματικού βάρους και χωρίς αντίστοιχη μείωση του ΔΜΣ υπογραμμίζει τη σπουδαιότητα του παραπάνω δείκτη για τον καθορισμό των πλεονεκτημάτων λόγω μείωσης της παχυσαρκίας και υποδηλώνει τη μη καταλληλότητα πιθανότατα του ΔΜΣ αναφορικά με τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης στη μείωση της επίπτωσης της παχυσαρκίας.

Δεδομένου ότι η μείωση του σωματικού βάρους αναστρέφει την ινσουλινοαντίσταση, η

οποία συνιστά χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας [182, 335, 336], προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι στη μελέτη των Ross, 2004 [328] η ινσουλινοευαισθησία δεν παρουσίασε βελτίωση στην ομάδα που ακολούθησε δίαιτα χωρίς απώλεια σωματικού βάρους, ενώ στην ομάδα άσκησης με συνεπαγόμενη μείωση του βάρους παρατηρήθηκε μείωση της ινσουλινοαντίστασης κατά 32%. Η παραπάνω μείωση αποτελεί ένα εντυπωσιακό φαινόμενο, δεδομένου ότι η ινσουλινοευαισθησία μετρήθηκε 4 ημέρες μετά το πέρας της τελευταίας συνεδρίας άσκησης. Επιπλέον θεωρείται πιθανόν ότι η βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης στην ομάδα άσκησης με απώλεια σωματικού βάρους μπορεί να αποδοθεί κατά ένα μεγάλο ποσοστό στη μεγαλύτερη μείωση του ολικού και κοιλιακού λιπώδους ιστού και στα αποτελέσματα της τελευταίας συνεδρίας φυσικής δραστηριότητας [337, 338]. Η παραπάνω άποψη είναι σύμφωνα με το εύρημα της μελέτης των Ross, 2004 [328] όπου η ινσουλινοευαισθησία δε βελτιώνεται στην ομάδα άσκησης δίχως απώλεια σωματικού βάρους.

Επομένως η μελέτη των Ross, 2004 [328] έδειξε ότι η ισοδύναμη απώλεια σωματικού βάρους λόγω άσκησης και δίαιτας σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση του ολικού και του κοιλιακού λίπους καθώς και μεγαλύτερη βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής αντίστοιχα. Οι παραπάνω παρατηρήσεις είναι σύμφωνες με αυτές παρόμοιας μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε παχύσαρκους άνδρες [322]. Και οι δύο παραπάνω μελέτες συνηγορούν στο ότι η άσκηση με ή χωρίς απώλεια βάρους συνιστά μια χρήσιμη στρατηγική μείωσης του ολικού και κοιλιακού λίπους, διατήρησης της μυϊκής μάζας καθώς και βελτίωσης της καρδιοαναπνευστικής αντοχής σε παχύσαρκα άτομα και των δύο φύλων. Η παραπάνω σύσταση ενδυναμώνεται από την άποψη ότι 60 λεπτά καθημερινής άσκησης συνδέεται με μακροχρόνια βελτίωση της διατήρησης του απολεσθέντος σωματικού βάρους [239]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η παραπάνω φυσική δραστηριότητα αποφέρει ακριβώς τα ίδια αποτελέσματα είτε πραγματοποιείται συνεχόμενα είτε σε διαστήματα, στοιχείο που δύναται να λειτουργήσει ενθαρρυντικά για την πλειοψηφία των παχύσαρκων ατόμων [248].

Η μελέτη των Ross, 2000 [322] κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η απώλεια σωματικού βάρους λόγω αυξημένης φυσικής δραστηριότητας χωρίς περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης μειώνει σημαντικά την παχυσαρκία (ιδιαίτερα την κεντρική παχυσαρκία) και την ινσουλινοαντίσταση σε παχύσαρκους άνδρες. Επιπλέον η άσκηση που δε συνεπάγονταν απώλεια σωματικού βάρους συνέβαλλε στη μείωση του κοιλιακού λίπους και λειτουργούσε ανασταλτικά στην επαναπρόσληψη του απολεσθέντος σωματικού βάρους.

Όπως είναι γνωστό η κεντρικού τύπου παχυσαρκία αποτελεί ένα ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα καρδιαγγειακών νοσημάτων και διαβήτη τύπου II, συγκρινόμενη με τη γενική παχυσαρκία [55, 339, 340], γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στην υπερβολική συσσώρευση σπλαχνικού λίπους, το οποίο σχετίζεται ισχυρά με την ινσουλινοαντίσταση [55, 188, 340] και τη δυσ-

λιπιδαιμία [55, 339].

Ο περιορισμός της ενεργειακής πρόσληψης αποτελεί την πιο κοινή μέθοδο περιορισμού της παχυσαρκίας [341]. Παρόλο που έχει παρατηρηθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας συνιστούν βασική αιτία της παχυσαρκίας [342], η αποκλειστική αύξηση της φυσικής δραστηριότητας δε θεωρείται αποτελεσματική στρατηγική περιορισμού της παχυσαρκίας. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας σε παχύσαρκους ενήλικες συμβάλλει σε ήπια μείωση του σωματικού βάρους-περίπου 1-2 κιλά-, ανεξάρτητα των αποτελεσμάτων του διαιτητικού περιορισμού [4]. Ωστόσο τα παραπάνω συμπεράσματα προέρχονται από μελέτες στις οποίες δε μετρώνταν η ατομική ενεργειακή κατανάλωση και πρόσληψη [343-345]. Επιπλέον σε πολλές μελέτες το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο που προκαλούνταν από την άσκηση ήταν ήπιο, με αποτέλεσμα να μην είναι αναμενόμενη η σημαντική μείωση του σωματικού βάρους [343-345].

Ακόμη είναι γνωστό ότι μία αποκλειστική συνεδρία φυσικής δραστηριότητας σχετίζεται με σημαντική βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας [346, 347]. Επιπλέον η απώλεια σωματικού βάρους σχετίζεται με βελτιωμένη δράση της ινσουλίνης [182, 335, 336, 348, 349]. Μάλιστα σύμφωνα με τα αποτελέσματα των Segal, 1991 [350] η επίδραση της άσκησης στην ινσουλινοευαισθησία δεν είναι ανεξάρτητη και δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης της ινσουλινοαντίστασης με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και το διαβήτη II [351], είναι σημαντική η διαπίστωση του ρόλου της άσκησης, δηλαδή εάν η άσκηση βελτιώνει τη δράση της ινσουλίνης ανεξάρτητα από την απώλεια λιπώδους μάζας.

Τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης δείχνουν ότι η απώλεια σωματικού βάρους λόγω άσκησης συμβάλλει στη μείωση του ολικού λίπους και βελτιώνει την καρδιοαναπνευστική αντοχή σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με ισοδύναμη απώλεια λόγω περιορισμένης ενεργειακής πρόσληψης. Επιπλέον αποδείχθηκε ότι όταν η απώλεια σωματικού βάρους λόγω άσκησης ή δίαιτας ήταν παρόμοια, η μείωση του κοιλιακού, του σπλαχνικού λίπους και της ινσουλινοαντίστασης ήταν παρόμοια. Έτσι η παραπάνω μελέτη υποστηρίζει ότι οποιαδήποτε ενέργεια, είτε ο ενεργειακός περιορισμός είτε η καθημερινή άσκηση χωρίς μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων, συνιστά αποτελεσματική στρατηγική μείωσης της παχυσαρκίας σε μέτρια παχύσαρκους άνδρες. Επιπλέον ακόμη και η πραγματοποίηση άσκησης χωρίς συνεπαγόμενη μείωση του βάρους αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο απώλειας κοιλιακού λίπους και πρόληψης περαιτέρω σωματικού βάρους.

Παρόλο που η μελέτη του Ross, 2000 [322] έδειξε ότι ο διαιτητικός περιορισμός συμβάλλει στην αποτελεσματική μείωση του ολικού και κοιλιακού λίπους, επιπλέον φάνηκε ότι καθημερινή άσκηση διάρκειας 60 λεπτών/ημέρα συνολικής διάρκειας 12 εβδομάδων χωρίς ενεργειακό περιορισμό συνδέεται με μείωση του σωματικού βάρους (7,6 κιλά), του ολικού λίπους (6,1

κιλά), του κοιλιακού λίπους (1,9 κιλό) και του σπλαχνικού λίπους (1,0 κιλό).

Ένα καινοτόμο στοιχείο της παραπάνω μελέτης είναι το γεγονός ότι μείωση του σωματικού βάρους κατά 8% είτε λόγω άσκησης είτε λόγω δίαιτας συνδέεται με παρόμοια μείωση του κοιλιακού και σπλαχνικού λίπους καθώς και της περιφέρειας μέσης. Επιπλέον παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση του λόγου του σπλαχνικού προς το υποδόριο λίπος, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι σε περιόδους αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας, η αλλαγή της κατανομής του λίπους ευνοεί τη μείωση του σπλαχνικού λίπους, ανεξάρτητα με τον παράγοντα που προκάλεσε το αρνητικό ισοζύγιο (δίαιτα ή άσκηση) [352]. Η προτίμηση του οργανισμού στη διάσπαση του σπλαχνικού λίπους συγκριτικά με το υποδόριο, υποδηλώνει ότι το 1^ο είναι πιο ευαίσθητο στη λιπολυτική διέγερση συγκριτικά με το 2^ο [353] καθώς και περισσότερο ανθεκτικό στην καταστολή της ινσουλίνης [354]. Μάλιστα αναφέρεται ότι η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους περισσότερο από 135 cm² στους άνδρες συνδέεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και διαβήτη II [355]. Σε όλες τις ομάδες μείωσης του σωματικού βάρους, το σπλαχνικό λίπος μειώθηκε σημαντικά, παρόλο που οι άνδρες παρέμειναν παχύσαρκοι ή υπέρβαροι μετά το πέρας της παρέμβασης, γεγονός που πιθανά υποδηλώνει ότι σημαντική μείωση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με ήπια απώλεια σωματικού βάρους επέρχεται λόγω μείωσης του σπλαχνικού λίπους, η οποία σχετίζεται με βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη και της ινσουλινευαισθησίας. Το παραπάνω εύρημα είναι σύμφωνο με τη μελέτη των Goodpaster, 1999 [182] που ανέφεραν ότι η μείωση του σπλαχνικού λίπους (όχι του υποδόριου λίπους) λόγω δίαιτας σχετίζεται με βελτίωση της ινσουλινευαισθησίας σε παχύσαρκους άνδρες και γυναίκες. Παρόλο που το σπλαχνικό λίπος καθίσταται δύσκολο να μετρηθεί στην κλινική πρακτική, η περιφέρεια μέσης αποτελεί το πιο χρήσιμο εργαλείο προσδιορισμού αυτού και παρεπόμενα ενισχύεται η χρήση του ΔΜΣ και της περιφέρειας μέσης στον καθορισμό της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων απώλειας σωματικού βάρους [4].

Στη μελέτη των Ross, 2000 [322] η διεξαγωγή άσκησης χωρίς επαγόμενη απώλεια σωματικού βάρους συνδέθηκε με σημαντική μείωση του κοιλιακού και σπλαχνικού λίπους. Το παραπάνω επιβεβαιώνεται από προηγούμενο άρθρο στο οποίο μείωση του σπλαχνικού και κοιλιακού λίπους παρατηρήθηκαν σε άτομα με διαβήτη τύπου II, 8 εβδομάδες μετά τη συμμετοχή σε πρόγραμμα άσκησης χωρίς μείωση του σωματικού βάρους [356]. Μάλιστα η καθημερινή άσκηση συνέβαλλε στην πρόληψη επαναπρόσληψης του απολεσθέντος σωματικού βάρους καθώς και τις αρνητικές μεταβολικές συνέπειες της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης [357, 358].

Ακόμη έχειδειχθεί ότι η τακτική άσκηση μειώνει τη θνησιμότητα και θνητότητα που σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα και διαβήτη τύπου II [333, 359, 360] και ότι η ένταση της άσκησης με σκοπό οφέλη για την υγεία είναι χαμηλότερη από αυτή που αρχικά θεωρούσαν [193]. Σύμφωνα με τον Αμερικάνικο Σύλλογο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών η μέτριας έ-

ντασης φυσική δραστηριότητα 30-60 λεπτών/ημέρα, όπως το γρήγορο περπάτημα τις περισσότερες φορές την εβδομάδα επιφέρει ποικίλα οφέλη για τη υγεία [235]. Τα ευρήματα της μελέτης των Ross, 2000 [322] συμπληρώνουν την παραπάνω σύσταση και συστήνουν 60 λεπτά γρήγορου βαδίσματος/ημέρα χωρίς ενεργειακό περιορισμό, ως αποτελεσματική στρατηγική μείωσης παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης. Σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι η άσκηση βοηθά στη μακροχρόνια διατήρηση του απολεσθέντος σωματικού βάρους [361], τα ευρήματα της μελέτης των Ross, 2000 [322] είναι σχετικά με το 1/3 των Αμερικανών που προσπαθεί να μειώσει το σωματικό βάρος του [339]. Επιπλέον η μελέτη των Ross, 2000 [322] προτείνει ότι ο ενεργειακός περιορισμός σε συνδυασμό με την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας συνιστούν αποτελεσματικές μέθοδοι μείωσης της κεντρικής παχυσαρκίας και υπογραμμίζει τη σημασία μείωσης του σπλαχνικού λίπους στη μείωση της ινσουλινοαντίστασης. Επιπρόσθετα τονίζεται ο καθοριστικός ρόλος της άσκησης στη μείωση της κεντρικής παχυσαρκίας και πρόληψη περαιτέρω αύξησης του σωματικού βάρους, ακόμη και όταν δε συνεπάγεται μείωση του σωματικού βάρους.

6.2 ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΥ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΙΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Η έρευνα των Ross, 2000 [322] αποδεικνύει ότι η μείωση της ινσουλινοαντίστασης ύστερα από ισοδύναμη απώλεια βάρους λόγω άσκησης ή δίαιτας αντίστοιχα είναι παρόμοια. Από θεραπευτική άποψη, η ινσουλινοευαισθησία βελτιώθηκε κατά 60% στις ομάδες απώλειας σωματικού βάρους, συγκρινόμενη με την αντίστοιχη βελτίωση που παρατηρήθηκε στην περίπτωση της μετορμίνης (25%) [362] και τρογλιταζόνης (25%) [363]. Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνουν τη σημασία της απώλειας σωματικού βάρους στην ινσουλινοαντίσταση και υπογραμμίζουν τα ευεργετικά αποτελέσματα των μη-φαρμακολογικών παρεμβάσεων στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Ross, 2000 [322] η άσκηση χωρίς απώλεια σωματικού βάρους σχετίζεται με 30% βελτίωση της πρόσληψης της γλυκόζης. Παρόλα αυτά η παρατηρούμενη βελτίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον η βραχυχρόνια άσκηση σχετίζεται με σημαντική βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας όταν αυτή μετράται εντός 48 ωρών από το πέρας της άσκησης [337, 347], γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι όταν σημειώνεται μείωση του σωματικού βάρους ή του σπλαχνικού λίπους, η ευεργετική επίδραση της άσκησης στην ινσουλινοευαισθησία σταδιακά φθίνει μετά το πέρας της άσκησης, υποδηλώνοντας ότι η συμμετοχή σε αυτή πρέπει να πραγματοποιείται σε τακτά χρονικά διαστήματα, έτσι ώστε να διατηρηθεί η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας.

Όπως είναι γνωστό ο ενεργειακός περιορισμός και η άσκηση αποτελούν τις πιο καθιερωμένες μεθόδους τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η παχυσαρκία, η υψηλή χοληστερόλη, η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και η ινσουλινοαντίσταση. Η παχυσαρκία και η καθιστική ζωή συνδέονται ισχυρά με μειωμένη ινσουλινοευαισθησία, αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης νηστείας και ινσουλίνης μετά από γλυκαιμική φόρτιση [364-366]. Έχειδειχθεί ότι η μείωση του σωματικού βάρους βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση αλλά όχι την ανοχή στη γλυκόζη, ειδικότερα όταν η ανοχή βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα [349, 367]. Επιπλέον η άσκηση έχει βρεθεί ότι μειώνει την ινσουλινοαντίσταση [368], αλλά φαίνεται να έχει ελάχιστη έως μηδαμινή επίδραση στην ανοχή στη γλυκόζη [366]. Ακόμη η απώλεια σωματικού βάρους λόγω άσκησης φαίνεται να βελτιώνει την απόκριση στην ινσουλίνη και τη γλυκόζη αντίστοιχα, ενώ η άσκηση που δε συνεπάγεται μείωση του σωματικού βάρους δεν επιφέρει τα παραπάνω αποτελέσματα [322].

Υπάρχουν λιγосτές καλά τυχαιοποιημένες μελέτες που να αξιολογούν τα ανεξάρτητα και συνεργιστικά αποτελέσματα τους ενεργειακού περιορισμού και της άσκησης στις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και γλυκόζης σε μη διαβητικά, υπέρβαρα άτομα με καθιστική ζωή. Η μελέτη των Cox, 2004 [369] αποτελεί μια καλά τυχαιοποιημένη μελέτη, συνολικής διάρκειας 16 εβδομάδων, που σκοπό είχε τον προσδιορισμό των αποτελεσμάτων του ενεργειακού περιορισμού αποκλειστικά, της άσκησης αποκλειστικά καθώς και του συνδυασμού δίαιτας και άσκησης στο μεταβολισμό της ινσουλίνης και γλυκόζης αντίστοιχα. Μάλιστα τα άτομα της μελέτης τυχαία εντάχθηκαν σε πρόγραμμα άσκησης ήπιας ή έντονης έντασης άσκησης συνολικής διάρκειας 30 λεπτών με συχνότητα 3 φορές/εβδομάδα. Συνολικά υπήρχαν 4 ομάδες, οι δύο εκ των οποίων διατήρησαν σταθερή την ενεργειακή πρόσληψη και επιδίδονταν σε άσκηση ήπιας έντασης και έντονης άσκησης και οι υπόλοιπες 2 μείωσαν την ενεργειακή πρόσληψη και ακολούθησαν πρόγραμμα ήπιας έντασης άσκησης και έντονης αντίστοιχα.

Όσον αφορά στα αποτελέσματα της μελέτης αξίζει να σημειωθεί ότι η έντονη άσκηση συνέβαλλε στην αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου κατά 24%, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή της φυσικής κατάστασης συγκριτικά με την άσκηση ήπιας έντασης. Ο ενεργειακός περιορισμός μείωσε το ΔΜΣ συγκριτικά με την ομάδα που διατήρησε σταθερή την ενεργειακή πρόσληψη, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική απώλεια σωματικού βάρους λόγω έντονης άσκησης. Επιπλέον ο ενεργειακός περιορισμός συνέβαλλε στη μείωση του σωματικού λίπους κατά 5,86%, με παρατηρούμενη μείωση της λιπώδους μάζας σώματος κατά 7,72 κιλά και της άλιπης μάζας σώματος κατά 2,38 κιλά αντίστοιχα. Ακόμη ο δείκτης WHR (λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχίο) μειώθηκε σημαντικά με τον περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης κατά 0,03 και μάλιστα η παραπάνω αλλαγή ήταν ανεξάρτητη της αλλαγής του ΔΜΣ. Επιπλέον η έντονη άσκηση δεν είχε κάποιο σημαντικό αποτέλεσμα στο δείκτη WHR, ενώ σημαντικές αλλα-

γές στην κατανομή του λιπώδους ιστού, όπως φάνηκε από τις μετρήσεις δερματοπτυχών, παρατηρήθηκαν μόνο στην περίπτωση του ενεργειακού περιορισμού.

Όσον αφορά στη σύσταση της δίαιτας, η ενεργειακή πρόσληψη καθώς και αυτή όλων των θρεπτικών συστατικών μειώθηκαν, εκτός της πρωτεΐνης, στην ομάδα που περιορίσε την ενεργειακή πρόσληψη συγκριτικά με την αντίστοιχη που διατήρησε σταθερή την ενεργειακή πρόσληψη, ενώ η έντονη άσκηση δε φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση στο σύνολο των προσλαμβανόμενων θερμίδων καθώς και στη σύσταση της δίαιτας.

Όσον αφορά στο μεταβολικό προφίλ, φάνηκε ότι η έντονη άσκηση είχε σημαντική επίδραση στη γλυκόζη νηστείας συγκριτικά με την άσκηση ήπιας έντασης, καθώς η αντίστοιχη συγκέντρωση ήταν 0,3 mmol/L χαμηλότερη στο τέλος της μελέτης. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της έντονης άσκησης στην ινσουλίνη νηστείας, ενώ η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης δε φάνηκε να έχει κάποια επίδραση στην ινσουλίνη και γλυκόζη νηστείας.

Συγκρίνοντας την ήπια άσκηση με την έντονη, η 2^η συνέβαλλε στη σημαντική μείωση του εμβαδού της καμπύλης γλυκόζης-AUC και της ινσουλίνης-AUC κατά 13% και 20% αντίστοιχα. Επιπλέον παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του εμβαδού της καμπύλης ινσουλίνης-AUC λόγω ενεργειακού περιορισμού κατά 40%. Συνεπώς ο ενεργειακός περιορισμός και η έντονη άσκηση είχαν προσθετικές επιδράσεις στην ινσουλίνη-AUC. Αξίζει να αναφερθεί ότι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δεν παρουσίασε σημαντική αλλαγή λόγω ενεργειακού περιορισμού ή έντονης άσκησης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης των Cox, 2004 [369] δείχνουν την ανεξάρτητη επίδραση της έντονης άσκησης καθώς και τις αποκρίσεις της γλυκόζης και της ινσουλίνης στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σε υπέρβαρους μη διαβητικούς άνδρες-μη καπνιστές που διήγαν καθιστική ζωή. Όταν η έντονη άσκηση συνδυάζονταν με ενεργειακό περιορισμό τότε παρατηρούνταν ένα προσθετικό αποτέλεσμα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα ορισμένων ερευνών η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης, η άσκηση ή ο συνδυασμός των παραπάνω δεν επιφέρει καμία αλλαγή στην ινσουλίνη και τη γλυκόζη νηστείας [322, 370], ενώ άλλες υποστηρίζουν ότι παρατηρείται μείωση των μεταβολικών παραμέτρων με απώλεια σωματικού βάρους και όχι με αποκλειστική υιοθέτηση άσκησης [371, 372]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω οι Cox, 2004 [369] παρατήρησαν μείωση της γλυκόζης αλλά όχι της ινσουλίνης νηστείας με εφαρμογή προγράμματος έντονης άσκησης.

Το εύρημα ότι η άσκηση συμβάλλει σε χαμηλότερη συγκέντρωση ινσουλίνης μετά από γλυκαιμική φόρτιση είναι σύμφωνο με αποτελέσματα άλλων ερευνών [367, 368, 373], ωστόσο η συγκέντρωση της γλυκόζης παραμένει αμετάβλητη [366, 372]. Η μελέτη των Cox, 2004 [369] έδειξε ότι η έντονη άσκηση ως ανεξάρτητος παράγοντας μειώνει την ινσουλίνη-AUC κατά 20%, ο ενεργειακός περιορισμός ως ανεξάρτητος παράγοντας κατά 40% και ότι ο συνδυασμός των παραπάνω παρεμβάσεων επιφέρει ένα προσθετικό αποτέλεσμα, το οποίο αποτελεί ένα καινοτό-

μο στοιχείο. Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι σύμφωνα με μία μελέτη αντίστοιχου θέματος σε παχύσαρκα μη διαβητικά άτομα, συνολικής διάρκειας 9 μηνών [371]. Επιπλέον άλλες μελέτες ανέφεραν προσθετικές επιδράσεις του ενεργειακού περιορισμού και της αερόβιας και άσκησης αντοχής [349], ενώ άλλες δεν κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα [373].

Ο ρόλος της άσκησης στη βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη είναι αμφιλεγόμενος, ειδικότερα σε άτομα με φυσιολογικές αποκρίσεις της γλυκόζης. Στην έρευνα των Cox, 2004 [369] η αποκλειστική έντονη άσκηση συνέβαλλε στη μείωση της γλυκόζης-AUC κατά 13%, ενώ οι Dengel, 1998 [371] ανέφεραν ότι η μείωση της γλυκόζης-AUC ήταν αποτέλεσμα του ενεργειακού περιορισμού, της άσκησης ή ακόμη του συνδυασμού των δύο παραμέτρων. Η διαφοροποίηση των ερευνών των Cox, 2004 [369] και των Dengel, 1998 [371] ήταν ότι στην ομάδα που πραγματοποίησε αποκλειστικά άσκηση, στην 1^η μελέτη ζητήθηκε να παραμείνουν αμετάβλητες οι διατροφικές συνήθειες των ατόμων, ενώ στη 2^η μελέτη ζητήθηκε να αυξήσουν της ενεργειακή πρόσληψη με σκοπό τη διατήρηση του σωματικού βάρους τους.

Όσον αφορά στη σύσταση της διαίτας, η χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος και η υψηλή περιεκτικότητα σε σύνθετους υδατάνθρακες φαίνεται να έχει ανεξάρτητη επίδραση στη γλυκόζη και ινσουλίνη [374], ενώ η μείωση του σωματικού βάρους αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα βελτίωσης της ινσουλινοευαισθησίας [367]. Στην έρευνα των Cox, 2004 [369] οι αλλαγές στην ινσουλίνη-AUC με συνδυασμό ενεργειακού περιορισμού και άσκησης φάνηκε να είναι ανεξάρτητες της σύστασης της διαίτας και της πρόσληψης αλκοόλ. Μάλιστα οι παρατηρήσεις ότι οι αλλαγές της ινσουλίνης και της γλυκόζης λόγω έντονης άσκησης ήταν ανεξάρτητες των αλλαγών του σωματικού βάρους και της σύστασης σώματος σε παχύσαρκους άνδρες είναι σύμφωνες με ευρήματα άλλων ερευνών [273, 307], αλλά όχι με κάποιων άλλων [322].

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει ένα ερώτημα σχετικά με την επίδραση της άσκησης στο μεταβολισμό της ινσουλίνης και γλυκόζης αντίστοιχα, δηλαδή εάν τα παρατηρούμενα αποτελέσματα είναι εξαιτίας των οξέων επιδράσεων της άσκησης [350]. Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο το χρονικό διάστημα για το οποίο διαρκούν τα οξεία αποτελέσματα της άσκησης, αλλά αναφέρεται ότι παραμένουν για 12 έως 60 ώρες μετά το πέρας της τελευταίας συνεδρίας [296, 375]. Ωστόσο ύστερα από μία μόνο συνεδρία άσκησης δεν παρατηρήθηκε καμία βελτίωση στην ανοχή της γλυκόζης ύστερα από 18 ώρες [376]. Στην έρευνα των Cox, 2004 [369] το μέσο χρονικό διάστημα από την τελευταία συνεδρία άσκησης μέχρι τη διεξαγωγή της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη ήταν 31 ώρες με μέγιστο αριθμό ωρών τις 72. Θεωρείται λοιπόν πιθανόν ότι η βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη καθώς και η απόκριση στην ινσουλίνη μετά από γλυκαιμική φόρτιση οφείλονται στην τελευταία συνεδρία άσκησης. Σε αυτό το σημείο φαίνεται να οφείλεται η διαφοροποίηση των ευρημάτων της έρευνας των Cox, 2004 [369] και των Ross, 2000 [322] οι οποίοι δεν κατάφεραν να παρατηρήσουν βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας λόγω άσκησης χω-

ρίς συνεπαγόμενη απώλεια σωματικού βάρους όταν οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν 4 ημέρες μετά την τελευταία συνεδρία άσκησης.

Παρόλα αυτά, λαμβάνοντας υπόψη τα ευεργετικά αποτελέσματα της αλλαγής του τρόπου ζωής στην πρόληψη εμφάνισης διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, η συμμετοχή σε πρόγραμμα άσκησης χωρίς συνεπαγόμενη απώλεια σωματικού βάρους δύναται να έχει θετικά αποτελέσματα στο μεταβολικό προφίλ του εκάστοτε ατόμου. Παρόλο που η οξεία επίδραση της άσκησης είναι παροδική, η αθροιστική επαναλαμβανόμενη άσκηση συμβάλλει στη μακροχρόνια βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη καθώς και της ινσουλινοευαισθησίας. Μάλιστα σε συνδυασμό με τον ενεργειακό περιορισμό, το αποτέλεσμα μπορεί να είναι μεγαλύτερου βαθμού και μακροχρόνιο ταυτόχρονα, όπως παρατηρείται στην έρευνα των Cox, 2004 [369].

Η μελέτη των Cox, 2004 [369] προτείνει ότι η άσκηση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε τακτά χρονικά διαστήματα και να είναι αυξανόμενης έντασης, έτσι ώστε να βελτιώνεται η ανοχή στη γλυκόζη. Ωστόσο αναφέρεται ότι η μέτριας έντασης άσκηση φαίνεται να είναι πιο εύκολα εφαρμόσιμη μακροχρόνια, καθώς επίσης και σε άτομα παχύσαρκα, ηλικιωμένα ή άτομα που διάγουν καθιστική ζωή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μία μελέτη σε ηλικιωμένα άτομα (άνδρες και γυναίκες) παρατήρησε βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας κατά 9% με εφαρμογή άσκησης χαμηλής έντασης, ενώ το ποσοστό έφθανε το 23% όταν η άσκηση ήταν έντονη [373]. Ακόμη σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη η διαιτολογική παρέμβαση και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας λειτουργούν θετικά στην ινσουλινοευαισθησία, αλλά η τελευταία δε βελτιώνεται εφαρμόζοντας τις συστάσεις για μέτριας έντασης άσκηση [301].

Η μελέτη των Cox, 2004 [369] έδειξε ότι η απώλεια σωματικού βάρους μέσω ενεργειακού περιορισμού βελτιώνει σημαντικά την απόκριση της ινσουλίνης μετά από γλυκαιμική φόρτιση σε παχύσαρκα άτομα που διήγαν καθιστική ζωή. Η έντονη άσκηση, χωρίς ενεργειακό περιορισμό, είχε ανεξάρτητη επίδραση στις αποκρίσεις της γλυκόζης και της ινσουλίνης αντίστοιχα μετά από γλυκαιμική φόρτιση. Ο συνδυασμός του ενεργειακού περιορισμού και της έντονης άσκησης συνέβαλλε σε προσθετικά αποτελέσματα σχετικά με την απόκριση της ινσουλίνης μετά από τη διεξαγωγή της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη. Ο βαθμός των παραπάνω αλλαγών ήταν παρόμοιος με αυτόν που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες [371, 373]. Μάλιστα οι βελτιώσεις που σημειώθηκαν ήταν εξαιρετικής κλινικής σημασίας καθώς στρατηγικές που περιελάμβαναν φαρμακολογική παρέμβαση, όπως η λήψη μετφορμίνης, συνέβαλλαν στην αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας κατά 25% [362]. Επιπλέον η έντονη άσκηση στην έρευνα των Cox, 2004 [369] επιτάχυνε την απώλεια της άλιπης μάζας σώματος, κάτι το οποίο επέφερε μη επιθυμητά αποτελέσματα στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Εξαιτίας του παραπάνω φαινομένου η επίδραση της άσκησης στο μεταβολικό προφίλ μπορεί να ήταν μικρότερη. Τόσο η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης όσο και η άσκηση φαίνεται να έχουν άλλοτε ανεξάρτητα και κάποιες φορές προσθε-

τικά αποτελέσματα σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη II και παρεπόμενα θα πρέπει να αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα οποιουδήποτε προγράμματος μείωσης του κινδύνου διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, ινσουλινοευαισθησίας και διαβήτη II σε άτομα που διάγουν καθιστική ζωή καθώς και σε υπέρβαρα άτομα.

6.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΣΚΗΣΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Όπως είναι γνωστό η αερόβια άσκηση δύναται να βελτιώσει την ινσουλινοευαισθησία [337, 347, 377], ενώ δεν έχει διερευνηθεί πλήρως ο ρόλος της άσκησης αντίστασης στη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ. Εξαιτίας του γεγονότος ότι η συστολή επιφέρει αποτελέσματα που προσομοιάζουν αυτά της ινσουλίνης όσον αφορά στην πρόσληψη της γλυκόζης στο μεμονωμένο σκελετικό μυ [378], και δεδομένου ότι ο σκελετικός μυς αποτελεί την πρωταρχική τοποθεσία διάθεσης της γλυκόζης στην κατάσταση της ευγλυκαιμίας, είναι λογικό να διατυπωθεί η υπόθεση ότι η αυξημένη μυϊκή μάζα δύναται να αποτελεί μια αποτελεσματική παρέμβαση για τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας. Ωστόσο υπάρχουν λιγοστές πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της άσκησης αντίστασης στη διάθεση της γλυκόζης, οι οποίες προέρχονται κατά κύριο λόγο από μη τυχαιοποιημένες μελέτες. Επιπλέον οι ερευνητές παρουσιάζουν την τάση να βασίζονται σε μη τυχαιοποιημένες έρευνες καθώς και στη χρήση της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη με σκοπό την εκτίμηση της ινσουλινοευαισθησίας [379-382].

Γενικότερα υπάρχουν λιγοστές μελέτες που να προβαίνουν στη σύγκριση της άσκησης αντίστασης και αντοχής αντίστοιχα όσον αφορά στην επίδραση αυτών στην ινσουλινοευαισθησία σε γυναικείο πληθυσμό υγιούς σωματικού βάρους. Τέτοιου είδους μελέτες καθίσταται ιδιαίτερα σημαντικές καθώς πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ακόμη και το φυσιολογικό σωματικό βάρος δύναται να συμβάλλει στην εμφάνιση μεταβολικών δυσλειτουργιών, οι οποίες προδιαθέτουν τις εκάστοτε γυναίκες για εκδήλωση διαβήτη II και συνυπάρχουσες ασθένειες, εάν δεν αντιμετωπισθούν έγκαιρα [383]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί η επίπτωση της παχυσαρκίας και του μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη αυξάνεται ολοένα και περισσότερο μεταξύ των γυναικών [384], θέτοντας αυτές σε αυξημένο κίνδυνο για ινσουλινοαντίσταση και σχετιζόμενες νόσους [385]. Επομένως απαιτείται η εφαρμογή προληπτικών μέτρων στον τομέα της δημόσιας υγείας με σκοπό την πρόληψη της επιδείνωσης του μεταβολικού προφίλ σε νεαρές γυναίκες.

Η έρευνα του Roehlman, 2000 [386] συνέκρινε τη επίδραση των δύο ειδών άσκησης στην ινσουλινοευαισθησία, διεξάγοντας μια τυχαιοποιημένη μελέτη (με ομάδα ελέγχου). Επιπλέον πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις των αλλαγών της σύστασης σώματος, του σπλαχνικού λίπους και της πυκνότητας των σκελετικών μυών, καθώς μεταβολές των παραπάνω μεταβλητών θεωρού-

νται ότι σχετίζονται με αλλαγές στη διαθεσιμότητα της γλυκόζης [161, 182, 188, 340, 387].

Όσον αφορά στα αποτελέσματα της μελέτης του Roehlman, 2000 [386] η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου αυξήθηκε κατά 29% στην ομάδα που ακολούθησε άσκηση αντοχής, συγκριτικά με την ομάδα αντίστασης και ελέγχου αντίστοιχα (δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου). Το σωματικό βάρος και ο ΔΜΣ αυξήθηκαν στην ομάδα αντίστασης, ενώ η λιπώδης μάζα σώματος δεν παρουσίασε μεταβολή σε καμία από τις παραπάνω ομάδες. Σχετικά με την άλιπη μάζα σώματος παρουσίασε αύξηση στην ομάδα αντίστασης, ενώ παρέμεινε αμετάβλητη στις άλλες δύο ομάδες. Όπως φαίνεται από τις τιμές πριν και μετά τη διεξαγωγή άσκησης, η ινσουλινοευαισθησία αυξήθηκε στις ομάδες άσκησης και όχι στην ομάδα ελέγχου και μάλιστα όταν οι τιμές εκφράζονταν ανά κιλό άλιπης μάζας σώματος το αποτέλεσμα παρέμεινε στην ομάδα αντοχής αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στην ομάδα αντίστασης. Ακόμη αξίζει να σημειωθεί ότι το λίπος των μηρών και η μυϊκή μάζα δε μεταβλήθηκαν λόγω άσκησης αντίστασης και αντοχής αντίστοιχα, ωστόσο το λιπιδικό περιεχόμενο των μυών μειώθηκε στις ομάδες άσκησης στατιστικά σημαντικά. Παρόλα αυτά η παραπάνω αλλαγή δε φαίνεται να σχετίζεται με βελτιωμένη ινσουλινοευαισθησία.

Η ινσολινοαντίσταση συνδέεται με μειωμένη φυσική δραστηριότητα, αυξημένη ποσότητα σπλαχνικού λίπους και αλλαγές των χαρακτηριστικών των σκελετικών μυών. Ακόμη έρευνες έχουν δείξει την παρουσία φαινοτύπων σχετιζόμενων με την παχυσαρκία ακόμη και σε φυσιολογικού σωματικού βάρους, φαινομενικά υγιείς γυναίκες [383]. Τα κύρια ευρήματα μελετών διερεύνησης του ρόλου της άσκησης είναι ότι τόσο η άσκηση αντίστασης όσο και η άσκηση αντοχής βελτιώνει τη διαθεσιμότητα της γλυκόζης σε νεαρές γυναίκες με διαφορετικούς μηχανισμούς. Η αύξηση της άλιπης μάζας σώματος λόγω άσκησης αντίστασης συμβάλλει σε αυξημένη διαθεσιμότητα γλυκόζης, πιθανότατα λόγω επίδρασης της μάζας, χωρίς να μεταβάλλεται η εγγενής ιδιότητα των μυών ως απάντηση στην ινσουλίνη. Σε αντίθεση η άσκηση αντοχής βελτιώνει τη διαθεσιμότητα της γλυκόζης ανεξάρτητα από αλλαγές της άλιπης μάζας σώματος, της λιπώδους μάζας σώματος ή της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου υποδηλώνοντας μια εσωτερική μεταβολή της ικανότητας των σκελετικών μυών στο μεταβολισμό της γλυκόζης.

Αρχικά υποστηρίχθηκε η υπόθεση ότι η άσκηση αντοχής θα οδηγούσε σε αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με την άσκηση αντίστασης εξαιτίας μεγαλύτερης μείωσης του ολικού και σπλαχνικού λίπους. Η φυσιολογική βάση της παραπάνω υπόθεσης προέρχεται από ποικίλες μελέτες. Έχειδειχθεί ότι η άσκηση αντοχής οδηγεί πρωταρχικά στη μείωση του σπλαχνικού λίπους [388], ενώ χαμηλότερα επίπεδα σπλαχνικού λίπους συνδέονται με αυξημένη ινσουλινοευαισθησία και βελτιωμένο μεταβολικό προφίλ [182, 188, 340, 387, 389]. Ωστόσο στην έρευνα του Roehlman, 2000 [386] το παραπάνω επιβεβαιώθηκε μόνον όταν τα δεδομένα εκφράστηκαν ανά κιλό άλιπης μάζας σώματος, ενώ καμία αλλαγή του ολικού

και ενδοκοιλιακού λίπους δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα αντοχής. Παρόλο που έχει υποστηριχθεί ότι η μείωση του σωματικού λίπους λόγω άσκησης είναι προαπαιτούμενο για τη βελτίωση της διαθεσιμότητας της γλυκόζης [350], τα ευρήματα της μελέτης του Roehlman, 2000 [386] και άλλων μελετών αναιρούν το παραπάνω. Τα αποτελέσματα της έρευνας του Roehlman, 2000 [386] υποστηρίζουν ότι ένα εντατικό πρόγραμμα άσκησης αντοχής βελτιώνει τη διαθεσιμότητα της γλυκόζης ανεξάρτητα από τη μείωση του ολικού και τοπικού λίπους σε νεαρές μη παχύσαρκες γυναίκες.

Είναι πιθανόν ότι ο όγκος της άσκησης αντοχής στη μελέτη του Roehlman, 2000 [386] ήταν ανεπαρκής ώστε να τροποποιήσει σημαντικά το ολικό και τοπικό λίπος στις νεαρές γυναίκες που δεν ακολουθούσαν πρόγραμμα διατροφής μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης. Στην πραγματικότητα η αυξημένη ενεργειακή δαπάνη καλύπτονταν από αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη, με αποτέλεσμα να αμβλύνονται οι ανιχνεύσιμες αλλαγές του ολικού και τοπικού λίπους [390]. Επιπλέον άλλος ένας λόγος που δύναται να δικαιολογήσει την απουσία μεταβολών της λιπώδους μάζας σώματος είναι το γεγονός ότι η ύπαρξη χαμηλών επιπέδων σπλαχνικού λίπους καθιστά ακόμη πιο δύσκολη την επιπλέον απώλεια αυτού, στοιχείο που υποστηρίζεται από τους Wilmore, 1999 [391], οι οποίοι βρήκαν μικρή μείωση του ενδοκοιλιακού λίπους σε 299 υπέρβαρες νεαρές γυναίκες. Αυτή η ελάχιστη παρατηρούμενη μείωση του ενδοκοιλιακού λίπους συγκρινόμενη με την πλήρη απουσία αντίστοιχων μεταβολών στη μελέτη του Roehlman, 2000 [386] πιθανότατα αντανακλά τις υψηλότερες τιμές του ενδοκοιλιακού λίπους, εφόσον αρχικά τα άτομα ήταν υπέρβαρα και όχι φυσιολογικού βάρους. Στη μελέτη των Wilmore, 1999 [391] δεν αναφέρθηκε καμία ένδειξη για την ινσουλινοευαισθησία, καθιστώντας άγνωστα τα αποτελέσματα της μείωσης του ενδοκοιλιακού λίπους στην ινσουλινοευαισθησία. Είναι πιθανόν ότι στη μελέτη του Roehlman, 2000 [386] ο όγκος της φυσικής δραστηριότητας δύναται να είναι περισσότερο ωφέλιμος στην πρόληψη αύξησης του ολικού και τοπικού λίπους με την πάροδο της ηλικίας παρά στην προώθηση της απώλειας σωματικού λίπους.

Επειδή η μεσολάβηση της ινσουλίνης στη διαθεσιμότητα της γλυκόζης συμβαίνει κυρίως στο σκελετικό μυ, θα μπορούσε να υποτεθεί ότι η αύξηση της μυϊκής μάζας ως συστατικό της άλιπης μάζας σώματος θα συνέβαλλε στην αύξηση της διαθεσιμότητας της γλυκόζης. Τα δεδομένα της μελέτης του Roehlman, 2000 [386] είναι σύμφωνα με τα παραπάνω, καθώς η απόλυτη αλλαγή της διαθεσιμότητας της γλυκόζης σχετίζεται με την αύξηση της άλιπης μάζας σώματος μετά από διεξαγωγή άσκησης αντίστασης. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή όταν τα δεδομένα εκφράστηκαν ανά κιλό άλιπης μάζας σώματος, στοιχείο που υποδηλώνει ότι η βελτιωμένη ινσουλινοευαισθησία πιθανότατα αντανακλά την επίδραση της μάζας, χωρίς να υφίσταται αλλαγή της εγγενούς ικανότητας του μυός να αποκρίνεται στην ινсуλίνη. Η αδυναμία της άσκησης αντίστασης να βελτιώσει την ινσουλινοευαισθησία ανά κιλό άλιπης μάζας σώματος

μπορεί να οφείλεται στην ανικανότητα της άσκησης να αυξήσει την πυκνότητα των τριχοειδών των μυών [392] ή να αλλάξει τους τύπους μυϊκών ινών σε περισσότερο ινσουλινοευαίσθητους [393].

Επιπλέον η μελέτη του Roehlman, 2000 [386] υποστηρίζει ότι η ινσουλινοευαισθησία μειώνεται καθώς αυξάνεται το χρονικό διάστημα μεταξύ της τελευταίας προπόνησης και των μετρήσεων. Ωστόσο στην περίπτωση της παραπάνω μελέτης η επιλογή του χρονικού διαστήματος ήταν εντός λογικών πλαισίων συγκρινόμενο με προηγούμενες έρευνες [192, 394, 395], οι οποίες έδειξαν μια επίδραση της άσκησης στην ινσουλινοευαισθησία ενώ είχαν περάσει 4-7 ημέρες από την τελευταία προπόνηση. Το μέγεθος της αύξησης της ινσουλινοευαισθησίας στην άσκηση αντίστασης (9%) και αντοχής (16%) ήταν συγκρίσιμο με τα ποσοστά που αναφέρθηκαν από τους Hughes, 1993 (11%) [394] και Tonino, 1989 (13%) [395] αντίστοιχα. Ωστόσο οι παραπάνω αυξήσεις είναι μικρότερες από αυτές που αναφέρουν άλλοι ερευνητές (24-28%) [377, 396], οι οποίοι μέτρησαν την ινσουλινοευαισθησία 48 ώρες μετά το πέρας της τελευταίας συνεδρίας, όταν η επίδραση της άσκησης είναι ακόμη παρούσα.

Επιπρόσθετα ο Roehlman, 2000 [386] θεώρησαν ότι οι λιπιδικές αλλαγές στους σκελετικούς μύες δύναται να υποδηλώνουν αλλαγές της ινσουλινοευαισθησίας σε γυναίκες που ακολούθησαν πρόγραμμα άσκησης. Η παραπάνω υπόθεση βασίζεται σε πρόσφατα δεδομένα που δείχνουν ότι η εναπόθεση λίπους στους μύες μπορεί να αποτελεί σημαντικό παράγοντα της σύστασης σώματος που σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση. Στην έρευνα του Roehlman, 2000 [386] παρατηρήθηκε μείωση του λιπιδικού περιεχομένου των σκελετικών μυών και στις δύο ομάδες άσκησης, αλλά δε βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ βελτιωμένης διαθεσιμότητας της γλυκόζης και περιεκτικότητας των μυών. Επομένως είναι πιθανή η ύπαρξη άλλων μηχανισμών που να δικαιολογούν το παραπάνω φαινόμενο. Για παράδειγμα πολλοί ερευνητές προτείνουν ότι η ρύθμιση του αριθμού και της λειτουργίας των υποδοχέων γλυκόζης [397], ο πολλαπλασιασμός των τριχοειδών [398] και του αριθμού των ερυθρών μυϊκών ινών (τύπου ΙΙα) οι οποίες έχουν μεγαλύτερο περιεχόμενο GLUT-4 υποδοχέων και είναι πιο ευαίσθητες στην ινσουλίνη [399], εμπλέκονται στη βελτιωμένη ινσουλινοευαισθησία λόγω άσκησης.

Εκτός της μελέτης του Roehlman, 2000 [386] υπάρχουν άλλες 3 έρευνες [382, 400, 401] στη βιβλιογραφία που διερεύνησαν την επίδραση της άσκησης αντοχής και αντίστασης στην ινσουλινοευαισθησία, ωστόσο παρουσίαζαν αρκετές διαφοροποιήσεις συγκρινόμενες με την 1^η μελέτη ως προς το φύλο, την ηλικία και τα αρχικά μεταβολικά χαρακτηριστικά. Δύο από αυτές [382, 401] πραγματοποιήθηκαν σε ηλικιωμένους άνδρες με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Επιπλέον οι εθελοντές επέλεξαν τον τύπο άσκησης τον οποίον επιθυμούσαν να ακολουθήσουν, πιθανότατα εισάγοντας ένα στοιχείο μεροληψίας. Επιπλέον και οι δύο μελέτες χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τόσο η άσκηση αντοχής όσο

και η αντίστασης συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης μετά από γλυκαιμική φόρτιση, υποδηλώνοντας βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη και ινσουλिनοευαισθησία. Σε αντίθεση οι Eriksson, 1998 [400] διεξήγαγαν μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη που περιελάμβανε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες οι οποίοι συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα άσκησης αντοχής διάρκειας 6 μηνών και δεν παρατήρησαν καμία διαφοροποίηση στην ινσουλινοευαισθησία, όπως μετρήθηκε στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Στην ίδια μελέτη η εφαρμογή ενός προγράμματος άσκησης 10 εβδομάδων οδήγησε σε βελτιωμένη ινσουλινοευαισθησία σε 8 άρρενα άτομα. Ωστόσο απαιτείται η διεξαγωγή και άλλων τυχαιοποιημένων μελετών που θα εφαρμοστούν σε διαφορετικούς πληθυσμούς για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων της έρευνας του Poehlman, 2000 [386].

Ακόμη αξίζει να αναφερθεί η έρευνα των Chambliss, 2005 [402] στην οποία όλες οι ομάδες άσκησης (υψηλή ένταση/μεγάλη διάρκεια, μέτρια ένταση/μεγάλη διάρκεια, μέτρια ένταση/μεσαία διάρκεια, υψηλή ένταση/μεσαία διάρκεια) ποικίλης διάρκειας και έντασης παρουσίασαν μείωση του σωματικού βάρους μεταξύ του 1^{ου} και 6^{ου} μήνα, ενώ παρατηρήθηκε διατήρηση αυτού τους επόμενους 6 μήνες. Το μέγεθος απώλειας βάρους έφθανε το 8-11%, το οποίο συνδέεται με ευεργετικά αποτελέσματα για την υγεία. Οι γυναίκες που ανέφεραν >150 λεπτά άσκησης/εβδομάδα κατάφεραν να μειώσουν το σωματικού βάρους τους στο μέγιστο βαθμό. Ενώ οι συστάσεις δημόσιας υγείας αναφέρουν ότι 30 λεπτά ή περισσότερο μέτριας έντασης άσκηση καθημερινά είναι το επιθυμητό για καλή κατάσταση υγείας, η μακροχρόνια διαχείριση του σωματικού βάρους επιβάλλει 60 λεπτά καθημερινής φυσικής δραστηριότητας [403]. Επομένως τα άτομα που στοχεύουν στην επιτυχή διαχείριση του σωματικού βάρους θα πρέπει να αυξήσουν τη φυσική δραστηριότητα, κάτι το οποίο δεν είναι πάντα εφικτό. Μάλιστα ο Chambliss, 2005 [402] παρατήρησε ότι η αναφερόμενη φυσική δραστηριότητα τείνει να μειώνεται στο διάστημα των 6-12 μηνών, παραμένοντας σε επίπεδα επιθυμητά. Επιπλέον στην παραπάνω μελέτη τα άτομα έτειναν να ακολουθούν φυσική δραστηριότητα μέτριας έντασης και όχι υψηλής, υποδηλώνοντας ότι η 1^η είναι πιο εύκολα υλοποιήσιμη και σχετίζεται θετικά με τη συμμόρφωση στο εκάστοτε πρόγραμμα άσκησης.

Επιπλέον ο Boule, 2001 [305] σε μία μετανάλυση που δημοσίευσαν υπογράμμισαν το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η άσκηση στη μείωση του ποσοστού γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αίματος καθώς και στην περιφέρεια μέσης (δείκτης κεντρικής παχυσαρκίας), ενώ η επίδραση αυτής στο ΔΜΣ ήταν ελάχιστη. Στην παραπάνω μετανάλυση, οι 12 μελέτες χρησιμοποίησαν αερόβια άσκηση και οι 2 από αυτές αντίστασης. Ορισμένες φυσιολογικές προσαρμογές στην άσκηση αντίστασης διαφέρουν με αυτές που παρατηρήθηκαν στην άσκηση αντοχής και παρεπόμενα η επίδραση των 2 διαφορετικών ειδών άσκησης στο γλυκαιμικό προφίλ είναι διαφορετική [404]. Η μετανάλυση του Boule, 2001 [305] δε βρήκε στατιστικά σημαντική διαφορο-

ποίηση των 2 ειδών άσκησης στο γλυκαιμικό προφίλ, ωστόσο δεν υπήρχε επαρκής αριθμός μελετών αντίστασης και το αποτέλεσμα δύναται να μην είναι απόλυτα σωστό.

Η μετανάλυση του Snowling, 2006 [405] που περιελάμβανε 27 μελέτες αερόβιας άσκησης, άσκησης αντίστασης και συνδυασμό των παραπάνω ειδών, συγκέντρωσε τα αποτελέσματα αυτών όσον αφορά στη επίδραση τους στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και άλλες παραμέτρους του γλυκαιμικού προφίλ σε διαβητικά άτομα τύπου II. Όπως φάνηκε υπάρχει επαρκής αριθμός μελετών που υποστηρίζουν ότι η τρεις προαναφερθέντες τύποι άσκησης έχουν μικρή έως μέτρια επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο διαβητικών ατόμων τύπου II και ελάχιστα ευεργετικά αποτελέσματα σε σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών του διαβήτη II. Επιπλέον αναφέρονται κάποια συνεργιστικά αποτελέσματα των δύο τύπων άσκησης. Ωστόσο απαιτούνται και άλλες μελέτες προκειμένου να διαπιστωθεί η επίδραση και άλλων παραγόντων που δύναται να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της άσκησης, όπως το φύλο. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι τα άτομα με συνυπάρχουσα σοβαρή νόσο είχαν πιο θετικά αποτελέσματα στο μεταβολικό προφίλ, ενώ δεν σημειώθηκε συνεργιστική επίδραση της διαιτολογικής παρέμβασης.

Επιπλέον υπάρχουν ποικίλες προοπτικές μελέτες των αποτελεσμάτων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο μεταβολικό προφίλ και σύμφωνα με μία νέα μετανάλυση αύξηση της παραπάνω παραμέτρου κατά 1% συνεπάγονταν σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων 1,18 [406]. Υποθέτοντας ότι η μέση μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στη μετανάλυση του Snowling, 2006 [405] ήταν 0,8%, τότε η αντίστοιχη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά θα ήταν 1-1,14 ή 0,88. Δηλαδή μια τέτοια μείωση θα μπορούσε να θεωρηθεί οριακά ωφέλιμη, εάν λάβουμε υπόψη ότι ο διαβήτης II αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών κατά 2,5-3,0 [106, 407]. Ωστόσο δε θα πρέπει να υποτιμάται ο ρόλος της άσκησης καθώς η μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης λόγω άσκησης είναι παρόμοια με την αντίστοιχη από μακροχρόνια χρήση φαρμάκων ή ινσουλινοθεραπείας [124, 408].

6.4 ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΛΟΓΩ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Υπάρχουν ποικίλες μελέτες που υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση της φυσικής δραστηριότητας και άσκησης στην υγεία. Αυξημένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και θνησιμότητας από αυτά [360, 409-415] ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά στους οποίους περιλαμβάνονται το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η αρτηριακή πίεση, τα λιπίδια ορού, ο διαβήτης II και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο [411, 413, 414].

Επιπλέον η φυσική δραστηριότητα είναι ωφέλιμη στην πλειοψηφία των παραγόντων κιν-

δύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [410]. Υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας συνδέονται με χαμηλότερη επίπτωση διαβήτη τύπου II [272] και χαμηλότερου βαθμού ινσουλινοαντίσταση [193]. Μάλιστα οι τιμές ινσουλίνης νηστείας, η οποία χρησιμοποιείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων ως αντιπροσωπευτικός δείκτης της ινσουλινοαντίστασης, θεωρούνται ανεξάρτητος προδιαθεσικός παράγοντας καρδιαγγειακής θνησιμότητας [416].

Η μελέτη των Byberg, 2001 [417] είχε ως σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ αλλαγών του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας και μεταβολών μεταβολικών παραγόντων, απουσία ενεργούς παρέμβασης στα άτομα της μελέτης καθώς και τη διαπίστωση των μεταβολικών παραμέτρων που εξηγούν τη σχέση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

Στην παραπάνω μελέτη παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας και του ΔΜΣ και μάλιστα η αυξημένη φυσική δραστηριότητα συνδέονταν με πιο ευνοϊκό μεταβολικό προφίλ (βελτιωμένη γλυκόζη, ινσουλίνη, προϊνσουλίνη και λιπιδικό μεταβολισμό) στην ηλικία των 50 και 70 ετών, ανεξαρτήτως του ΔΜΣ και οδηγούσε σε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους κατά 1%. Ακόμη η συγκέντρωση της προϊνσουλίνης μειώθηκε κατά 10% για κάθε αυξανόμενο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας. Μάλιστα τόσο η ινσουλίνη όσο και το πρόδρομο μόριο αυτής (προϊνσουλίνη) αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που μεσολαβούν στη σχέση μεταξύ καθιστικής ζωής και αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

Οι άνδρες που ανέφεραν μέτρια φυσική δραστηριότητα παρουσίασαν 25% χαμηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα συγκριτικά με αυτούς που διήγαν καθιστική ζωή, παρόλο που η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα άτομα που δήλωσαν συστηματική φυσική δραστηριότητα μείωσαν την αντίστοιχη θνησιμότητα κατά 34%, ενώ το ποσοστό ανέρχεται στο 71% στην περίπτωση της άθλησης. Επιπλέον ο κίνδυνος ολικής θνησιμότητας ήταν χαμηλότερος κατά 16%, 26% και 54% αντίστοιχα στη μέτρια, συστηματική φυσική δραστηριότητα και την άθληση. Παρατηρούμε ότι παρόλο που πρόκειται για προχωρημένες ηλικίες το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας παραμένει υψηλό.

Η μελέτη των Byberg, 2001 [417] έδειξε ότι αυξημένη φυσική δραστηριότητα σχετίζεται με βελτιωμένο μεταβολικό προφίλ και χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον φάνηκε ότι οι παράγοντες που μεσολαβούν στη σχέση μεταξύ άσκησης και θνησιμότητας, όπως η ινσουλίνη και η προϊνσουλίνη, εμφανίζουν τη μεγαλύτερη βελτίωση στην περίπτωση αύξησης της φυσικής δραστηριότητας.

Προηγούμενες διαχρονικές μελέτες έδειξαν ότι αλλαγές της φυσικής δραστηριότητας επηρεάζουν μεταβολή των λιπιδίων και της παχυσαρκίας [418]. Δηλαδή φάνηκε ότι η μέτρια αύξηση της φυσικής δραστηριότητας στον ελεύθερο χρόνο θα μπορούσε να βελτιώσει τα κύρια χαρα-

κτηριστικά του συνδρόμου της ινσουλινοαντίστασης, ανεξαρτήτως αλλαγών του σωματικού βάρους. Παρόλα αυτά καμία προγενέστερη μελέτη δεν περιελάμβανε ταυτόχρονα τη γλυκόζη, την ινσουλίνη και την προϊνσουλίνη.

6.5 ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΜΕΣΩ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ

Σύμφωνα με τους Sato, 2003 [250] σε επιδημιολογικές μελέτες η πρόληψη εμφάνισης ασθενειών συντελείται σε 3 επίπεδα: α) πρωτογενής (αποφυγή εμφάνισης της νόσου) β) δευτερογενής (πρώιμη ανίχνευση και αναστροφή της επικείμενης νόσου) γ) τριτογενής (πρόληψη ή καθυστέρηση εμφάνισης των επιπλοκών της νόσου). Ο κύριος σκοπός της άσκησης στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης και της θεραπείας των σχετιζόμενων με τον τρόπο ζωής ασθενειών είναι η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας. Σε πρακτικό επίπεδο προτού οι διαβητικοί ασθενείς μετέχουν σε κάποιο πρόγραμμα άσκησης θα πρέπει να πραγματοποιηθούν οι απαραίτητες ιατρικές εξετάσεις προκειμένου να διαπιστωθεί η ύπαρξη πιθανών επιπλοκών και το επίπεδο γλυκαιμικού ελέγχου στο οποίο βρίσκονται. Εξαιτίας του γεγονότος ότι η επίδραση της άσκησης στην ινσουλινοευαισθησία είναι οξεία, παρουσιάζει μείωση 3 ημέρες μετά την άσκηση και εξαλείφεται 1 εβδομάδα μετά, είναι απαραίτητη η συμμετοχή σε πρόγραμμα συνεχόμενης άσκησης. Μάλιστα η μέτριας και χαμηλής έντασης άσκηση είναι εφικτό να διατηρηθεί για μακροχρόνιο διάστημα. Επιπλέον ο συνδυασμός ήπιας άσκησης με άλλων μορφών θεραπείας δύναται να αυξήσει τη δράση της ινσουλίνης, χωρίς αλλαγή του ΔΜΣ ή της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου [250].

Το Υπουργείο Υγείας και Εργασίας της Ιαπωνίας εισήγαγε τον όρο ασθένειες σχετιζόμενες με τον τρόπο ζωής και τόνισε ότι τα πιο ευπαθή άτομα είναι αυτά που εμφανίζουν τα παραπάνω χαρακτηριστικά σε συνδυασμό με την κληρονομική προδιάθεση. Επομένως καθίσταται ιδιαίτερα σημαντικό να εκπαιδευθούν τα άτομα όσον αφορά στη σπουδαιότητα τους ενεργειακού περιορισμού και της δραστήριας ζωής [419]. Σύμφωνα με ποικίλες μελέτες η τακτική άσκηση οδηγεί στη μείωση της ινσουλινοευαισθησίας σε ασθένειες όπως ο διαβήτης τύπου II, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η ισχαιμική στεφανιαία νόσος [419].

Η πλειοψηφία των παχύσαρκων διαβητικών τύπου II παρουσιάζουν μείωση των επιπέδων γλυκόζης μετά από ήπια-μέτριας έντασης άσκηση [291, 293, 396] και μάλιστα το μέγεθος της παρατηρούμενης μείωσης σχετίζεται με τη διάρκεια και την ένταση αυτής [48].

Το παραπάνω φαινόμενο οφείλεται στη εξασθένιση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, ενώ η χρησιμοποίηση γλυκόζης από τους μύες αυξάνεται [254, 288, 291]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η επίδραση της ήπια-μέτριας έντασης άσκηση στα επίπεδα γλυκόζης διατηρείται στην περίο-

δο μετά την πραγματοποίηση αυτής [291] και μάλιστα συστήνεται για διευκόλυνση βελτίωσης του γλυκαιμικού προφίλ σε διαβητικούς τύπου II. Επιπλέον κατά τη διεξαγωγή βραχυχρόνιας, υψηλής έντασης άσκησης η γλυκόζη αίματος αυξάνεται σημαντικά σε παχύσαρκους διαβητικού II με υπερινσουλιναίμια και μάλιστα παραμένει αυξημένη για περίπου 1 ώρα μετά την άσκηση πιθανότατα μέσω ενός μηχανισμού που ενεργοποιείται και οδηγεί σε αύξηση των ορμονών [254].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

7.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΛΛΑΓΗΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗ II

Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο συνδυασμός δίαιτας και άσκησης δύναται να συμβάλλει στην παρεμπόδιση ανάπτυξης διαβήτη II σε άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη. Τόσο η Φιλανδική [93] όσο και η Αμερικάνικη μελέτη [162] κατάφεραν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη II κατά 58% στην ομάδα που ακολούθησε διαιτολογική παρέμβαση και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Παρόλα αυτά οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εντατικών προγραμμάτων παρέμβασης στη θεραπεία του διαβήτη II σε άτομα που πάσχουν από τη νόσο είναι περιορισμένες. Η πλειοψηφία των σχετικών μελετών είναι βραχυχρόνιες [420-424] και εφαρμόζονται σε ασθενείς που μόλις έχουν διαγνωσθεί με διαβήτη II [425, 426]. Γενικά έχει παρατηρηθεί ότι μια μείωση της τάξεως του 5-15% του σωματικού βάρους προκαλεί μείωση της γλυκόζης νηστείας κατά 20-30% [177, 421, 423, 425] και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 10-15% [177, 420-423], ενώ η διατήρηση του απολεσθέντος βάρους είναι δύσκολο να επιτευχθεί.

Παρόλο που η παρέμβαση μέσω άσκησης και δίαιτας συνιστά το θεμέλιο λίθο για την αντιμετώπιση του διαβήτη II, η υπογλυκαιμική θεραπεία με δισκία (μετφορμίνη και σουλφονουλουρίες) και η ινσουλινοθεραπεία καθίσταται απαραίτητα ύστερα από μερικά έτη, εξαιτίας της σταδιακής εξέλιξης της νόσου [427, 428]. Σύμφωνα με μελέτες η έναρξη ινσουλινοθεραπείας σε διαβητικούς II ασθενείς συνεπάγεται την πρόσληψη 4-5 κιλών κατά τη διάρκεια του 1^{ου} έτους [429-431] και μάλιστα η παραπάνω αύξηση σωματικού βάρους αποτελεί μία δυνητική αντίστροφη επίδραση στην εξέλιξη της νόσου και των επιπλοκών αυτής, καθώς η πρόσληψη σωματικού βάρους δύναται να αυξήσει την ινσουλινοαντίσταση, την αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα TG.

Τυχαίοποιημένες μελέτες παρέμβασης που πραγματοποιήθηκαν σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη απέδειξαν ότι η απώλεια σωματικού βάρους καθώς και η αυξημένη φυσική

δραστηριότητα συμβάλλουν στη μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη [93, 162, 227].

Μάλιστα αξίζει να αναφερθεί ότι στην έρευνα του *Tuomilehto, 2001* [162] που αφορούσε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, η μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη II άγγιξε ποσοστό 58% στην ομάδα παρέμβασης (η οποία διατηρήθηκε 2 και 4 έτη μετά το πέρας της παρέμβασης) και περιελάμβανε άτομα υπέρβαρα ή παχύσαρκα ηλικίας μεταξύ 40 και 65 ετών. Οι στόχοι που καλούνταν να επιτύχουν τα άτομα της μελέτης περιλάμβαναν τη μείωση του σωματικού βάρους κατά ένα ποσοστό της τάξεως του 5-10%, την πρόσληψη λίπους σε ποσοστό <30% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης και του κορεσμένου λίπους σε ποσοστό <10% αντίστοιχα, την αύξηση της κατανάλωσης φυτικών ινών τουλάχιστον 15 g/1000 kcal και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας μέτριας έντασης σε τουλάχιστον 30 λεπτά/ημέρα. Επιπλέον η ομάδα παρέμβασης καλούνταν να συμπληρώσει τριήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων τέσσερις φορές το χρόνο, ενώ παράλληλα παρακολουθούνταν από ομάδα διαιτολόγων και γυμναστών, με σκοπό την ενίσχυση και παροχή συμβουλών σχετικά με τους στόχους που είχαν τεθεί, κάτι το οποίο δε συνέβαινε στην περίπτωση της ομάδας ελέγχου. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους ($4,2 \pm 5,1$ kg vs $0,8 \pm 3,7$ kg), της γλυκόζης νηστείας (-2 ± 12 mg/dl vs $+3 \pm 14$ mg/dl), της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής (14 ± 37 mg/dl vs $+0 \pm 44$ mg/dl), της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, της αρτηριακής πίεσης καθώς και των TG στην ομάδα παρέμβασης. Επιπλέον στατιστικές ήταν οι διαφορές όσον αφορά στις διατροφικές συνήθειες οι οποίες ήταν πιο ισορροπημένες στην περίπτωση της ομάδας παρέμβασης τόσο μετά την παρέλευση 2 και 4 ετών από τη λήξη της παρέμβασης και ενδεικτικά αναφέρεται ότι η επίτευξη του στόχου για την ομάδα παρέμβασης άγγιξε όσον αφορά στις φυτικές ίνες ποσοστό 25%, στη φυσική δραστηριότητα 86%, στη μείωση του σωματικού βάρους >5% 43%, στην πρόσληψη λιπαρών <30% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης 47% και τέλος στην πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων <10% το 26%.

Όσον αφορά στο στόχο της απώλειας σωματικού βάρους που θέτει το πρόγραμμα είναι 7% του αρχικού σωματικού βάρους, η οποία θα πρέπει να διατηρηθεί κατά τη διάρκεια της παρέμβασης [162]. Όπως φαίνεται η αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη II [432], ενώ οποιαδήποτε μείωση του παραπάνω δείκτη συνεπάγεται μείωση του κινδύνου εμφάνισης της παραπάνω νόσου. Μάλιστα ο Moore, 2000 [433] έδειξε ότι μείωση του σωματικού βάρους της τάξεως των 3,5-6,8 κιλών σε υπέρβαρα άτομα ηλικίας 30-50 ετών συνέβαλλε στη μείωση του κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη II κατά 33%, συγκριτικά με άτομα που διατήρησαν σταθερό το σωματικό τους βάρος τα επόμενα 8 έτη. Ωστόσο σε άλλες κλινικές μελέτες η απώλεια που παρατηρήθηκε είναι χαμηλότερη της τάξεως του 5% του αρχικού σωματικού βάρους [434-436]. Η παρέμβαση που πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένα άτομα

και αφορούσε στη θεραπεία της υπέρτασης χωρίς τη χρήση φαρμάκων είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια του 5% του αρχικού σωματικού βάρους, η οποία και διατηρήθηκε για τρία έτη [436]. Δεδομένων όλων των παραπάνω στοιχείων, απώλεια ίση με 7% του αρχικού σωματικού βάρους συνιστά έναν εφικτό στόχο να επιτευχθεί και να διατηρηθεί και μάλιστα συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου για εκδήλωση διαβήτη II.

Ο συνιστώμενος ρυθμός απώλειας σωματικού βάρους στο πρόγραμμα DPP ήταν 0,5-1 κιλό/εβδομάδα και ο επιδιωκόμενος στόχος ήταν απώλεια ίση με 7% του αρχικού σωματικού βάρους. Ωστόσο τα άτομα που επιθυμούσαν να υπερβούν το παραπάνω ποσοστό μπορούσαν να συνεχίσουν, εφόσον ο Δείκτης Μάζας Σώματος ήταν πάνω από 21 kg/m².

Όσον αφορά στο στόχο της φυσικής δραστηριότητας συστήνονταν απώλεια 700 kcal/εβδομάδα, το οποίο αντιστοιχούσε σε 150 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση/εβδομάδα όπως το γρήγορο περπάτημα, καθώς σύμφωνα με πλειάδα ερευνών το παραπάνω χρονικό διάστημα άσκησης είναι ωφέλιμο για την πρόληψη του διαβήτη II. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σε μία έρευνα 6000 ανδρών που διήρκεσε 14 έτη, κάθε αύξηση κατά 500 kcal/εβδομάδα στη συνολική ενεργειακή κατανάλωση επέφερε μείωση κατά 6% του κινδύνου για εκδήλωση διαβήτη II [359]. Παρόλα αυτά στην περίπτωση του προγράμματος DPP τέθηκε ο στόχος των 150 λεπτών/εβδομάδα μέτριας έντασης φυσικής δραστηριότητας, διότι αφενός προσομοίαζε τις γενικές συστάσεις για επίτευξη υγείας καθώς και αυτές του γενικευμένου άρθρου αναφορικά με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και αφετέρου αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητά, καθώς και η δυνατότητα μακροχρόνιας εφαρμογής του συγκριτικά με άλλες έρευνες [235]. Ακόμη σύμφωνα με τα ευρήματα μιας έρευνας διάρκειας 3 ετών και επαναξιολόγησης μετά από 10 έτη, που πραγματοποιήθηκε σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες αυτές που υπάγονταν στην ομάδα της παρέμβασης που περιελάμβανε το περπάτημα χαρακτηρίστηκαν πιο δραστήριες μετά το πέρας της παρέμβασης καθώς και διατήρησαν υψηλότερα ποσοστά φυσικής δραστηριότητας στην επαναξιολόγηση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [437].

Οι δραστηριότητες που προτάθηκαν στα άτομα της έρευνας (DPP) ήταν το γρήγορο περπάτημα, ή εναλλακτικά η ποδηλασία, η κολύμβηση ή ακόμη το αερόμπικ και η προτεινόμενη συχνότητα ήταν τουλάχιστον 3 φορές/εβδομάδα με ελάχιστο χρονικό διάστημα διεξαγωγής αυτής τα 10 λεπτά/συνεδρία. Επιπλέον ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη σταδιακή ένταξη στην καθημερινότητα δραστηριοτήτων που βελτιώνουν καρδιοαναπνευστική λειτουργία, όπως το ανέβασμα με τις σκάλες, η κηπουρική ή ακόμη και το αργό περπάτημα, τα οποία όμως προτάθηκε να μην περιλαμβάνονται στα 150 λεπτά/εβδομάδα. Συγκεκριμένα στην περίπτωση ασθενών με καρδιαγγειακά προβλήματα προηγούνταν η διεξαγωγή ενός τεστ κοπώσεως για να διαπιστωθεί το επίπεδο κάθε ατόμου και να διαμορφωθεί ανάλογα το πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας. Ωστόσο εάν το άτομο επιθυμούσε να επιδοθεί σε άσκηση μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας, ήταν

εφικτό ύστερα από ενυπόγραφη ιατρική έγκριση στην περίπτωση των ασθενών με καρδιολογικά προβλήματα.

Βασικό χαρακτηριστικό γνώρισμα του παραπάνω προγράμματος είναι η εξατομίκευση της παρέμβασης, δηλαδή η ύπαρξη προσωπικών καθοδηγητών (διαιτολόγων) για κάθε ασθενή καθώς και συχνή παρακολούθηση αυτών για διαπίστωση τυχόν προβλημάτων και προτάσεις για επίλυση αυτών. Μάλιστα αρχικά διεξάγονταν μια 16ωρη συνεδρία με σκοπό την πλήρη ενημέρωση των συμμετεχόντων σχετικά με τη διατροφή, τη φυσική δραστηριότητα και τη διαδικασία αυτοελέγχου. Δηλαδή κατά τη διάρκεια των πρώτων συνεδριών πραγματοποιούνταν διδασκαλία των ασθενών σχετικά με τους στόχους του προγράμματος που αφορούσαν στην τροποποίηση της ενεργειακής πρόσληψης, στην αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης και στην εύρεση τρόπων για έλεγχο της διαιτητικής πρόσληψης και των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας. Οι τελευταίες συνεδρίες αφορούσαν στην επιτυχή αντιμετώπιση των προκλήσεων από το κοινωνικό περιβάλλον, τη ψυχολογία καθώς και τα κίνητρα για τη διατήρηση των αλλαγών σε μακροχρόνιο επίπεδο.

Όσον αφορά στον αυτοέλεγχο του σωματικού βάρους, τα άτομα καλούνταν να χρησιμοποιούν τη ζυγαριά ως εργαλείο ρύθμισης του βάρους τους και να ζυγίζονται καθημερινά ή 1 φορά/εβδομάδα το ελάχιστο. Σχετικά με τη σύσταση της δίαιτας έμφαση δόθηκε στη μείωση του προσλαμβανόμενου λίπους παρά των θερμίδων. Η διατήρηση του σωματικού βάρους συνεπάγονταν την πρόσληψη θερμίδων ίσων με την ενεργειακή κατανάλωση, ενώ για μείωση του σωματικού βάρους κατά 0,5-1 κιλό/εβδομάδα συστήνονταν ενεργειακό έλλειμμα της τάξεως των 500-1000 kcal/ημέρα με συνδυασμό μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης και αυξημένης ενεργειακής κατανάλωσης. Για τη διευκόλυνση των συμμετεχόντων δόθηκαν σε αυτούς φλιτζάνια και εργαλεία μέτρησης των μερίδων καθώς και ένας κατάλογος που περιελάμβανε τα διάφορα τρόφιμα και την ανάλυση αυτών σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά, με σκοπό τη σταδιακή εκμάθηση της περιεκτικότητας αυτών και τη βελτίωση των μελλοντικών επιλογών τους.

Όπως αποδεικνύεται οι παραπάνω στρατηγικές που χρησιμοποιήθηκαν στο παραπάνω πρόγραμμα είναι επιτυχείς καθώς συνετέλεσαν στη μείωση της επίπτωσης του διαβήτη II κατά 58%, τονίζοντας τη σημασία της εκπαίδευσης και τακτής παρακολούθησης των ασθενών για πρόληψη υποτροπών.

Στην **Κινέζικη μακροχρόνια μελέτη** [161] 110.660 άνδρες και γυναίκες στην πόλη Da Qing αρχικά εξετάστηκαν για διαπίστωση διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη. Από τον παραπάνω πληθυσμό οι 577 εντάσσονταν στην κατηγορία διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και στη συνέχεια εντάχθηκαν είτε στην ομάδα ελέγχου, είτε σε αυτή της άσκησης, είτε της διατροφής ή του συνδυασμού των δύο παραμέτρων. Η επαναξιολόγηση των υποκειμένων πραγματοποιούνταν κάθε 2 έτη για διάστημα 6 ετών με σκοπό την α-

νίχνευση αυτών που είχαν εκδηλώσει διαβήτη II. Η αθροιστική επίπτωση διαβήτη II στα 6 έτη ήταν 67,7% για την ομάδα ελέγχου, 43,8% για την ομάδα δίαιτας, 41,1% για την ομάδα άσκησης και 46,0% για την ομάδα συνδυασμού των δύο παραγόντων. Επιπλέον σε άτομα που η ινσουλίνη νηστείας και η ινσουλίνη μετά από γλυκαιμική φόρτιση ήταν διαθέσιμες, βρέθηκε ότι τόσο η ινσουλινοαντίσταση όσο και η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος αποτελούσαν προβλεπτικούς δείκτες διαβήτη II και η αλλαγή του τρόπου ζωής συνιστούσε ιδιαίτερα ωφέλιμη μέθοδο μείωσης της ινσουλινοαντίστασης ειδικότερα σε άτομα με χαμηλή τιμή αυτής [161].

Μία από τις πιο σημαντικές έρευνες που κατέδειξαν το καίριο ρόλο της αλλαγής του τρόπου ζωής στη βελτίωση των κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων καθώς και στη μείωση του κινδύνου για εκδήλωση διαβήτη II σε άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη, είναι η **Φιλανδική Μακροχρόνια μελέτη** [93]. Πρόκειται για μία μελέτη παρέμβασης η οποία περιελάμβανε άτομα μέσης ηλικίας (40-64 ετών), υπέρβαρα ή παχύσαρκα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και οι στόχοι που τέθηκαν ήταν η μείωση του σωματικού βάρους ($\geq 5\%$ του αρχικού σωματικού βάρους), της πρόσληψης λίπους ($< 30\%$ της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) και ιδιαίτερα κορεσμένου λίπους ($< 10\%$ της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) καθώς και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας (≥ 30 λεπτά/ημέρα) και της πρόσληψης φυτικών ινών (≥ 15 g/ημέρα). Τόσο στον 1^ο όσο και μετά την παρέλευση 3 ετών από το πέρας της παρέμβασης η αύξηση της έντασης της φυσικής δραστηριότητας, της πρόσληψης φυτικών ινών και υδατανθράκων καθώς και η μείωση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης, της πρόσληψης ολικού, κορεσμένου, μονοακόρεστου λίπους και χοληστερόλης ήταν στατιστικά σημαντικές για την ομάδα παρέμβασης και γενικότερα παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες υιοθέτησαν μακροχρόνια και διατήρησαν σε μεγαλύτερο βαθμό την αλλαγή τόσο των διατροφικών συνηθειών όσο και της φυσικής δραστηριότητας. Όσον αφορά στις κλινικές και βιοχημικές παραμέτρους, η απώλεια σωματικού βάρους ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης ακόμη και μετά την παρέλευση 3 ετών από το πέρας της μελέτης, ενώ στον 1^ο χρόνο η μείωση της γλυκόζης νηστείας και της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη διεξαγωγή του τεστ ανοχής, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, του λόγου της ολικής χοληστερόλης προς HDL χοληστερόλη, των TG και της περιφέρειας μέσης ήταν στατιστικά σημαντικές. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι μετά την παρέλευση 3 ετών η μείωση της γλυκόζης νηστείας και της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη γλυκαιμική φόρτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ για όλες τις υπόλοιπες παραμέτρους ίσχυε ό, τι αναφέρθηκε για το 1^ο έτος.

Ακόμη σύμφωνα με τα αποτελέσματα έρευνας της **Krook, 2003** [438] η τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών καθώς και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας διάρκειας 31 εβδομάδων συνέβαλλαν στη στατιστικά σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ, της πρόσλη-

ψης οξυγόνου, του, της αρτηριακής πίεσης και της χοληστερόλης ορού, ενώ η LDL παρέμεινε αμετάβλητη και η HDL αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά. Όπως είναι γνωστό η συμμόρφωση των ασθενών με διαβήτη II συνιστά μια πρόκληση καθώς τα παραπάνω άτομα είναι στην πλειονότητα των περιπτώσεων παχύσαρκα και υποφέρουν από άλλες ασθένειες, οι οποίες πολλές φορές καθιστούν τα προγράμματα άσκησης εξίσου δύσκολα και ανασφαλής [439]. Ο σκοπός της έρευνας της Krook, 2003 [438] είναι ο συνδυασμός της εκπαίδευσης, της επιβλεπόμενης φυσικής δραστηριότητας και της κοινωνικής υποστήριξης, για την παροχή βοήθειας στους ασθενείς έτσι ώστε να πραγματοποιηθούν μόνιμες αλλαγές του τρόπου ζωής [440]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί η άσκηση συμβάλλει στη βελτίωση των κλινικών παραμέτρων σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη [161, 162, 227, 441] ή σε άτομα με σχετικά πρόσφατη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη II [442]. Επιπλέον επιτυχής εφαρμογή συνδυασμού άσκησης και αλλαγής διατροφικών συνηθειών σε ασθενείς με μακροχρόνια νόσο ή με επιπλοκές αποτελεί μια πρόκληση για μελλοντικούς ερευνητές [274, 443].

Η άσκηση, όπως φαίνεται από ποικίλες μελέτες, έχει ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά στην πρόληψη [78, 161, 227, 441, 444] και στην αντιμετώπιση του διαβήτη II [277, 442, 445, 446]. Παρόλες τις θετικές συνέπειες του συνδυασμού δίαιτας και άσκησης στο διαβήτη II, καθίσταται ιδιαίτερα δύσκολη η μακροχρόνια διατήρηση των αλλαγών του τρόπου ζωής και του σωματικού βάρους. Μάλιστα στην έρευνα της Krook, 2003 [438] όλα τα άτομα της μελέτης είχαν παραπομπή από το θεράποντα ιατρό και παρεπόμενα δε συνιστούσαν εθελοντές που πιθανότατα είχαν τάση να συμμορφώνονται περισσότερο με συμβουλές όσον αφορά στη διατροφή και άσκηση.

Εξαιτίας της αναγνώρισης της σπουδαιότητας της αλλαγής του τρόπου ζωής στην πρόληψη εμφάνισης διαβήτη II, ποικίλες μελέτες έχουν διεξαχθεί από οργανισμούς όπως ο Αμερικάνικος Διαβητολογικός Σύλλογος (ADA) με το πρόγραμμα DPP (εξέταση της σχετικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας διαφορετικών μεθόδων παρέμβασης στον τρόπο ζωής: αλλαγή διατροφικών συνηθειών και ένταξη άσκησης ή καθιερωμένες συστάσεις για υγιή τρόπο ζωής με ή χωρίς λήψη μετφορμίνης) ή ακόμη ο Φιλανδικός Διαιτολογικός Σύλλογος με το πρόγραμμα DPS (μελέτη της επίδρασης εντατικού προγράμματος δίαιτας και άσκησης στην πρόληψη και καθυστέρηση του διαβήτη II σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη [162, 441]. Ωστόσο μελέτες έχουν διεξαχθεί και σε μη διαβητικά άτομα με ινσουλινοανίσταση που μετείχαν σε ένα πρόγραμμα παρέμβασης διάρκειας 1 έτους (συνδυασμός δίαιτας και άσκησης) και τα αποτελέσματα αυτών έδειξαν μείωση του σωματικού βάρους και βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας [447]. Παρόμοια μελέτη χωρίς φαρμακολογική παρέμβαση με συνδυασμό δίαιτας και άσκησης έδειξε μείωση του ΔΜΣ και της ινσουλίνης νηστείας, η οποία διατηρήθηκε 1 έτος μετά το πέρας της παρέμβασης [448].

Η αύξηση της επίπτωσης του διαβήτη II παγκόσμια είναι συνδεδεμένη αναπόφευκτα με αύξηση των διαβητικών επιπλοκών, τόσο μακροαγγειοπαθητικών όσο και μικροαγγειοπαθητικών. Εξαιτίας της έλλειψης αποτελεσματικών θεραπειών για τις παραπάνω επιπλοκές, η καλή ρύθμιση του γλυκαιμικού προφίλ φαίνεται να αποτελεί την καλύτερη στρατηγική για την πρόληψη και μείωση των επιπλοκών του διαβήτη [115]. Στη μελέτη της Krook, 2003 [438] η αλλαγή του τρόπου ζωής συνέβαλλε στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Επιπλέον η μείωση κατά 1% της HbA1c φαίνεται να επιφέρει σημαντική μείωση των επιπλοκών που συνεπάγεται ο διαβήτης II [449]. Γι' αυτό άλλωστε η παρατηρούμενη μείωση της παραπάνω παραμέτρου στην έρευνα της Krook, 2003 [438] αναμένεται να έχει σημαντική επίδραση στη θνησιμότητα των διαβητικών II ασθενών.

Ένα ποσοστό της τάξεως του 40-60% με διαβήτη II φαίνεται να πάσχει από αρτηριακή υπέρταση. Η σημασία της διάγνωσης και της αντιμετώπισης της υψηλής πίεσης σε διαβητικούς ασθενείς αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο [115, 116]. Η σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης φαίνεται να έχει θετικές συνέπειες σε κλινικές παραμέτρους περιλαμβάνοντας χαμηλή θνησιμότητα και καθυστέρηση εμφάνισης διαταραχών στην όραση [115, 116, 450]. Στην έρευνα της Krook, 2003 [438] η αλλαγή του τρόπου ζωής οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις της αρτηριακής πίεσης και μάλιστα η παραπάνω μείωση παρατηρήθηκε ακόμη και όταν μειώθηκε η συνολική αντιυπερτασική αγωγή.

Βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ παρατηρήθηκε στη μελέτη της Krook, 2003 και παρόλο που ορισμένες από τις βελτιώσεις ήταν ήπιες, εάν ληφθεί υπόψη η συνολική επίδραση αυτών δύναται να μειώσουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα. Η ολική χοληστερόλη φαίνεται να είναι ισχυρά συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα [451-453], ενώ τα αυξημένα επίπεδα TG συνιστούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [452], παρόλο που η παραπάνω σχέση φαίνεται να είναι περισσότερο εμφανής στις γυναίκες [451, 454].

Η παχυσαρκία αποτελεί τον πιο ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για εκδήλωση διαβήτη II [78]. Σε πληθυσμιακό επίπεδο υπολογίζεται ότι για κάθε χιλιόγραμμο που προστίθεται παρατηρείται αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη II από 4-5% σε 9% [455, 456]. Μάλιστα η πρόσφατη Φιλανδική μελέτη ανέφερε σημαντική μείωση της επίπτωσης του διαβήτη με απώλεια σωματικού βάρους περίπου 4 κιλών [162], ενώ άλλες μελέτες υπογραμμίζουν τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας λόγω άσκησης χωρίς αλλαγές της σύστασης του σώματος απαραίτητα [457]. Στη μελέτη της Krook, 2003 [438] οι μετέχοντες ανέφεραν βελτιωμένη ψυχολογική κατάσταση και μειωμένο άγχος, τα οποία συμβάλλουν σημαντικά στη βελτίωση των κλινικών παραμέτρων.

Οι Eriksson & Lindgrade ανέφεραν σε προγενέστερες μελέτες ότι ο συνδυασμός δίαιτας

και άσκησης ή η αποκλειστική υιοθέτηση ενός από τις παραπάνω παραμέτρους για διάστημα 6-12 μήνες φαίνεται να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις ατόμων με δυσανοχή στη γλυκόζη ή ήπιο μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη [257, 458, 459], αλλά το κύριο ενδιαφέρον είναι εάν τα παραπάνω προγράμματα παρέμβασης μπορούν να εφαρμοστούν ικανοποιητικά για μακροχρόνια περίοδο. Οι *Eriksson & Lindgrade, 1991* [227] δημοσίευσαν τη μακροχρόνια μελέτη *Malmo* που περιελάμβανε άρρενα άτομα μέσης ηλικίας με διαβήτη τύπου II ή με δυσανοχή στη γλυκόζη τα οποία ακολούθησαν συνδυασμό δίαιτας και άσκησης και στο τέλος της παρέμβασης παρουσιάστηκε η μεταβολική επίδραση αυτής, όπως φάνηκε από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης καθώς και οι τιμές των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης.

Όσον αφορά στα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης παρατηρήθηκε μία τάση αύξησης της παχυσαρκίας, χαμηλών επιπέδων φυσικής δραστηριότητας, αυξημένης αρτηριακής πίεσης και αυξημένων λιπιδίων στα άτομα με διαβήτη II και με δυσανοχή στη γλυκόζη. Οι τιμές της ινσουλίνης 2 ώρες μετά από γλυκαιμική φόρτιση αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα IGT συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου-κανονικά επίπεδα γλυκόζης-, ενώ στα διαβητικά άτομα τύπου II δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση. Επιπλέον η έκκριση της ινσουλίνης 40 λεπτά μετά από γλυκαιμική φόρτιση ήταν σημαντικά μειωμένη (69%) στην ομάδα διαβήτη II συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ η ομάδα IGT παρουσίασε ενδιάμεσες τιμές.

Σχετικά με τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση αυτής στη διάρκεια των πρώτων 6-12 μηνών σε όλες τις ομάδες παρέμβασης στις οποίες χρησιμοποιήθηκε εργόμετρο (9% στην ομάδα διαβήτη και 17% στην ομάδα IGT). Μάλιστα ύστερα από 18 μήνες παρέμβασης οι τιμές μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου έφθασαν τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου και μάλιστα η αύξηση της μέγιστης πρόσληψης διατηρήθηκε για διάστημα 2 ετών. Αξίζει να αναφερθεί ότι μετά από 6 έτη το 65% των διαβητικών τύπου II και 47% των ατόμων IGT συνέχισαν να εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη πρόσληψη οξυγόνου.

Όσον αφορά στο σωματικό βάρος σημειώθηκε μια μεγαλύτερη μείωση αυτού καθώς και του ΔΜΣ κατά τη διάρκεια της 1^{ης} περιόδου, με απώλεια 6 κιλών στο τέλος του 1^{ου} έτους. Στην επαναξιολόγηση που πραγματοποιήθηκε ύστερα από 5 έτη παρέμβασης η μέση στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους ήταν 2,0-3,3 κιλά για τους διαβητικούς τύπου II και τα άτομα με IGT-που μετείχαν στο Diabetes Prevention Program- [162], ενώ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του βάρους κατά 0,2-2 κιλά στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα IGT-δεν μετείχαν στο Diabetes Prevention Program-. Επιπλέον το ποσοστό που κατάφερε να διατηρήσει τη μείωση του σωματικού βάρους ήταν 82% για τα διαβητικά άτομα τύπου II και τα άτομα με IGT-DPP, ενώ για τα άτομα IGT-όχι DPP- το ποσοστό έφθασε το 71% (στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των ομάδων).

Όσον αφορά στη γλυκόζη 2 ώρες μετά από τη γλυκαιμική φόρτιση, παρατηρήθηκε στατι-

στικά σημαντική βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη κατά τη διάρκεια των 2 ετών παρέμβασης στην ομάδα διαβήτη και IGT-DPP και όχι-, σε συνδυασμό με την αυξημένη πρόσληψη οξυγόνου καθώς και το μειωμένο σωματικό βάρος. Ωστόσο η παραπάνω βελτίωση διατηρήθηκε μόνο στην ομάδα IGT-DPP. Επιπλέον η ανοχή στη γλυκόζη (οι τιμές μεταβλητών νηστείας αυξήθηκαν σημαντικά κατά 12%, ενώ οι αντίστοιχες 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής κατά 3%) επιδεινώθηκε στην ομάδα IGT-δεν μετείχαν στο Diabetes Prevention Program-, ενώ οι τιμές των μεταβλητών του γλυκαιμικού προφίλ ύστερα από τη φόρτιση παρέμειναν αμετάβλητες στην ομάδα ελέγχου.

Επιπλέον παρατηρήθηκε σημαντικά μειωμένη αρτηριακή πίεση στην ομάδα διαβήτη II και στις δύο ομάδες IGT, ενώ τα επίπεδα TG παρέμειναν σημαντικά μειωμένα στις δύο παραπάνω ομάδες μετά το πέρας 6 ετών παρέμβασης. Ακόμη τα ποσοστά καπνιστών ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα διαβήτη II και στις δύο ομάδες IGT (28% και 39% αντίστοιχα στη 2^η επαναξιολόγηση).

Πιθανότατα το πιο σημαντικό εύρημα της παραπάνω μελέτης είναι ότι μια μεγάλη ομάδα υπέρβαρων ατόμων μέσης ηλικίας με δυσανοχή στη γλυκόζη ή διαβήτη II που διήγαν καθιστική ζωή συμμετείχαν επιτυχώς σε ένα πρόγραμμα παρέμβασης διάρκειας 5 ετών, με ποσοστό εγκατάλειψης μικρότερο του 10%. Στην προκειμένη περίπτωση θα μπορούσε να διαχωριστεί το αποτέλεσμα της δίαιτας και της άσκησης αντίστοιχα στη μείωση του σωματικού βάρους, αλλά ο σκοπός της αυτής μελέτης ήταν η χρησιμοποίηση του συνεργιστικού αποτελέσματος των παραπάνω παραμέτρων. Η δερματική πτυχή τρικέφαλου παρουσίασε τάση μείωσης σε όλες τις ομάδες, πιθανότατα λόγω ανακατανομής του σωματικού λίπους λόγω ηλικίας, με μεγαλύτερη μείωση στην ομάδα IGT. Εξαιτίας της αύξησης του σωματικού βάρους στις ομάδες ελέγχου και IGT-δεν μετείχαν στο Diabetes Prevention Program-, πιθανολογείται ότι θα αυξήθηκε και η λιπώδης μάζα σώματος. Επιπλέον το πρόγραμμα παρέμβασης φάνηκε το ίδιο επωφελές στον πρώιμα διαγνωσμένο ασυμπτωματικό διαβήτη II και στη δυσανοχή στη γλυκόζη και μάλιστα η ικανότητα συμμετοχής στην άσκηση φάνηκε να είναι συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων διαβήτη II και δυσανοχής στη γλυκόζη, το οποίο υποδεικνύει ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (LTPA-Leisure Time Physical Activity) είναι περισσότερο υπεύθυνοι συγκριτικά με τους γενετικούς σχετικά με τα μειωμένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, τα οποία παρατηρούνται στο διαβήτη II και σε άτομα IGT [359, 460].

Η μείωση του σωματικού βάρους και η βελτιωμένη φυσική κατάσταση είναι εξίσου συνδεδεμένα με καλύτερα επίπεδα ανοχής στη γλυκόζη, ενώ τα άτομα στα οποία μειώθηκε το σωματικό βάρος και αυξήθηκε η πρόσληψη οξυγόνου παρουσίασαν ακόμη πιο βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Eriksson & Lindgrade, 1991 [227] είναι σύμφωνα με προγενέστερων βραχυχρόνιων ερευνών (6-12 μήνες) σε παρόμοιο πληθυσμό [257, 458]. Ποικίλες έρευνες που αφορούν στην άσκηση σε διαβητικά τύπου II άτομα και IGT [271,

273, 276, 279, 288, 290, 396, 461-463] έχουν δημοσιευθεί, με ποικίλα αποτελέσματα στην ανοχή στη γλυκόζη και την πρόσληψη οξυγόνου. Σε μία Σουηδική μελέτη που περιελάμβανε 48 πρώιμα διαγνωσμένα άτομα ηλικίας 60 ετών [274], μόλις 6 από αυτούς κατάφεραν να φέρουν εις πέρας ένα πρόγραμμα άσκησης διάρκειας 2 ετών και μάλιστα φάνηκε ότι η ανοχή στη γλυκόζη αυτών παρέμεινε αμετάβλητη. Επομένως η ηλικία των 47-49 ετών φαίνεται να είναι ευνοϊκή για έναρξη άσκησης ή αύξηση των επιπέδων αυτής, προτού αρχίσει να παρουσιάζει αύξηση ο κίνδυνος καρδιαγγειακών νοσημάτων και μυοσκελετικών ασθενειών.

Δεδομένης της εξαιρετικής σημασίας της αύξησης της ινσουλινοευαισθησίας με σκοπό τη διατήρηση ή ακόμη τη βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος [464], η μελέτη Malmo, 1991 [227] έδειξε ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής δύναται να μειώσει ή να αναστείλει σημαντικά την περαιτέρω καταστροφή των β-κυττάρων (απώλεια της άμεσης απάντησης των παραπάνω κυττάρων στη γλυκόζη) σε άτομα διαβητικά II και IGT.

Όσον αφορά στην αρτηριακή πίεση παρουσίασε σημαντική μείωση στις ομάδες IGT και μάλιστα στην ομάδα IGT-DPP το παραπάνω φαινόμενο αποδίδεται αποκλειστικά στην επίδραση της μη φαρμακολογικής παρέμβασης. Μάλιστα το υψηλό ποσοστό υπέρτασης στα διαβητικά άτομα τύπου II συγκρινόμενο με το αντίστοιχο της ομάδας IGT-DPP, πιθανότατα είναι αποτέλεσμα υψηλότερου σωματικού βάρους στα διαβητικά II άτομα (7%), παρόλο που η μείωση αυτού ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των παραπάνω ομάδων.

Το κυρίαρχο αποτέλεσμα της παρέμβασης (δίαιτα και άσκηση) στο λιπιδικό μεταβολισμό ήταν η μείωση της υπερλιπιδαιμίας τύπου IV στην ομάδα IGT-DPP, ενώ τα επίπεδα TG αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα IGT-δεν μετείχαν στο Diabetes Prevention Program-. Παρόλο που η επίδραση στην ολική χοληστερόλη ήταν μικρή (μείωση στην ομάδα διαβήτη και αμετάβλητη στην ομάδα IGT-DPP), ο λόγος LDL/HDL χοληστερόλη βελτιώθηκε σημαντικά στις ομάδες παρέμβασης.

Σε αντίθεση με αποτελέσματα άλλων ερευνών [465-467], η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα διαβήτη II και IGT συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Στην πραγματικότητα δε σημειώθηκε ούτε μια περίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου στα άτομα που ακολούθησαν το πρωτόκολλο, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής δύναται να οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων και παρεπόμενα στη μείωση της θνησιμότητας και νοσηρότητας από αυτά.

Ποικίλες μελέτες υπογραμμίζουν τη σχέση μεταξύ διαβήτη τύπου II και άλλων μεταβολικών δυσλειτουργιών όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η ινσουλινοαντίσταση (IRS: insulin resistance syndrome) ή ακόμη και το μεταβολικό σύνδρομο (σύνδρομο X) [464].

Όπως είναι γνωστό το πρόγραμμα DPP [162] συνέβαλλε στη μείωση κατά 58% της επίπτωσης του διαβήτη II σε άτομα που ακολούθησαν εντατική παρέμβαση-ILS (δίαιτα και άσκη-

ση) συγκριτικά με άτομα που έκαναν λήψη εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο στην παραπάνω έρευνα δεν απομονώθηκε κάθε ένας από τους παράγοντες (άσκηση και διατροφή) έτσι ώστε να πιστωθεί η σχετική συμμετοχή αυτών στη μείωση της επίπτωσης του διαβήτη II. Έτσι η έρευνα του **Hamman, 2006** [163] διερεύνησε τη σχετική συνεισφορά των διαιτητικών αλλαγών, της φυσικής δραστηριότητας και της απώλειας σωματικού βάρους στη μείωση της επίπτωσης του διαβήτη II καθώς και τη συνεισφορά των αλλαγών της δίαιτας και της άσκησης στη μείωση του βάρους.

Τα άτομα που ακολούθησαν ILS (Intensive Lifestyle Intervention) στο πρόγραμμα DPP πραγματοποίησαν αλλαγές που αφορούσαν στη διαίτα και την άσκηση, αλλά η απώλεια σωματικού βάρους αποτελούσε τον κυρίαρχο καθοριστικό παράγοντα μείωσης του κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη II. Τόσο η αυξημένη φυσική δραστηριότητα όσο και η μειωμένη πρόσληψη λίπους συνέβαλλαν στην απώλεια σωματικού βάρους. Σύμφωνα με την έρευνα των Hamman, 2006 [163] η μείωση του βάρους κατά 5 κιλά θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση κατά 55% του κινδύνου για διαβήτη II σε μια διάρκεια επαναξιολόγησης 3 ετών στον παραπάνω πληθυσμό που βρίσκεται σε αρκετά υψηλό κίνδυνο. Μάλιστα τα άτομα της μελέτης που κατάφεραν να μειώσουν το σωματικό τους βάρος περισσότερο από 5-7% (στόχος του προγράμματος DPP) και να επιτύχουν τους στόχους της φυσικής δραστηριότητας και πρόσληψης διαιτητικού λίπους, μείωσαν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη II σε ποσοστό >90%. Η παραπάνω εκτίμηση είναι σε συμφωνία με τη Φιλανδική μελέτη [93] στην οποία κάποιοι από τους μετέχοντες κατάφεραν να επιτύχουν 4 ή 5 από τους στόχους της μελέτης (Lindstrom, 2003) καθώς και με την έρευνα NHS (**Nurse's Health Study**) [468], όπου οι γυναίκες με τους λιγότερους παράγοντες κινδύνου είχαν 91% χαμηλότερο κίνδυνο από τις υπόλοιπες [78].

Στην ομάδα ILS δε βρέθηκαν ανεξάρτητα αποτελέσματα της αυξημένης φυσικής δραστηριότητας ή της μειωμένης πρόσληψης λίπους στον κίνδυνο για διαβήτη II. Μάλιστα οι μετέχοντες που δεν πέτυχαν το στόχο της απώλειας σωματικού βάρους, αλλά αυτόν της άσκησης παρουσίασαν 44% μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη II, ανεξάρτητα από την ήπια απώλεια βάρους (2,9 κιλά) που είχε σημειωθεί.

Η Φιλανδική μελέτη [93] ανέφερε ότι τα άτομα που πέτυχαν το στόχο της φυσικής δραστηριότητας αλλά όχι αυτόν του σωματικού βάρους μείωσαν τον κίνδυνο για διαβήτη II κατά 70%. Η αύξηση της έντασης της άσκησης και η οργανωμένη φυσική δραστηριότητα συνέβαλλε στη μείωση του κινδύνου για διαβήτη II κατά 63-65% [167], κάτι το οποίο φαίνεται και από τη μακροχρόνια μελέτη Da Qing [161].

Η μείωση του σωματικού βάρους κατά 1,68 κιλά για 5% μείωση του προσλαμβανόμενου λίπους είναι σύμφωνη με απώλεια κατά 1,4-2,8 κιλά κατά τη διάρκεια 6-12 μηνών, σύμφωνα με ανασκόπηση μελετών απώλειας σωματικού βάρους που ακολούθησαν δίαιτες χαμηλών λιπαρών

[221]. Ακόμη υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας συμβάλλουν σημαντικά στη μακροχρόνια διατήρηση του απολεσθέντος βάρους [345].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης των *Simmons, 2006* [469] ο κίνδυνος για την εκδήλωση διαβήτη II είναι αντίστροφα συνδεδεμένος με τον αριθμό των στόχων που κατάφεραν να επιτύχουν τα άτομα της μελέτης (προέρχονταν από τη μελέτη EPIC-European Investigation into Cancer).

Στην έρευνα των Simmons, 2006 [469] τέθηκαν 5 στόχοι παρόμοιοι με αυτούς της Φιλανδικής μελέτης [93] που ήταν: ΔΜΣ $<25 \text{ kg/m}^2$, πρόσληψη λίπους $<30\%$ της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης, πρόσληψη κορεσμένου λίπους $<10\%$ της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης, πρόσληψη φυτικών ινών $\geq 15 \text{ g/1000 kcal}$ και φυσική δραστηριότητα συνολικής διάρκειας 4 ωρών/εβδομάδα.

Όσον αφορά στα αποτελέσματα της μελέτης μικρό ποσοστό των ατόμων κατάφεραν να επιτύχουν τους στόχους, παρόμοια με τη μελέτη DPS [93]. Η μελέτη των Simmons, 2006 [469] έδειξε ότι τα άτομα που πέτυχαν το σύνολο των στόχων μείωσαν εξαιρετικά την πιθανότητα να εμφανίσουν μελλοντικά διαβήτη II και μάλιστα ο διαβήτης φαίνεται να έχει αντίστροφη σχέση με τον αριθμό των στόχων που υλοποιούνταν κάθε φορά, ο οποίος εμφάνιζε αρνητική συσχέτιση με την ηλικία, το άρρεν φύλο, τα χαμηλά κοινωνικά στρώματα καθώς και το κάπνισμα. Μάλιστα τα άτομα που κατάφεραν να υλοποιήσουν λιγότερους στόχους είχαν περισσότερους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων μεγαλύτερων τιμών περιφέρειας μέσης, υψηλότερων τιμών λιπιδίων (ολικής, LDL και TG) και χαμηλότερης HDL, υψηλής αρτηριακής πίεσης, ΔΜΣ, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης καθώς και κατανάλωσης περισσότερου λίπους και κυρίως κορεσμένου, λιγότερων φυτικών ινών και υιοθέτηση περισσότερο καθιστικής ζωής.

Επομένως υπάρχει μια πλειάδα ερευνών που υποδηλώνει τη σημαντικότητα της αλλαγής του τρόπου ζωής στη μείωση της επίπτωσης του διαβήτη II. Ωστόσο θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι στρατηγικές που ακολουθήθηκαν στις παραπάνω έρευνες δύναται να μην είναι εφικτό να εφαρμοστούν σε πραγματικό επίπεδο, λόγω διαφοροποιήσεων όσον αφορά στην εθνικότητα, το κοινωνικοοικονομικό και πολιτισμικό επίπεδο [470].

Η μελέτη *EPIC-Norfolk* συνιστά μια εκτεταμένη έρευνα η οποία επιβεβαιώνει την αύξηση της επίπτωσης του διαβήτη II λόγω διαταραγμένων διατροφικών συνηθειών [471]. Το συνολικό ποσοστό διαβήτη II είναι παρόμοιο με αυτό των ερευνών στη Αμερική που εφαρμόστηκαν σε παρόμοιους πληθυσμούς [472]. Στη Φιλανδική μελέτη [93] ο στόχος σχετικά με την παχυσαρκία ήταν η μείωση του σωματικού βάρους κατά 5% του αρχικού και η επίτευξη τιμής ΔΜΣ $<25 \text{ kg/m}^2$. Στη μελέτη των Simmons, 2006 [469] η κατάταξη των υποκειμένων πραγματοποιήθηκε βάση της τιμής του ΔΜΣ ($>25 \text{ kg/m}^2$ και $<25 \text{ kg/m}^2$). Έτσι μια μείωση του σωματικού βάρους κατά 5% σε ένα άτομο ύψους 1,83 m αρχικού σωματικού βάρους 120 kg θα μπορούσε να μειώ-

σει την τιμή του ΔΜΣ από 35,4 kg/m² σε 33,7 kg/m². Παρόλο που η παραπάνω μείωση θα μπορούσε να συμβάλλει στην προαγωγή της υγείας και σε οφέλη σχετικά με αυτή, δεν αποτελεί επίτευξη του στόχου που είναι η τιμή του ΔΜΣ να είναι μικρότερη του 25 kg/m². Μάλιστα η παραπάνω μελέτη έδειξε μείωση του κινδύνου για εκδήλωση διαβήτη II κατά 20% για κάθε μείωση του ΔΜΣ κατά 1,5 kg/m², το οποίο αντιστοιχεί σε μείωση του σωματικού βάρους κατά 5%. Επομένως παρόλο που σε ορισμένες περιπτώσεις τα άτομα δεν κατάφεραν να επιτύχουν τους ζητούμενους στόχους, μικρές μετατοπίσεις προς τα επιθυμητά αποτελέσματα συμβάλλει στη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ των ασθενών.

Όσον αφορά στη φυσική δραστηριότητα [469] κατασκευάστηκε μια μεταβλητή που περιελάμβανε τις αυτοαναφερόμενες ώρες περπατήματος, ποδηλασίας και άλλων δραστηριοτήτων ανά εβδομάδα και μάλιστα το ποσοστό των συμμετεχόντων που κατάφερε να επιτύχει το στόχο της φυσικής δραστηριότητας έφθανε το 76%, ποσοστό παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στη Φιλανδική μελέτη. Επιπλέον ο αριθμός των ατόμων που ακολουθούσε τις συστάσεις για πρόσληψη διαιτητικού και κορεσμένου λίπους ήταν παρόμοιος με τον παρατηρούμενο στη μελέτη DPS [93]. Παρόλο που καθίστατο δύσκολη η διερεύνηση των διατροφικών παραγόντων που σχετίζονται με το διαβήτη II, υποστηρίζεται ότι η υψηλή πρόσληψη διαιτητικού λίπους και επεξεργασμένων υδατανθράκων συσχετίζεται θετικά με την εκδήλωση της παραπάνω νόσου. Το ποσοστό που κατανάλωσε την προτεινόμενη ποσότητα φυτικών ινών ήταν 4% του πληθυσμού EPIC. Ωστόσο συγκρίνοντας την καθημερινή διαιτητική πρόσληψη διαιτητικών ινών του πληθυσμού EPIC με της Αμερικής, φαίνεται ότι η δεύτερη είναι πολύ χαμηλότερη [473], γεγονός που υποδηλώνει ότι πιθανότατα ο στόχος αναφορικά με τις φυτικές ίνες είναι μη ρεαλιστικός και θα πρέπει να πραγματοποιηθεί οργανωμένη προσπάθεια για εμπλουτισμό των διαφόρων τροφίμων με ίνες καθώς και προώθηση των αντίστοιχων προϊόντων.

Η διεξαγωγή της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης δε συνιστά τον πιο ενδεδειγμένο τρόπο αναγνώρισης των ατόμων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη II, ενώ η συλλογή πληροφοριών σχετικά με τη διατροφή και τη φυσική δραστηριότητα αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο ανίχνευσης των ατόμων σε υψηλό κίνδυνο. Μάλιστα τα προγράμματα παρέμβασης σε πληθυσμό θα πρέπει να στοχεύουν στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας σε συνδυασμό με μείωση του ΔΜΣ, σε σταδιακά βήματα, έτσι ώστε να είναι εφικτή η υλοποίηση των στόχων από τα εκάστοτε άτομα [469].

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το ποσοστό των συμμετεχόντων της μελέτης των Simmons, 2006 [469] που κατάφερε να επιτύχει τους δύο από τους πέντε στόχους έφθασε το 80%, γεγονός που υποδεικνύει σταδιακή μετατόπιση προς υγιεινές διατροφικές συνήθειες, ενώ 1% πέτυχε όλους τους στόχους και 10% δεν κατάφερε να επιτύχει κανένα στόχο.

7.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ IGT (Η ΜΕ ΠΡΟΓΕΝΕΣΤΕΡΑ ΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΟ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ)

Υπάρχουν ορισμένες μελέτες που σχεδιάστηκαν με σκοπό να αξιολογήσουν της αποτελεσματικότητα των αντιδιαβητικών δισκίων και των φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας στην παρεμπόδιση εμφάνισης διαβήτη II, ενώ άλλες έρευνες χρησιμοποίησαν αντιυπερτασικά και αντιλιπιδαιμικά δισκία καθώς και ινσουλινοθεραπεία προκειμένου να μειώσουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

▪ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

Οι τρεις αντιπροσωπευτικές μελέτες είναι αυτή που χρησιμοποίησε ακαρβόζη [474], τρογλιταζόνη [475] και μετφορμίνη [160].

Στη μακροχρόνια μελέτη STOP-NIDDM η ακαρβόζη οδήγησε σε παρεμπόδιση ή καθυστέρηση εξέλιξης της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη σε διαβήτη II. Μάλιστα ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου ήταν 0,75 στα άτομα που έκαναν λήψη του φαρμάκου, ενώ το φάρμακο αύξησε σημαντικά την αναστροφή της διαταραγμένης γλυκόζης σε φυσιολογική. Επιπλέον σε μία μεταγενέστερη μελέτη που έγινε ηλεκτροκαρδιογράφημα, παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου σε άτομα που έλαβαν ακαρβόζη [476]. Ακόμη η ακαρβόζη συνδέθηκε με μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας που οδήγησε σε μείωση κατά 49% των καρδιαγγειακών νοσημάτων καθώς και μείωση κατά 34% του σχετικού κινδύνου υπέρτασης [477]. Ωστόσο για την επιβεβαίωση δράσης της ακαρβόζης απαιτείται η διεξαγωγή και άλλων μελετών, με σκοπό την αξιολόγηση του κλινικού οφέλους της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.

Η μακροχρόνια μελέτη TRIPOD πραγματοποιήθηκε σε Ισπανές γυναίκες με προγενέστερο διαβήτη κύησης [475]. Πρόκειται για μια διπλά τυφλή μελέτη που χρησιμοποιήθηκε εικονικό φάρμακο και τρογλιταζόνη και παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου για διαβήτη II σε 236 γυναίκες που επαναξιολογήθηκαν για τουλάχιστον μία φορά κατά 12,1% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο που ήταν 5,4%. Ωστόσο εξαιτίας των σοβαρών παρενεργειών του φαρμάκου στο ήπαρ απαιτείται η διεξαγωγή και άλλων ερευνών.

Η μελέτη DPP [160] ανέφερε μείωση του κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη II κατά 31% με λήψη μετφορμίνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

▪ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ποικίλες τυχαιοποιημένες, προοπτικές κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί προκειμένου να διαπιστωθούν τα ευεργετικά αποτελέσματα διαφορετικών αντιυπερτασικών φαρμάκων στη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Σε ορισμένες έρευνες [478] χρησιμοποιήθηκε εικονικό φάρμακο για τη σύγκριση και παρεπόμενα είναι φανερό ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων η θετική επίδραση αποδίδεται στο εκάστοτε φάρμακο. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, οι μελέτες που χρησιμοποίησαν κάποιο άλλο φάρμακο αντί του εικονικού (LIFE, INSIGHT, ALPINE) καθίσταται δύσκολο να διαπιστωθεί εάν η αλλαγή της επίπτωσης του διαβήτη II οφείλονταν στο φάρμακο που εξετάζονταν ή στην επιβλαβή επίδραση του φαρμάκου που χρησιμοποιούνταν ως μέτρο σύγκρισης [478-486].

Λαμβάνοντας υπόψη τα παρατηρούμενα αποτελέσματα των μελετών, οι 1^{ης} και 2^{ης} γενεάς ανταγωνιστές β-υποδοχέων δύναται να οδηγήσουν σε μείωση της ινσουλινοευσαισθησίας. Όσον αφορά στα διουρητικά, στην πλειονότητα των ερευνών παρατηρήθηκαν σοβαρές μεταβολικές παρενέργειες, στις οποίες περιλαμβάνεται η επιδείνωση της ανοχής στη γλυκόζη. Όσον αφορά στους αναστολείς του ενζύμου ACE (μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης-MEA) παρατηρήθηκε βελτίωση της ινσουλινοευσαισθησίας σε πειραματικές και κλινικές μελέτες. Ωστόσο δεν υπάρχει κάποια πλήρης εξήγηση της μείωσης του πρώιμα διαγνωσμένου διαβήτη II από τη χρήση των αναστολέων του ενζύμου ACE. Στα πλεονεκτήματα των παραπάνω φαρμάκων εντάσσονται η καλύτερη λειτουργία του ενδοθηλίου και η αντιφλεγμονώδης δράση αυτών καθώς και η βελτιωμένη λειτουργία του παγκρέατος. Επιπλέον φαίνεται ότι η δοξαζοσίνη, ένας ανταγωνιστής των α-υποδοχέων, μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση της ινσουλινοευσαισθησίας. Μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας διερεύνησης των επιδράσεων των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην επίπτωση του διαβήτη II έδειξε ότι το ποσοστό της νόσου παραμένει αμετάβλητο ή αυξάνεται λόγω της χρήσης θειαζιδικών διουρητικών και ανταγωνιστών β-υποδοχέων, ενώ παραμένει αμετάβλητο ή μειώνεται λόγω αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου-MEA και ανταγωνιστών των καναλιών ασβεστίου [487].

Επιπλέον η κλινική σημασία του πρώιμα διαγνωσμένου διαβήτη II κατά τη διάρκεια αντιυπερτασικής θεραπείας υπογραμμίσθηκε από μία πρόσφατη προοπτική μελέτη [488], στην οποία βρέθηκε ότι σε Ιταλίδες γυναίκες που δεν ακολουθούσαν θεραπεία για την υπέρταση με κατά μέσο όρο επαναξιολόγηση τα 6 έτη, ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακών νοσημάτων ήταν 2,92 στην ομάδα με πρώιμα διαγνωσμένο διαβήτη II και 3,57 στην ομάδα που είχε διαγνωσθεί με διαβήτη II προγενέστερα, όταν έγινε σύγκριση με την ομάδα που δεν παρουσίαζε την παραπάνω νόσο. Δηλαδή τόσο ο πρόσφατα διαγνωσμένος διαβήτης όσο και αυτός που έχει διαγνωσθεί προηγουμένα οδηγούν σε παρόμοιο σχετικό κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

▪ **ΑΝΤΙΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Σε μία ανάλυση της μελέτης WOSCOPS αναφέρθηκε ότι η καθημερινή λήψη 40 mg πρα-
βαστατίνης συμβάλλει στη μείωση του σχετικού κινδύνου για ανάπτυξη διαβήτη II [489]. Μάλι-
στα στην προκειμένη μελέτη πρωτογενούς πρόληψης η μείωση του σχετικού κινδύνου αποδεί-
χθηκε ότι φθάνει το 30% ύστερα από επαναξιολόγηση 5 ετών περίπου. Ωστόσο παρόμοια ευερ-
γετικά αποτελέσματα του φαρμάκου δε βρέθηκαν σε άλλες κλινικές μελέτες.

▪ **ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ**

Στη μελέτη XENDOS τα άτομα με φυσιολογική ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ακο-
λούθησαν αλλαγή του τρόπου ζωής σε συνδυασμό με τη λήψη ορλιστάτης ποσότητας 120 mg ή
εικονικού φαρμάκου 3 φορές/ημέρα [152]. Στην παραπάνω διπλά τυφλή προοπτική μελέτη η
αθροιστική επίπτωση του διαβήτη II ήταν 9% για το εικονικό φάρμακο και 6,2% για την ορλι-
στάτη μετά από 4 έτη παρέμβασης. Επιπλέον η απώλεια σωματικού βάρους ύστερα από 4 έτη
ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα ορλιστάτης συγκριτικά με την ομάδα λήψης
εικονικού φαρμάκου (5,8 vs 3,0 kg). Μάλιστα παρόλο που η απώλεια σωματικού βάρους ήταν
παρόμοια στην ομάδα με διαταραγμένη ή φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, η διαφορά στην ε-
πίπτωση του διαβήτη II ήταν ανιχνεύσιμη μόνο στην ομάδα με διαταραγμένη ανοχή.

▪ **ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ**

Η μελέτη HEARS [490] (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) διεξήχθη με
σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης της ορμονοθεραπείας στην επίπτωση των καρδιαγγειακών
νοσημάτων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η παρέμβαση αφορούσε στη λήψη 0,625 mg
οιστρογόνων και 2,5 mg προγεστερόνης καθημερινά σε σύγκριση με λήψη εικονικού φαρμάκου.
Παρόλο που ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης απέτυχε (χρήση των ορμονών για δευτερογενή
πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων), αναφέρεται ένα ευεργετικό αποτέλεσμα από μία άλλη
μελέτη [491]. Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα λήψης εικονι-
κού φαρμάκου σε αντίθεση με παρατηρούμενη μη μεταβολή στην περίπτωση ορμονοθεραπείας.
Μάλιστα η επίπτωση διαβήτη II στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ήταν 9,5% συγκριτικά με
6,2% για την ομάδα ορμονοθεραπείας.

Επιπλέον η έρευνα WHI (Women's Health Initiative Hormone Trial) [492] είχε παρόμοια
αποτελέσματα. Η παραπάνω μελέτη συνέκρινε τη μεταβολική επίδραση καθημερινής λήψης

0,625 mg οιστρογόνων και 2,5 mg προγεστερόνης σε σύγκριση με λήψη εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια 6 ετών και ανέφερε επίπτωση του διαβήτη II στην ομάδα ορμονοθεραπείας 3,5% συγκριτικά με ποσοστό 4,2% στη ομάδα εικονικού φαρμάκου. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα πιθανότατα υποβοηθήθηκαν από τη μείωση της ινσουλινοαντίστασης.

Επομένως τα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ή παχυσαρκία αποτελούν υποψήφια κατάλληλα άτομα για εφαρμογή προγραμμάτων πρόληψης εμφάνισης διαβήτη II, εφόσον βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου. Σύμφωνα με αποτελέσματα κλινικών ερευνών ο κίνδυνος διαβήτη II μπορεί να μειωθεί με βελτίωση του τρόπου ζωής ή με λήψη φαρμάκων, όπως η μετφορμίνη, ακαρβόζη ή ορλιστάτη σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή και παχυσαρκία ή με λήψη τρογλιταζόνης σε γυναίκες με προγενέστερο διαβήτη κύησης. Επιπλέον τα αντιυπερτασικά και αντιλιπιδαιμικά φάρμακα δύναται να μειώσουν την επίπτωση του πρώιμα διαγνωσμένου διαβήτη II σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο προσβολής από καρδιαγγειακά νοσήματα. Ακόμη η ορμονοθεραπεία μπορεί να είναι ωφέλιμη στην ομοιοστάση της γλυκόζης μετεμμηνοπαυσιακά.

7.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΑΓΗΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΓΜΕΝΗ ΑΝΟΧΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΩΝ

Μία άλλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη [160] προσπάθησε να προσδιορίσει την επίδραση που έχει η αλλαγή του τρόπου ζωής και της φαρμακολογικής παρέμβασης στην έναρξη του διαβήτη II σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, τα οποία είναι σε αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση της παραπάνω νόσου.

Σύμφωνα με πρόσφατο άρθρο [160] τόσο η παρέμβαση στον τρόπο ζωής όσο και η φαρμακολογική παρέμβαση είναι εξίσου αποτελεσματικές στη μείωση της επίπτωσης του διαβήτη II. Μάλιστα αναφέρεται στο παραπάνω άρθρο ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής συνέβαλλε στη μείωση εμφάνισης διαβήτη II σε ποσοστό 58%, ενώ η θεραπεία με τη χορήγηση μετφορμίνης σε ποσοστό 31%, προβάλλοντας το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η βελτίωση των διατροφικών συνηθειών και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας στην πρόληψη του διαβήτη II.

Το παραπάνω πρόγραμμα πρόληψης διαβήτη II στηρίζεται στη φιλοσοφία της ισορροπίας του τρόπου ζωής, η οποία περιλαμβάνει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: α) συμβουλευτική ανάλογα με τον εκάστοτε στόχο β) επιστημονικό προσωπικό υπεύθυνο για την καθοδήγηση των ατόμων της έρευνας γ) τακτική παρακολούθηση των ατόμων κατά τη διάρκεια της παρέμβασης με στόχο τη βοήθεια αυτών να διατηρήσουν το απολεσθέν βάρος και τα αυξημένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας δ) εφεύρεση στρατηγικών για την επίλυση τυχόν προβλημάτων που θα αντιμε-

τώπιζαν τα άτομα που συμμετείχαν στην έρευνα ε) υλικά και στρατηγικές που θα λαμβάνουν υπόψη τις φυλετικές διαφοροποιήσεις και στ) τέλος οργάνωση του δικτύου σε τοπικό και παγκόσμιο επίπεδο με στόχο την συνεχόμενη εκπαίδευση και κλινική υποστήριξη των ατόμων για πρόληψη υποτροπών και έγκαιρη επίλυση προβλημάτων.

Στη μελέτη του Knowler, 2002 [160] της οποίας τα άτομα ήταν ενήλικα από την Αμερική που βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση διαβήτη II, διερευνήθηκαν και πραγματοποιήθηκε σύγκριση των αποτελεσμάτων της αλλαγής του τρόπου ζωής (δίαιτα+άσκηση), της λήψης μετφορμίνης καθώς και ενός αντιδιαβητικού δισκίου (placebo) που ανήκει στην κατηγορία των διγουανιδίων, όσον αφορά στην παρεμπόδιση ή καθυστέρηση έναρξης διαβήτη II. Τα αποτελέσματα της παραπάνω έρευνας έδειξαν μείωση του κινδύνου κατά 58% με αλλαγή νοοτροπίας και κατά 31% με λήψη μετφορμίνης, χωρίς διαφοροποίηση σε άνδρες και γυναίκες και ανεξάρτητα από φυλή, εθνικότητα και ηλικία και είναι σύμφωνα με τα αντίστοιχα των μελετών που διεξήχθησαν στη Φιλανδία [93] και την Κίνα [161]. Μάλιστα ενδεικτικά αναφέρεται ότι το παραπάνω ποσοστό μείωσης ταυτίζεται με το αντίστοιχο της Φιλανδικής μελέτης, ενώ είναι υψηλότερο από το ανάλογο με εφαρμογή δίαιτας (31%), άσκησης (46%) και συνδυασμού των παραπάνω (42%) στην περίπτωση της Κινέζικης μελέτης. Επιπλέον η λεπτομερής, εξατομικευμένη συμβουλευτική αποτελεί χαρακτηριστικό των τριών παραπάνω ερευνών και μάλιστα η επιτυχία αυτών βασίζεται σε μεγάλο ποσοστό στη συχνή και ατομική παρακολούθηση των ασθενών.

Η επίπτωση του διαβήτη στην ομάδα λήψης εικονικού φαρμάκου είναι υψηλότερη από αυτήν που αναμένονταν [493] και από την αντίστοιχη άλλων μελετών [494], πιθανά εξαιτίας της επιλογής ατόμων με δυσανοχή στη γλυκόζη. Ακόμη οι εθνικές και φυλετικές διαφορές μειώθηκαν στην έρευνα στην Αμερική, λόγω της επιλογής υπέρβαρων ατόμων με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης πριν και μετά από γλυκαιμική φόρτιση, τα οποία συνιστούν τρεις ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση διαβήτη II [495, 496].

Το μικρό μέγεθος δείγματος καθώς και η έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τη συμμόρφωση των ατόμων με τις παρεχόμενες οδηγίες πιθανά σχετίζονται με την αδυναμία προηγούμενων ερευνών να δείξουν την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων στη θεραπεία του διαβήτη II [140]. Ωστόσο στην μελέτη του Knowler, 2002 [160] η μετφορμίνη αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο μείωσης της επίπτωσης διαβήτη II και μάλιστα η αποτελεσματικότητα αυτής αυξάνονταν όσο αυξάνονταν ο ΔΜΣ ή η γλυκόζη νηστείας. Μάλιστα η μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας δεν παρουσίασε διαφοροποίηση μεταξύ της ομάδας λήψης μετφορμίνης και αυτής με αλλαγή του τρόπου ζωής, αλλά η 2^η ομάδα εμφάνισε μεγαλύτερη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων παρουσίασε φυσιολογικές τιμές γλυκόζης μετά από γλυκαιμική φόρτιση, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η μετφορμίνη καταστέλλει την παραγω-

γή γλυκόζης (καθοριστικός παράγοντας των επιπέδων γλυκόζης νηστείας) [497].

Αξιίζει να σημειωθεί ότι οι γαστρεντερικές ενοχλήσεις ήταν περισσότερες στην ομάδα λήψης μετοφορμίνης, ενώ οι μυοσκελετικές στην ομάδα αλλαγής του τρόπου ζωής [160]. Επιπλέον εάν η παραπάνω παρέμβαση εφαρμοστεί στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής υπολογίζεται ότι θα παρατηρηθεί μείωση της επίπτωσης του διαβήτη II, καθώς περίπου 10 εκατομμύρια άνθρωποι στην Αμερική εμφανίζουν τα χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης όσον αφορά στην ηλικία, το ΔΜΣ και τη συγκέντρωση της γλυκόζης.

Η μετοφορμίνη συμβάλλει στη μείωση της γλυκόζης, της ινσουλίνης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) σε άτομα που πάσχουν από διαβήτη τύπου II καθώς και σε παχύσαρκα άτομα μη διαβητικά [497-503].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας έρευνας που περιελάμβανε παχύσαρκους ενήλικες, - λευκής και μαύρης φυλής-, με υπερινσουλιναιμία (ινσουλίνη νηστείας >15μU/ml) και ιστορικό διαβήτη τύπου II και διήρκεσε 6 μήνες, η μετοφορμίνη συμβάλλει στη μείωση του ΔΜΣ, της λεπτίνης στα θηλυκά άτομα (όχι στα αρσενικά, λόγω υψηλότερων συγκεντρώσεων της λεπτίνης στα θηλυκά άτομα), της γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας καθώς και της ινσουλिनοευαισθησίας [504]. Δηλαδή στην παραπάνω μελέτη εξαιτίας του γεγονότος ότι ήταν επιθυμητό να εκτιμηθούν τα αποτελέσματα της μετοφορμίνης στην ανοχή στη γλυκόζη, δεν πραγματοποιήθηκε περιορισμός της ενεργειακής πρόσληψης, με σκοπό να προσδιοριστεί η ανεξάρτητη επίδραση του παραπάνω φαρμάκου στην απώλεια σωματικού βάρους καθώς και στο μεταβολικό προφίλ.

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι ο ΔΜΣ μειώθηκε κατά 1,3% στην ομάδα που έκανε λήψη της μετοφορμίνης (Α ομάδα), ενώ αυξήθηκε κατά 2,3% στην ομάδα που έκανε λήψη εικονικού φαρμάκου (Β ομάδα). Όσον αφορά στη λεπτίνη παρατηρήθηκε μείωση κατά 5,5% στην Α ομάδα αλλά μόνον στα θηλυκά άτομα, ενώ αυξήθηκε κατά 16,2% στη Β ομάδα-κορίτσια, στοιχείο που πιθανά προτείνει ότι η μείωση του ΔΜΣ συνδέεται με μείωση της λιπώδους μάζας σώματος [505]. Επιπλέον η λήψη της μετοφορμίνης οδήγησε σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας στην Α ομάδα ενώ σε διατήρηση αυτών στη Β ομάδα. Ωστόσο 6 μήνες μετά το πέρας της παρέμβασης τα επίπεδα γλυκόζης διατηρήθηκαν χαμηλά για την 1^η ομάδα αλλά αυξήθηκαν σημαντικά στη 2^η ομάδα. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα όσον αφορά στην ινσουλίνη, ενώ παρόλο που η ινσουλινοευαισθησία δεν παρουσίασε σημαντική διαφοροποίηση κατά τη διάρκεια της μελέτης, σημειώνεται μια μικρή αύξηση αυτής στην Α ομάδα. Μάλιστα η απουσία επίδρασης της μετοφορμίνης στην ινσουλινοευαισθησία, υποστηρίζει ότι η μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και ινσουλίνης είναι αποτέλεσμα μείωσης της εξαγωγής αυτής από το ήπαρ. Υπάρχουν ποικίλες έρευνες που υποστηρίζουν ότι η μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας σε διαβητικά II άτομα που λαμβάνουν μετοφορμίνη, προέρχεται πρωταρχικά από τη μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης συνεργιστικά με την αναστολή της γλυκογονογένεσης [497, 500]. Η επίδρα-

ση της μετφορμίνης στην ινσουλίνη νηστείας και στην ινσουλινοευαισθησία μεταβάλλεται από έρευνα σε έρευνα, με αποτελέσματα άλλοτε ανύπαρκτα, ελάχιστα ή ακόμη και μηδαμινά [497, 500].

Παρόλα αυτά η μετφορμίνη δεν επέφερε αλλαγές στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και στο λιπιδαιμικό προφίλ (πιθανά λόγω της μικρής διάρκειας αυτής), με εξαίρεση τη μείωση του λόγου LDL-Chol προς HDL-Chol [504]. Ωστόσο τονίζεται ότι η επίδραση του φαρμάκου στη συγκέντρωση των λιποπρωτεϊνών εξαρτάται από τη φύση της υποκείμενης νόσου και χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι σε μία μελέτη ενηλίκων με διαβήτη II, η μετφορμίνη συνέβαλλε στη μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης καθώς και των TG, με όχι σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά στην HDL-Chol [506]. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε μελέτες μη διαβητικών ατόμων η μετφορμίνη μείωσε την ολική χοληστερόλη, χωρίς να παρατηρηθεί επίδραση στα επίπεδα TG και HDL-Chol [507, 508]. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι η ευεργετική επίδραση της μετφορμίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ παρατηρήθηκε στα άτομα με προϋπάρχουσα δυσλιπιδαιμία, ενώ η διάρκεια της μελέτης φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στο λιπιδαιμικό προφίλ, δηλαδή η βελτίωση των λιπιδίων είναι αποτέλεσμα μακροχρόνιας παρέμβασης.

Επιπλέον σημειώνεται ότι η μετφορμίνη εμφάνισε καλή ανεκτικότητα από την πλειοψηφία των ασθενών, ενώ 7 ασθενείς παρουσίασαν διάρροια ή κοιλιακό πόνο και δε σημειώθηκαν επεισόδια έμετου ή γαλακτικής οξέωσης [504]. Επιπλέον η συνεχόμενη ναυτία ανάγκασε τους ασθενείς να μειώσουν τη δόση του φαρμάκου κατά 50%. Η γαλακτική οξέωση έχει συχνότητα 0,03/1000 ανθρωποέτη σε ασθενείς που λαμβάνουν μετφορμίνη [499, 509], αλλά η πλειοψηφία των ατόμων που αναπτύσσουν την παραπάνω κατάσταση παρουσιάζει διαταραγμένη λειτουργία των νεφρών ή καρδιαγγειακά προβλήματα ή ασθένεια του ήπατος ή ακόμη κατάχρηση αλκοόλ [499, 509]. Επιπλέον η μακροχρόνια λήψη μετφορμίνης συνδέεται με μειωμένη εντερική απορρόφηση βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος και μάλιστα στα ενήλικα άτομα η μειωμένη συγκέντρωση αυτών στο πλάσμα είναι σπάνια κλινικά σημαντική, ενώ αναστρέφεται μετά από διακοπή του φαρμάκου [499]. Η διαπίστωση του παραπάνω φαινομένου δύναται να γίνει μέσω της μέτρησης της αιμοσφαιρίνης, η οποία δεν παρουσίασε μείωση [504] στην περίπτωση των παχύσαρκων, υπερινσουλιναιμικών με ιστορικό διαβήτη II.

Τα παραπάνω αποτελέσματα [504] είναι σύμφωνα με άλλες έρευνες όπου η μετφορμίνη συνέβαλλε στη μείωση του σωματικού βάρους σε διαβητικούς II και μη- ενήλικες [507, 510, 511] καθώς και σε γυναίκες μη διαβητικές με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών [512].

Επιπλέον τα επίπεδα λεπτίνης ορού μειώθηκαν σε ποσοστό 10-15% σε μη διαβητικά παχύσαρκα άτομα [511, 513] και μάλιστα στη 2^η από τις παραπάνω μελέτες η επίδραση στη λεπτίνη εξαφανίστηκε 2 με 4 μήνες μετά τη θεραπεία με μετφορμίνη. Ωστόσο η επίδραση της μετφορμίνης στο ΔΜΣ και στα επίπεδα της λεπτίνης δύναται να είναι αποτέλεσμα και της περιορι-

σμένης ενεργειακής πρόσληψης [511].

Επομένως η έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε παχύσαρκα, υπερινσουλιναίμικά άτομα με ιστορικό διαβήτη II [504] προτείνει ότι η έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία των παχύσαρκων ενηλίκων με ιστορικό διαβήτη II δύναται να διακόψει το φαύλο κύκλο πρόσληψης βάρους και ινσουλινοανίστασης, τα οποία οδηγούν σταδιακά στη διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη. Η παχυσαρκία και τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου II [514, 515]. Συνεπώς η μετφορμίνη δύναται να συμπληρώνει τα αποτελέσματα της δίαιτας και της άσκησης, οδηγώντας σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης καθώς και σε ήπια μείωση του σωματικού βάρους, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη [504]. Μελλοντικές μελέτες όπως το πρόγραμμα παρέμβασης και πρόληψης διαβήτη μελέτησε την ανεξάρτητη επίδραση της μετφορμίνης και της αλλαγής του τρόπου ζωής στον κίνδυνο για διαβήτη τύπου II [160].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα έρευνας του Aas, 2005 [516] ο συνδυασμός δίαιτας και άσκησης είναι εξίσου αποτελεσματικός με τη θεραπεία με ινσουλίνη στη βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ σε μη σωστά ρυθμισμένους ασθενείς με διαβήτη II και μάλιστα οι δύο παραπάνω μέθοδοι συνέβαλλαν στην απώλεια σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Υπήρχαν 3 ομάδες: η ομάδα που ακολούθησε συνδυασμό δίαιτας και άσκησης (L), αυτή με συνδυασμό δίαιτας, άσκησης και ινσουλινοθεραπείας (L+I) καθώς και η ομάδα με ινσουλινοθεραπεία αποκλειστικά (I). Αξίζει να σημειωθεί ότι στην ομάδα παρέμβασης σημειώθηκε μια σημαντική μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (13%) συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε άλλες παρεμβατικές μελέτες παρόλο που η μείωση του σωματικού βάρους ήταν μικρότερη [178, 420-423]. Το παραπάνω μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, καθώς άλλες μελέτες στις οποίες αυξήθηκε η φυσική δραστηριότητα κατέληξαν σε βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και του γλυκαιμικού προφίλ ακόμη και χωρίς απώλεια σωματικού βάρους [305, 517]. Ωστόσο το γλυκαιμικό προφίλ επιδεινώθηκε και παρατηρήθηκε αύξηση του σωματικού βάρους στην ομάδα παρέμβασης 1 έτος μετά το πέρας της παρέμβασης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η παχυσαρκία και οι σχετικές δυσλειτουργίες θα πρέπει να θεωρούνται χρόνιες ασθένειες με ανάγκη μακροχρόνιας θεραπείας [518-520]. Επομένως περισσότερες μελέτες πρέπει να διεξαχθούν για να διαπιστωθεί εάν το μακροχρόνιο διάστημα δύναται να διατηρήσει τα αποτελέσματα στο γλυκαιμικό προφίλ και στο σωματικό βάρος.

Επιπλέον η παρέμβαση δεν κατάφερε να παρεμποδίσει την αύξηση του σωματικού βάρους στην ομάδα L+I. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική τάση μικρότερης πρόσληψης σωματικού βάρους και μικρότερης αύξησης της λιπώδους μάζας, όταν συνδυάζονταν η ινσουλίνη με την αλλαγή του τρόπου ζωής, συγκριτικά με την αποκλειστική λήψη ινσουλίνης. Ο λόγος για τον οποίο πα-

ρατηρείται αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί να είναι το γεγονός ότι ο καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος καταλήγει σε μειωμένη ενεργειακή απώλεια στα ούρα. Ωστόσο το παραπάνω δεν εξηγεί πλήρως την αύξηση σωματικού βάρους καθώς η βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ στην ομάδα L συνοδεύεται από απώλεια βάρους. Συνεπώς επειδή στην ομάδα L+I η παρέμβαση δεν κατάφερε να παρεμποδίσει την αύξηση του σωματικού βάρους, φαίνεται ότι το παραπάνω είναι αναπόφευκτο με την ινσουλινοθεραπεία. Ωστόσο εξετάζοντας μεμονωμένα περιστατικά ασθενών βρέθηκε ότι στην ομάδα I παρατηρήθηκε απώλεια 14 κιλών σε ένα άτομο το οποίο ακολούθησε αυστηρά τις οδηγίες για διατροφή και άσκηση. Επιπλέον η ομάδα L+I ήταν η μόνη που αύξησε τη λιπώδη μάζα σώματος. Η αυξημένη μυϊκή μάζα θα μπορούσε να αυξήσει το βασικό μεταβολικό ρυθμό και να συμβάλλει στην καλύτερη χρησιμοποίηση της γλυκόζης καθώς και σε βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ.

7.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΛΛΑΓΗΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ (ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ) ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΗΨΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΔΙΑΒΗΤΗ II

Όπως φαίνεται παραπάνω η πλειονότητα των τυχαιοποιημένων ερευνών παρέμβασης υποστηρίζει ότι σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, η απώλεια σωματικού βάρους και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη. Ωστόσο θα πρέπει να διεξαχθούν μελέτες σε άτομα που δε βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο, δηλαδή προτού εμφανίσουν την παραπάνω διαταραχή. Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε άτομα με ιστορικό διαβήτη II και αφορούσαν στη βελτίωση των διατροφικών συνηθειών και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου για εμφάνιση της νόσου στην ομάδα παρέμβασης [521, 522]. Όπως είναι γνωστό οι πρώτου βαθμού συγγενείς ατόμων με διαβήτη II έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου και πιθανότατα επωφελούνται από μέτρα πρόληψης. Μάλιστα εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου στον οποίο βρίσκονται τα παραπάνω άτομα έχουν διεξαχθεί ποικίλες μελέτες που έχουν καταλήξει στην ύπαρξη μεταβολικών δυσλειτουργιών, συγκριτικά με τα άτομα που δεν εμφανίζουν ιστορικό διαβήτη τύπου II και ενδεικτικά αναφέρεται ότι οι μεταβλητές που φαίνεται να είναι μειωμένες περιλαμβάνουν την ινσουλινοευαισθησία και τη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος [523-525]. Μία άλλη παράμετρος είναι η αποτελεσματικότητα της γλυκόζης [526]. Επιπλέον σύμφωνα με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός γλυκόζης έχει ως αποτέλεσμα διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων, όπως αυξημένα TG, μειωμένη HDL-χοληστερόλη και αυξημένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης B [527, 528]. Ωστόσο στις παραπάνω έρευνες τα άτομα είχαν υψηλότερο ΔΜΣ συγκριτικά με την ομάδα

ελέγχου. Επιπλέον αξίζει να αναφερθεί ότι σε συγγενείς με ιστορικό διαβήτη II έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα λεπτίνης [529] και αντιπονεκτίνης [530]. Γενικά οι πρώτου βαθμού συγγενείς με διαβήτη II χαρακτηρίζονται από αυξημένη κατανάλωση λίπους και ιδιαίτερα κορεσμένου λίπους συγκριτικά με άτομα χωρίς ιστορικό διαβήτη II [531]. Μάλιστα οι παραπάνω διατροφικοί παράγοντες δύνανται να συμβάλλουν στην παχυσαρκία, την ινσουλινοαντίσταση [532] και σε άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [533].

Όπως έχει ήδη αποδειχθεί η μικρής διάρκειας (16 εβδομάδες) παρέμβαση σε συγγενείς μη ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών συνέβαλλε στη βελτίωση των διατροφικών συνηθειών και στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας των ομάδων παρέμβασης (D:δίαιτα, DE:δίαιτα και άσκηση) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [521]. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η ενεργειακή πρόσληψη και η πρόσληψη κορεσμένου λίπους μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά στην ομάδα που ακολούθησε αποκλειστικά δίαιτα, ενώ η πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων αυξήθηκε σημαντικά τόσο στην ομάδα D (αποκλειστικά δίαιτα) όσο και στη DE (συνδυασμός δίαιτας και άσκησης) λόγω αυξημένης πρόσληψης α-λινολενικού, λινελαϊκού και ω3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου, ενώ η πρόσληψη φυτικών ινών αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στις ομάδες παρέμβασης με αντίστοιχη στατιστικά σημαντική μείωση του γλυκαιμικού φορτίου, τα οποία αποτελούσαν διαιτητικούς στόχους των ομάδων παρέμβασης. Επιπλέον μετά το πέρας της παρέμβασης τα ποσοστά που ασκούσαν 4 φορές/εβδομάδα για την ομάδα D ήταν 24% (μη στατιστικά σημαντική διαφορά σχετικά συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης), την ομάδα DE ήταν 42% (στατιστικά σημαντική διαφορά) και τέλος για την ομάδα ελέγχου έφθασε το 33% (μη στατιστικά σημαντική διαφορά). Όσον αφορά στην απώλεια σωματικού βάρους, η στατιστικά σημαντική διαφορά σημειώθηκε στην ομάδα που συνδύαζε άσκηση και διατροφή φθάνοντας τα 1,7 κιλά.

Επιπλέον η παρέμβαση (4 μήνες διάρκεια) σε 1^{ου} βαθμού συγγενείς μη ινσουλινοεξαρτώμενων ασθενών συμβάλλει σε ωφέλιμες μεταβολές τόσο των ανθρωπομετρικών δεικτών όσο και του μεταβολικού προφίλ (περιφέρεια μέσης, ΔΜΣ, γλυκόζη νηστείας και γλυκόζη μετά από γλυκαιμική φόρτιση, αρτηριακής πίεσης, χοληστερόλης, TG) [522]. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι οι ομάδες παρέμβασης ήταν αυτή που ακολούθησε δίαιτα και αυτή με συνδυασμό δίαιτας και άσκησης, ενώ υπήρχε και η ομάδα ελέγχου. Η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών περιελάμβανε τη μείωση του λίπους στο 30% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης, του κορεσμένου λίπους στο 10%, την αυξημένη κατανάλωση φυτικών ινών (12 g/1000 kcal), καθώς και την αυξημένη κατανάλωση λιπαρών ψαριών και τροφίμων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη. Όσον αφορά στην φυσική δραστηριότητα η ανάλογη ομάδα έκανε περπάτημα ή περισσότερο εντατική άσκηση για τουλάχιστον 30 λεπτά/ημέρα με συχνότητα 4-5 φορές/εβδομάδα.

Όσον αφορά στα αποτελέσματα της έρευνας η ομάδα που ακολούθησε συνδυασμό δίαιτας

και άσκησης μείωσε την ινσουλίνη νηστείας κατά 13%, ενώ και στις δύο ομάδες παρέμβασης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλλαγή της γλυκόζης νηστείας, της ινσουλίνης ή ακόμη της ινσουλινοευαισθησίας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον η ομάδα που ακολούθησε αποκλειστικά δίαιτα μείωσε την ολική, την LDL-χοληστερόλη και την απολιποπρωτεΐνη σημαντικά, ενώ τα επίπεδα λεπτίνης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων και τα επίπεδα αντιπονεκτίνης αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα που ακολούθησε συνδυασμό δίαιτας και άσκησης. Δηλαδή στατιστικά σημαντική βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ (μείωση της ολικής, LDL και ApoB κατά 6, 7, 10%) παρατηρήθηκε στην ομάδα D ενώ στην ομάδα DE κυρίως σημειώθηκαν θετικές αλλαγές στο σωματικό βάρος, τη κατανομή του λίπους με τάση μείωσης την ινσουλίνης νηστείας. Μάλιστα η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ είναι συγκρίσιμη ή ακόμη και υπερβαίνει την αντίστοιχη άλλων παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής [162, 301, 445, 534], με τη LDL-χοληστερόλη να είναι κατά 37% χαμηλότερη στην παρούσα μελέτη.

Όπως είναι γνωστό η LDL-χοληστερόλη είναι ένας ισχυρός προβλεπτικός δείκτης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε διαβητικούς II ασθενείς ακόμη και αν είναι χαμηλότερη από το στόχο του NCEP (National Cholesterol Education Programme)-3,4 mmol/L [535]. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα θετικά αποτελέσματα στα λιπίδια είναι ανεξάρτητα της αλλαγής σωματικού βάρους, γεγονός που υποδηλώνει ότι μείωση των παραγόντων κινδύνου για αθηροσκλήρυνση δύναται να επιτευχθεί χωρίς την εστίαση στη μείωση του σωματικού βάρους, η οποία τις περισσότερες φορές καθίσταται ανέφικτη ή εξαιρετικά δύσκολη. Επιπλέον παρατηρήθηκε [522] μείωση του σωματικού βάρους κατά 2,1% στην ομάδα DE σε συνδυασμό με μείωση της περιφέρειας μέσης, υποδηλώνοντας καλύτερη κατανομή του λίπους, η οποία δύναται να οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [536]. Ακόμη η μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 13% είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε 1 έτος μετά το πέρας της Φιλανδικής μελέτης [93], παρόλο που αρχικά ήταν κατά 60% υψηλότερη. Επιπλέον οι παραπάνω αλλαγές είναι συγκρίσιμες με αυτές που σημειώθηκαν στην ομάδα DE της μελέτης Oslo και Exercise Study (ODES), στην οποία δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στη φυσική δραστηριότητα. Παρόλο που σε καμία ομάδα δεν παρατηρήθηκε αλλαγή της ινσουλινοευαισθησίας, η μειωμένη ινσουλίνη νηστείας στην ομάδα που κατάφερε να επιτύχει τους διατροφικούς στόχους και αυτούς της φυσικής δραστηριότητας είναι ενδεικτική της μειωμένης ινσουλινοαντίστασης [537]. Το μακροχρόνιο διάστημα της έρευνας του Brekle, 2005 [522] έδειξε ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής ακόμη και σε υγιή άτομα FDR μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση των παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με την ινσουλινοαντίσταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Επιπλέον στην μελέτη του Brekle, 2003 [521] η διαιτολογική παρέμβαση διαφέρει από τη συμβουλευτική που χρησιμοποιήθηκε σε προηγούμενες μελέτες [215, 301, 445, 538] καθώς ε-

κτός από τις συστάσεις για μειωμένη πρόσληψη κορεσμένου λίπους και αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών, δόθηκε έμφαση στην κατανάλωση λιπαρών ψαριών (πρόσληψη ω3 λιπαρών οξέων) και στην ποιότητα των υδ/κών ανάλογα με το γλυκαιμικό φορτίο.

Ωστόσο το ζητούμενο και επιθυμητό είναι η διατήρηση των παραπάνω αλλαγών σε μακροχρόνιο επίπεδο, η οποία παρατηρείται στην πιο πρόσφατη έρευνα του Brekle, 2005 [539] στην οποία οι θετικές αλλαγές όσον αφορά στις διατροφικές συνήθειες και στο λιπιδαιμικό και γλυκαιμικό προφίλ παρατηρούνται 1 και 2 έτη μετά το πέρας της παρέμβασης. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι οι διαιτητικές αλλαγές τις οποίες πραγματοποίησαν οι ομάδες παρέμβασης (δίαιτα και συνδυασμός δίαιτας και άσκησης) διατηρήθηκαν 2 έτη μετά το πέρας της παρέμβασης. Όσον αφορά στις διαιτητικές τροποποιήσεις, παρατηρήθηκε διατήρηση της στατιστικά σημαντικής αυξημένης πρόσληψης 18:3 ω3 λιπαρών οξέων, κυρίως προερχόμενη από μαργαρίνη χαμηλών λιπαρών, στοιχείο που είχε αποδειχθεί και σε προηγούμενη έρευνα [521]. Όσον αφορά στη φυσική δραστηριότητα, ενώ αρχικά το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που ανήκαν στην ομάδα DE είχαν περιορισμένη φυσική δραστηριότητα, μετά το πέρας της παρέμβασης αλλά και 2 έτη μετά παρουσίαζαν τα υψηλότερα ποσοστά δραστηριότητας. Ωστόσο τα αντίστοιχα ποσοστά στις υπόλοιπες ομάδες διατηρήθηκαν υψηλά, γεγονός που πιθανά αντανάκλα την αναθεώρηση των απόψεων και γενικότερα της στάσης ζωής των συμμετεχόντων. Όσον αφορά στην επίδραση στο μεταβολισμό, στην ομάδα που ακολούθησε αποκλειστικά δίαιτα παρατηρήθηκε μείωση του λόγου LDL/HDL-Chol (σχετικά με την ομάδα που συνδύασε δίαιτα και άσκηση), η οποία διατηρήθηκε μετά από 2 έτη, ενώ αντίστοιχα η 2^η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και της ινσουλίνης νηστείας και αύξηση της HDL-Chol (συγκριτικά με την 1^η ομάδα), οι οποίες διατηρήθηκαν 2 έτη μετά το πέρας της μελέτης.

Μακροχρόνια παρακολούθηση που φθάνει τα 2 έτη περιελάμβαναν και δύο άλλες έρευνες παρέμβασης που αφορούσαν υπέρβαρα άτομα με ιστορικό διαβήτη II καθώς και άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη [445, 538]. Στην περίπτωση των υπέρβαρων ατόμων οι συμπεριφοριστικές και οι φυσιολογικές αλλαγές δε διατηρήθηκαν στα 2 έτη [538], γεγονός που πιθανότατα αποδίδεται στη μεγάλη διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης και επαναξιολόγησης (μείωση από 6 μήνες σε 2 έτη) και στην παρεπόμενη έλλειψη επαφής και επικοινωνίας με το επιστημονικό προσωπικό. Ωστόσο στην περίπτωση των ατόμων με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη οι αλλαγές που σημειώθηκαν διατηρήθηκαν μακροπρόθεσμα, γεγονός που πιθανότητα οφείλεται στη συχνή παρακολούθηση των ασθενών, παρέχοντας τους την κατάλληλη υποστήριξη και πληροφόρηση σχετικά με προβλήματα που τυχόν αντιμετώπιζαν (διεξαγωγή OGTT κάθε τρίμηνο και επικοινωνία τουλάχιστον 1 φορά/εβδομάδα μεταξύ των εξετάσεων) [445]. Ακόμη αξίζει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση της Φιλανδικής μελέτης [93] στην οποία παρατηρήθηκε μείωση κατά 58% του κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη II, η αύξηση πρόσληψης μονοακόρεστων

και αντίστοιχα μείωση των κορεσμένων λιπαρών οξέων καθώς και η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών διατηρήθηκε μετά το πέρας 3 ετών από τη λήψη της παρέμβασης, αναδεικνύοντας το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η επαναξιολόγηση σε τακτά χρονικά διαστήματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ

8.1 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Δεδομένου ότι τα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και υπάρχουν λιγοστές μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση των στρατηγικών μείωσης της γλυκόζης στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, η ομάδα πρόληψης όσον αφορά στο διαβήτη [540] διεξήγαγε μια μεταγενέστερη μελέτη της οποίας τα άτομα ανήκαν στην κατηγορία του προδιαβήτη και πραγματοποιήθηκε σύγκριση της επίδρασης της αλλαγής του τρόπου ζωής, της λήψης μετοφομίνης και εικονικού φαρμάκου στην αρτηριακή πίεση, το λιπιδαιμικό προφίλ, το ηλεκτροκαρδιογράφημα και τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Η επίπτωση της υπέρτασης, της υπερτριγλυκεριδαιμίας και της υπερχοληστερολαιμίας στην παραπάνω έρευνα ήταν 30%, 29% και 44% αντίστοιχα. Η ετήσια αξιολόγηση των ατόμων έδειξε αύξηση των ποσοστών υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας στην ομάδα λήψης του εικονικού φαρμάκου και της μετοφομίνης συγκριτικά με την ομάδα που ακολούθησε συνδυασμό δίαιτας και άσκησης, στην οποία σημειώθηκε μείωση αυτών. Ωστόσο η επιθετική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης συνέβαλλε στη δραστική μείωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής πίεσης. Μάλιστα σημειώνεται ότι στην περίπτωση της αλλαγής του τρόπου ζωής απαιτούνταν μόνο 5% συμπληρωματική αντιυπερτασική θεραπεία, ενώ στις δύο άλλες ομάδες 14-15%. Όσον αφορά στο λιπιδαιμικό προφίλ τα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης δε μεταβλήθηκαν σημαντικά μεταξύ των ομάδων, ενώ τα TG μειώθηκαν και η HDL χοληστερόλη αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα που ακολούθησε αλλαγή του τρόπου ζωής. Επιπλέον ο συνδυασμός δίαιτας και άσκησης συνέβαλλε στη μείωση του αριθμού των πυκνών και μικρών LDL-σωματιδίων τα οποία είναι εξαιρετικά αθηρογόνα.

Η επαναξιολόγηση των ατόμων πραγματοποιήθηκε μετά από τρία έτη στα οποία παρατηρήθηκε ότι η φαρμακολογική θεραπεία για την επίτευξη των εκάστοτε στόχων στην ομάδα δίαιτας και άσκησης ήταν 27-28% μικρότερη για υπέρταση και 25% για υπερλιπιδαιμία σχετικά με τις υπόλοιπες ομάδες. Συνεπώς η παραπάνω έρευνα έδειξε ότι η παρέμβαση στον τρόπο ζωής μειώνει τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, υπερτριγλυκεριδαιμίας, χαμηλών επιπέδων HDL χοληστερόλης καθώς και μικρών και πυκνών σωματιδίων LDL (προδιαθεσικοί παράγοντες για αθηροσκλήρυνση). Η τροποποίηση

των παραπάνω παραγόντων σε άλλες έρευνες [541, 542] κατέληξε σε μείωση τόσο των θανατηφόρων και μη- καρδιαγγειακών συμβαμάτων, προτείνοντας ότι η μακροχρόνια παρέμβαση στον τρόπο ζωής και η διατήρηση αυτών των αλλαγών θα μπορούσαν να μειώσουν το ποσοστό των παραπάνω.

Σύμφωνα με έρευνες η αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και παραγόντων κινδύνου παρατηρούνται σε άτομα με βαθμό υπεργλυκαιμίας, ο οποίος δεν αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο για διαβήτη II [543-547]. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα αυξάνεται τόσο με την αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης [548], όσο και της ινσουλινοαντίστασης [549].

Η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη συνιστά έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση διαβήτη II και καρδιαγγειακών νοσημάτων [550] και μία μετανάλυση που πραγματοποιήθηκε έδειξε ότι υπάρχει μια συνεχόμενη και θετική σχέση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης μετά από γλυκαιμική φόρτιση και της εκδήλωσης καρδιαγγειακών [551]. Σύμφωνα με το ATP II (1993) [552] η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη αυξάνει το σχετικό κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία κατά 42% και τον κίνδυνο προσβολής από καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 19% [553]. Επιπλέον η σχέση μεταξύ διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου αποδίδεται αποκλειστικά στους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [554].

Οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι τυπικά παρόντες σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη [555-557]. Αυξημένη συσσώρευση κοιλιακού λίπους (κεντρική παχυσαρκία) σε συνδυασμό με υπερινσουλιναιμία, υπέρταση, αυξημένα TG και χαμηλή HDL-Chol παρατηρούνται σε άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη και συνιστούν τα χαρακτηριστικά για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου – του οποίου η επίπτωση στην Αμερική φθάνει το 22% δηλαδή περίπου 27 εκατομμύρια άτομα [558].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΑΤΟ

9.1 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΛΛΑΓΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΣΕ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΓΜΕΝΗ ΑΝΟΧΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ

Σύμφωνα με μία έρευνα [166] που περιελάμβανε άνδρες που βρίσκονταν σε υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου και δέχθηκαν παρέμβαση είτε ειδική, είτε γενική φροντίδα με διάρκεια 6-7 έτη, οι μη καπνιστές της ομάδας παρέμβασης παρουσίασαν μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη II κατά 18%. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι καπνιστές κατά την έναρξη της μελέτης παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, χοληστερόλης, ΔΜΣ και γλυκόζης

νηστείας σχετικά με τους μη καπνιστές και παρεπόμενα είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου (ή σύνδρομο X) [559]. Γενικά σύμφωνα με προοπτικές και εργαστηριακές μελέτες το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη II [560, 561]. Δεδομένου ότι οι μη καπνιστές βρίσκονταν σε υψηλότερο κίνδυνο για διαβήτη II εξαιτίας των κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκαν, η παρέμβαση που ενσωματώνει διατροφική συμβουλευτική η οποία στοχεύει στη μείωση του σωματικού βάρους, της πίεσης και της χοληστερόλης θεωρείται ως η πλέον αποτελεσματική για την πρόληψη εμφάνισης διαβήτη II. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η μείωση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της παρέμβασης συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης διαβήτη II ανεξάρτητα από το κάπνισμα. Μεταξύ των μη καπνιστών η απώλεια σωματικού βάρους στην ομάδα παρέμβασης ήταν μεγαλύτερη συγκριτικά με την ομάδα που δέχθηκε την καθιερωμένη φροντίδα, όπως και η επίπτωση διαβήτη II ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη.

Συγκριτικά με την παραπάνω έρευνα, η μελέτη Oslo [562], της οποίας ο σχεδιασμός προσέγγιζε αυτόν της MRFIT, χρησιμοποίησε παρέμβαση η οποία οδήγησε σε μείωση πολλών παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένου του σωματικού βάρους, των TG νηστείας και μη. Μάλιστα 3 έτη μετά το πέρας της παρέμβασης η απάντηση της ινσουλίνης στη γλυκαιμική φόρτιση (διεξαγωγή τεστ ανοχής στη γλυκόζη-OGTT) μειώθηκε στην ομάδα παρέμβασης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [562]. Σύμφωνα με τη μελέτη Family Heart Study, 1994 [563] που περιελάμβανε άνδρες μέσης ηλικίας που είχαν δεχθεί συμβουλευτική σχετικά με την αλλαγή του τρόπου ζωής, η τυχαία γλυκόζη αίματος ήταν χαμηλότερη στην ομάδα παρέμβασης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ η μελέτη του Miettinen, 1985 [564] έδειξε ότι η παρέμβαση που στόχευε στην απώλεια σωματικού βάρους, στη μειωμένη πρόσληψη κορεσμένου λίπους και κατανάλωσης αλκοόλ, στην αυξημένη φυσική δραστηριότητα καθώς και στη διακοπή του καπνίσματος συνέβαλλε στη μεγαλύτερη μείωση του βάρους σχετικά με την ομάδα ελέγχου. Σημειώνεται ότι καμία διαφοροποίηση δεν παρατηρήθηκε στη γλυκόζη 1 ώρα μετά τη γλυκαιμική φόρτιση [564]. Η εκτεταμένη αντιυπερτασική αγωγή που χρησιμοποιήθηκε στην ομάδα παρέμβασης δύναται να ευθύνεται για το παραπάνω, καθώς τα αντιυπερτασικά δισκία οδηγούν σε επιδείνωση του γλυκαιμικού προφίλ [565].

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη του Katzel, 1995 [372] που περιελάμβανε παχύσαρκους άνδρες, η παρέμβαση αφορούσε διαιτολογική παρέμβαση με στόχο την απώλεια βάρους, την αερόβια άσκηση με τον ίδιο στόχο ή ακόμη καμία παρέμβαση. Παρόλο που τα ποσοστά ατόμων που εγκατέλειψαν τη προσπάθεια ήταν υψηλά, η απώλεια σωματικού βάρους φάνηκε να συμβάλλει σε μεγαλύτερη βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη σχετικά με την αερόβια άσκηση. Σε αντίθεση στη μελέτη που αφορούσε Σουηδούς άνδρες μέσης ηλικίας οι οποίοι δέχθηκαν είτε διατροφική παρέμβαση, είτε άσκηση, είτε συνδυασμό και των δύο, η ινσουλινοευαισθησία βελ-

τιώθηκε σε όλες τις ομάδες παρέμβασης, ανάλογα με τη μείωση του ΔΜΣ [534, 566]. Ακόμη ο ενεργειακός περιορισμός σε πύθικους φαίνεται ότι βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη [567, 568] και παρεπόμενα η μείωση του σωματικού βάρους ή η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας οδηγούν στη βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ.

Όπως φαίνεται η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών από δυτικού τύπου σε παραδοσιακές βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη σε Αυστραλιανούς ιθαγενείς με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη [569] και σε αυτόχθονες Χαβανέζους [570], στοιχείο που υποδηλώνει ότι η αυξημένη φυσική δραστηριότητα και η περιορισμένη ενεργειακή πρόσληψη συνδέεται με χαμηλά επίπεδα ινσουλिनoαντίστασης [569]. Όπως αναφέρει ο Knowler, 1995 [140] παρόλο που η πρωτογενής πρόληψη του διαβήτη II, δηλαδή η παρέμβαση σε άτομα προτού εκδηλωθεί διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, θεωρείται ζητούμενο και επιθυμητό, το κόστος που συνεπάγονται οι αντίστοιχες κλινικές δοκιμές είναι απαγορευτικό [140]. Ωστόσο η έρευνα MRFIT δύναται να ενταχθεί στις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης εφόσον τα άτομα δεν εμφάνιζαν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Επιπλέον η έρευνα MRFIT έδειξε ότι η αντιυπερτασική αγωγή δύναται να μειώνει την ευεργετική επίδραση της αλλαγής του τρόπου ζωής στο μεταβολικό προφίλ. Ακόμη η διακοπή του καπνίσματος η οποία ακολουθείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων από αύξηση του σωματικού βάρους είναι ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας εμφάνισης διαβήτη II, ενώ ο ΔΜΣ μπορεί να εξηγήσει κατά ένα ποσοστό την αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη II. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η περιφέρεια μέσης και το πηλίκo περιφέρειας μέσης/ισχίου συνιστούν πιο σημαντικούς προβλεπτικούς παράγοντες διαβήτη II [48, 571]. Η μελέτη MRFIT υπογραμμίζει την αναγκαιότητα ένταξης προγραμμάτων ελέγχου του βάρους μετά από διακοπή του καπνίσματος, λόγω του γεγονότος ότι τα άτομα είναι πιο επιρρεπή στην πρόσληψη σωματικού βάρους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ

ΕΡΕΥΝΑ

10.1 ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη της επίδρασης της μείωσης του σωματικού βάρους, μέσω μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης και αυξημένης φυσικής δραστηριότητας, στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (γλυκαιμικό προφίλ και ινσουλινoαντίσταση).

10.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση του διαβήτη και πιθανών καταστάσεων δυσγλυκαιμίας έχουν εκδοθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και φαίνονται στον παρακάτω πίνακα [572].

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Διαγνωστικά κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το σακχαρώδη διαβήτη II και άλλες μορφές δυσγλυκαιμίας, με βάση τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη.

<u>ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΔΥΣΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ</u>	<u>ΓΛΥΚΟΖΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ</u>	<u>ΓΛΥΚΟΖΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ</u>
	<u>ΝΗΣΤΕΙΑΣ {mmol/L (mg/dl)}</u>	<u>120 min {mmol/L (mg/dl)}</u>
Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας	6,1-6,9 (110-125)	
Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη	≤ 7,0 (126)	Και 7,8-11,0 (140-199)
Σακχαρώδης Διαβήτης II	≥ 7,0 (126)	Η ≥ 11,1 (200)

Όσον αφορά στην εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης χρησιμοποιήθηκε το ομοιοστατικό μοντέλο [573] το οποίο στηρίζεται στη γλυκόζη και την ινσουλίνη νηστείας, παρόλο που η πρότυπη μέθοδος είναι η μέτρηση του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης σε κατάσταση υπερινσουλιναιμίας-ευγλυκαιμίας [574]. Σημειώνεται ότι το ομοιοστατικό μοντέλο παρουσιάζει υψηλού βαθμού συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, η οποία προσδιορίστηκε με την πρότυπη μέθοδο ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας, βαθμού παχυσαρκίας και παρουσίας ή μη σακχαρώδους διαβήτη [575]. Σημειώνεται ότι στα δείγματα αίματος νηστείας προσδιορίστηκαν τα επίπεδα γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, ολικής-χοληστερόλης, HDL—χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης, ελεύθερων λιπαρών οξέων (Free Fatty Acids-FFA) καθώς και τα επίπεδα ινσουλίνης για τον προσδιορισμό ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της λειτουργικότητας των β-κυττάρων του παγκρέατος με βάση τους παρακάτω τύπους (Homa Index):

$$\text{Ινσουλινοαντίσταση} = \frac{[\text{Ινσουλίνη}]}{22.5 \times e^{-\eta[\text{Γλυκόζη}]}}$$

[Ινσουλίνη]

$$\text{Λειτουργικότητα } \beta\text{-κυττάρων} = 20 \times \frac{[\text{Ινσουλίνη}]}{[\text{Γλυκόζη}] - 3.5}$$

[576]

όπου [Ινσουλίνη]: η ινσουλίνη νηστείας (μU/L) και [Γλυκόζη]: η γλυκόζη νηστείας (mmol/L).

Οι βιοχημικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή, ενώ η μέτρηση της ινσουλίνης με τη μέθοδο ενζυμικής ανοσοαπορρόφησης (ELISA).

Σημειώνεται ότι η παρακολούθηση των διαβητικών ΙΙ ατόμων που μετείχαν στη μελέτη πραγματοποιούνταν σε εβδομαδιαία βάση, με μέτρηση του σωματικού βάρους (στόχος της μελέτης ήταν η απώλεια 8-10% του σωματικού βάρους μέσω ενεργειακού ελλείμματος 500-1000 kcal/ημέρα → απώλεια 0,5-1 κιλό/εβδομάδα) και αναπροσαρμογή του διαιτητικού σχήματος (διαιτητικές συστάσεις όσον αφορά στο διαβήτη → 15-20% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης προερχόμενο από την πρωτεΐνη, <30% προερχόμενο από λίπος). Επιπλέον σε εβδομαδιαία βάση πραγματοποιούνταν παρακολούθηση των ηλεκτρονικών βηματόμετρων, με σκοπό τη διαπίστωση επίτευξης του στόχου των 10.000 βημάτων/ημέρα, ο οποίος συνιστούσε και το στόχο αναφορικά με τη φυσική δραστηριότητα. Επιπλέον οι βιοχημικές εξετάσεις και η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη πραγματοποιήθηκαν πριν και μετά το πρόγραμμα παρέμβασης, με σκοπό τη διαπίστωση της επίδρασης του ενεργειακού περιορισμού και της φυσικής δραστηριότητας στο γλυκαιμικό προφίλ και την ινσουλινοαντίσταση.

Πριν τη συμμετοχή των εθελοντών στο πρόγραμμα παρέμβασης πραγματοποιήθηκε μία σύντομη παρουσίαση των στόχων της μελέτης, των υποχρεώσεων της και των πιθανών κινδύνων που δύναται να εμφανισθούν καθώς και υπογραφή συμφωνητικού εθελοντικής συμμετοχής. Υπεύθυνοι ιατροί για την παρακολούθηση των ασθενών προέρχονταν από τα νοσοκομεία Ευαγγελισμός και Τζάνειο και η έναρξη της μελέτης πραγματοποιήθηκε ύστερα από έγκριση από αντίστοιχες επιστημονικές επιτροπές περί θεμάτων βιοηθικής κάθε νοσοκομείου.

10.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Αρχικά τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά (Βάρος, Ύψος, Ηλικία, Δείκτης Μάζας Σώματος, Άλιπη Μάζα Σώματος, Ποσοστό Σωματικού Λίπους) των ατόμων της μελέτης εισήχθησαν στο στατιστικό πρόγραμμα SPSS με σκοπό την εξαγωγή των μέσων των παραμέτρων και του τυπικού σφάλματος. Στη συνέχεια αφού πραγματοποιήθηκαν βιοχημικές εξετάσεις (Τριγλυκερίδια, Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα, Ολική-χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη), η

μέθοδος ELISA (Ινσουλίνη) και η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (γλυκόζη νηστείας και γλυκόζη 120 λεπτά μετά τη δοκιμασία OGTT) χρησιμοποιήθηκε και πάλι το SPSS για την εξαγωγή του μέσου και του τυπικού σφάλματος των παραπάνω παραμέτρων. Δηλαδή όλα τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσοι $\pm$ τυπική απόκλιση.

Ακόμη οι συγκρίσεις μεταξύ παχύσαρκων και μη-πραγματοποιήθηκαν με το τεστ Student (t-test) όσον αφορά στο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ ενδεικτικό της στατιστικής σημαντικότητας των παρατηρούμενων διαφοροποιήσεων ήταν η τιμή p-value $<0,05$.

Πιθανές συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και το γλυκαιμικό έλεγχο και την ινσουλινοαντίσταση εξετάστηκαν με ανάλυση παλινδρόμησης.

Τέλος οι συγκρίσεις ανάμεσα στις υπό εξέταση παραμέτρους πριν και μετά την παρέμβαση πραγματοποιήθηκε με τεστ κατά ζεύγη (paired t-test) και αποδεκτό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε και πάλι η τιμή p-value $<0,05$.

10.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης φαίνονται στον πίνακα I. Σημειώνεται ότι το μέγεθος του δείγματος ήταν 13 άτομα, εκ των οποίων τα 8 ήταν γυναίκες και τα υπόλοιπα 5 άνδρες.

ΠΙΝΑΚΑΣ I: Φυσιολογικά Χαρακτηριστικά του Δείγματος

<i>Χαρακτηριστικά</i>	<i>Μέγιστο</i>	<i>Ελάχιστο</i>	<i>Μέσος$\pm$τυπική από-κλιση</i>
Ηλικία (έτη)	64	29	50,7 $\pm$ 2,8
Σωματικό Βάρος (κιλά)	161	75,4	107,3 $\pm$ 7,7
Ύψος (m)	1,86	1,56	1,709 $\pm$ 2,616
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	50,3	25,9	36,8 $\pm$ 2,4
Άλιπη Μάζα Σώματος (kg)	77,0	41,9	55,3 $\pm$ 3,0
Ποσοστό Σωματικού Λίπους (%)	50,3	22,9	38,9 $\pm$ 2,7

Στον παραπάνω πίνακα φαίνεται η ηλικία με μέσο όρο 50,7 $\pm$ 2,8 έτη, το ύψος με μέσο 1,709 $\pm$ 2,616 μέτρα, το σωματικό βάρος με μέσο 107,3 $\pm$ 7,7 κιλά, ο Δείκτης Μάζας Σώματος με

μέσο $36,8 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$, η Άλιπη Μάζα Σώματος με μέσο $55,3 \pm 3,0$ εκφρασμένη σε κιλά και το ποσοστό σωματικού λίπους με μέσο $38,9 \pm 2,7 \%$.

Παρακάτω παρουσιάζεται ένας πίνακας που δείχνει τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (γλυκόζη νηστείας και 120 λεπτά μετά τη διεξαγωγή της δοκιμασίας), του λιπιδαιμικού ελέγχου (τριγλυκερίδια, ολική-χοληστερόλη, ελεύθερα λιπαρά οξέα, HDL-χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη) και της ανοσοαπορρόφησης (ινσουλίνη) πριν πραγματοποιηθεί η παρέμβαση. Επιπλέον φαίνονται το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης (Area Under the Glucose Curve-AUC) καθώς και ο δείκτης Homa, εξαιτίας της χρησιμοποίησής τους ως δείκτες ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

ΠΙΝΑΚΑΣ II: Παράμετροι του γλυκαιμικού, λιπιδαιμικού προφίλ και της ινσουλινοαντίστασης του Δείγματος

<i>Μεταβλητές</i>	<i>Μέγιστο</i>	<i>Ελάχιστο</i>	<i>Μέσος±τυπική απόκλιση</i>
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	181,5	104	$133,8 \pm 6,4$
Γλυκόζη (120 λεπτά) (mg/dL)	394	176	266 ± 21
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	288	55,5	138 ± 17
Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα (mg/dL)	1,4	0,3	$0,9 \pm 8,8 \cdot 10^{-2}$
Ολική-χοληστερόλη (mg/dL)	298,5	148,5	205 ± 11
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	48	24,5	$37,5 \pm 1,9$
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	220,2	86,1	$140,2 \pm 9,1$
Ινσουλίνη (μIU/mL)	35,8	2,4	$15,4 \pm 2,8$
Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης (AUC)	39713	25088	30144 ± 1303
Δείκτης Homa	12,5	0,7	$5,2 \pm 1,04$

Από το σύνολο των 13 ατόμων που μετείχαν στη μελέτη, τα 4 είχαν Δείκτη Μάζα Σώματος $<30 \text{ kg/m}^2$ (υπέρβαρα) και τα 9 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (παχύσαρκα). Ο παρακάτω πίνακας (ΠΙΝΑΚΑΣ III) παρουσιάζει τις διαφοροποιήσεις μεταξύ παχύσαρκων και μη- ατόμων όσον αφορά στο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ, οι οποίες φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντικές για την ινσουλίνη νηστείας, το πηλίκο ινσουλίνης/γλυκόζης, το δείκτη Homa καθώς και το ποσοστό σωματικού

λίπους, επειδή για τις προαναφερθείσες παραμέτρους ισχύει $p < 0,05$ (Αποδεκτό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p\text{-value} < 0,05$), ενώ για όλες τις υπόλοιπες μεταβλητές δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ παχύσαρκων και μη- ατόμων.

Δηλαδή η παχυσαρκία, όπως έχει ήδη αναφερθεί και στην εισαγωγή, αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα που συμβάλλει στην ινσουλινοαντίσταση, εξαιτίας της υπερέκκρισης ινσουλίνης και την παρεπόμενη σταδιακή μείωση της ευαισθησίας των διαφόρων ιστών στη δράση αυτής που είναι η μεταφορά της γλυκόζης στο εσωτερικό των κυττάρων, με αποτέλεσμα τα επίπεδα της γλυκόζης μεταγευματικά αλλά και της νηστείας να παραμένουν υψηλά και να προδιαθέτουν το άτομο για εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη II. Στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης περιλαμβάνονται η αυξημένη τιμή ινσουλίνης, το αυξημένο πηλίκo ινσουλίνης/γλυκόζης, το αυξημένο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης-AUC- καθώς και οι αυξημένες τιμές του δείκτη Homa σύμφωνα με το ομοιοστατικό μοντέλο. Ακόμη παρατηρούμε ότι η διαφοροποίηση όσον αφορά στο σωματικό λίπος μεταξύ παχύσαρκων και μη- είναι στατιστικά σημαντική, υποδηλώνοντας ότι το ποσοστό σωματικού λίπους και όχι αποκλειστικά το αυξημένο σωματικό βάρος σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση και τις ποικίλες επιπλοκές που συνεπάγεται η παχυσαρκία (καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδης διαβήτης II, υπέρταση, δυσλιπιδαιμίες).

ΠΙΝΑΚΑΣ III: Διαφορές μεταξύ παχύσαρκων και μη- όσον αφορά στο γλυκαιμικό, λιπιδαιμικό προφίλ και την ινσουλινοαντίσταση

<i>Μεταβλητές</i>	<i>Παχύσαρκοι (BMI ≥ 30 κιλά/m²)</i>	<i>Μη παχύσαρκοι (BMI < 30 κιλά/m²)</i>	<i>p-value</i>
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	138,3 $\pm$ 8,6	123,6 $\pm$ 7	0,314
Γλυκόζη (120 λεπτά) (mg/dL)	265,7 $\pm$ 29	266,4 $\pm$ 29,5	0,988
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	143,4 $\pm$ 22,7	125,6 $\pm$ 24	0,649
Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα (mg/dL)	0,95 $\pm$ 0,1	0,78 $\pm$ 7,74*10 ⁻²	0,386
Ολική-χοληστερόλη (mg/dL)	206,6 $\pm$ 14,9	202,6 $\pm$ 11,8	0,872
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	39,2 $\pm$ 2,4	33,8 $\pm$ 2,4	0,201
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	138,7 $\pm$ 13	143,8 $\pm$ 7,8	0,809
Ινσουλίνη (μIU/mL)	20 $\pm$ 2,9	4,88 $\pm$ 0,87	0,006
Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης (AUC)	30489 $\pm$ 1746	29453 $\pm$ 2054	0,726
Δείκτης Homa	6,8 $\pm$ 1,1	1,5 $\pm$ 0,3	0,01

Πηλίκo Ινσουλίνης/Γλυκόζης	2,7±0,37	0,7±0,13	0,006
Άλιπη Μάζα Σώματος (g)	53821±4108	57946±4508	0,538
Ποσοστό Σωματικού Λίπους (%)	44,7±1,2	28,7±2,8	0,000

Παρατηρώντας τα παραπάνω δεδομένα μεταξύ παχύσαρκων και μη-, θα μπορούσαμε να σημειώσουμε ότι οι τιμές της γλυκόζης νηστείας, της γλυκόζης 120 λεπτά μετά τη δοκιμασία ανοχής, των τριγλυκεριδίων, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, της ολικής χοληστερόλης, της ινσουλίνης, του εμβαδού κάτω από την καμπύλη γλυκόζης, του πηλίκου ινσουλίνης/γλυκόζης, της ινσουλινοαντίστασης και του ποσοστού σωματικού λίπους είναι μεγαλύτερες όσον αφορά στα παχύσαρκα άτομα, ενώ η HDL-χοληστερόλη είναι υψηλότερη για τα παχύσαρκα άτομα και η LDL-χοληστερόλη βρέθηκε μεγαλύτερη στα μη παχύσαρκα άτομα. Ωστόσο όταν πραγματοποιήθηκε το paired t-test, στατιστικά σημαντικές ήταν οι διαφοροποιήσεις όσον αφορά στην ινσουλίνη, το πηλίκo ινσουλίνης/γλυκόζης, το Δείκτη Homa και το ποσοστό σωματικού λίπους ($p < 0,05$). Παρακάτω παρουσιάζονται τα διαγράμματα των μεταβλητών γλυκαιμικού, λιπιδαιμικού προφίλ και της ινσουλινοαντίστασης μεταξύ παχύσαρκων και μη- ατόμων, με σκοπό την παρουσίαση των έκδηλων διαφοροποιήσεών τους σε ορισμένες από αυτές διαγραμματικά.

Επιπλέον σημειώνεται ότι δε βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας (αριθμός βημάτων εκτιμώμενος με ηλεκτρονικά βηματόμετρα) με το γλυκαιμικό προφίλ (γλυκόζη νηστείας) και την ινσουλινοαντίσταση (ινσουλίνη, πηλίκo ινσουλίνης/γλυκόζης, Δείκτης Homa), χρησιμοποιώντας την ανάλυση διακύμανσης ANOVA.

Στον πίνακα IV παρουσιάζονται οι τιμές των παραπάνω μεταβλητών πριν και μετά την παρέμβαση με σκοπό να εκτιμηθεί η επίδραση της παρέμβασης, δηλαδή εάν η μείωση του σωματικού βάρους συνέβαλλε σε στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά στο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ καθώς και την ινσουλινοαντίσταση. Μάλιστα οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με κατά ζεύγη τεστ (paired t-test).

ΠΙΝΑΚΑΣ IV: Συγκρίσεις των παραμέτρων γλυκαιμικού, λιπιδαιμικού προφίλ και ινσουλινοαντίστασης πριν και μετά το πέρας της παρέμβασης

<i>Μεταβλητές</i>	<i>Πριν (Μέσος±τυπική α-πόκλιση)</i>	<i>Μετά (Μέσος±τυπική α-πόκλιση)</i>	<i>p-value</i>
Σωματικό Βάρος (κιλά)	110,1±13,3	99,8±11,9	0,002
Δείκτης Μάζας Σώματος	39,6±3,2	35,88±2,89	0,001

πριν (kg/m ²)			
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	145,3±13,9	120,9±11,2	0,016
Γλυκόζη (120 λεπτά) (mg/dL)	265,8±46,1	184,8±40,6	0,028
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	126±14,9	120,5±14,1	0,825
Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα (mg/dL)	1,13±0,11	0,92±0,10	0,267
Ολική-χοληστερόλη (mg/dL)	215,1±23,4	191±19,6	0,204
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	42,5±2,3	38,1±3,1	0,028
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	147,4±19,9	128,8±17,4	0,167
Ινσουλίνη (μIU/mL)	19,97±4,95	12,71±2,61	0,080
Εμβαδόν κάτω από την κα- μπύλη γλυκόζης (AUC)	31871±2609	24410±2177	0,002
Δείκτης Homa	7,12±1,89	3,75±0,86	0,062
Πηλίκο Ινσουλί- νης/Γλυκόζης	2,56±0,61	1,97±0,41	0,114

Ο αριθμός των ατόμων της μελέτης που ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα παρέμβασης ήταν 5, ενώ η παρέμβαση είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, της γλυκόζης νηστείας, της γλυκόζης 120 λεπτά μετά τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, της HDL-χοληστερόλης και του εμβαδού κάτω από την καμπύλη γλυκόζης ($p < 0,05$), ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα της παρέμβασης στις υπόλοιπες παραμέτρους. Δηλαδή η ήπια μείωση του σωματικού βάρους συνέβαλλε σε σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ καθώς και της ινσουλिनoαντίστασης, υποδεικνύοντας τον καίριο ρόλο που διαδραματίζει το σωματικό βάρος στις παραπάνω παραμέτρους.

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το σωματικό βάρος μειώθηκε κατά 10,3±1,4 κιλά ($p < 0,002$), ο Δείκτης Μάζας Σώματος κατά 3,67±0,39 kg/m² ($p < 0,001$), η γλυκόζη νηστείας κατά 24,4±6,1 mg/dL ($p < 0,016$), η γλυκόζη 120 λεπτά μετά τη δοκιμασία ανοχής κατά 81±24 mg/dL ($p < 0,028$), η HDL-χοληστερόλη κατά 4,4±1,3 mg/dL ($p < 0,028$) και τέλος το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης κατά 7461±1037 μονάδες ($p < 0,002$). Παρακάτω παρουσιάζονται τα διαγράμματα των μεταβλητών που αφορούν στο γλυκαιμικό, λιπιδαιμικό προφίλ και την ινσουλινoαντίσταση πριν και μετά την πραγματοποίηση της παρέμβασης.

Όπως φαίνεται στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης-OGTT το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης μειώθηκε μετά το πέρας της παρέμβασης στατιστικά σημαντικά ($p < 0,02$).

10.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη που διεξήχθη είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους $\{10,3 \pm 1,4$ κιλά ($p < 0,002$)} και μάλιστα όπως παρατηρούμε το ποσοστό μείωσης του σωματικού βάρους είναι $9,1 \pm 1,0\%$ ($p < 0,002$) (σωματικό βάρος μετά-σωματικό βάρος πριν/σωματικό βάρος πριν $\times 100\% = 9,1\%$), δηλαδή το πρόγραμμα παρέμβασης στα διαβητικά II άτομα θεωρείται επιτυχημένο καθώς ο επιδιωκόμενος σκοπός ήταν η μείωση του σωματικού βάρους να κυμαίνεται μεταξύ των ορίων 5-10% [577]. Αξίζει να σημειωθεί ότι το πρόγραμμα DPP [162] που πραγματοποιήθηκε στις Η.Π.Α είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του ποσοστού σωματικού βάρους κατά $4,7 \pm 5,4\%$ ($p < 0,0001$), η οποία εντάσσεται στα αποδεκτά όρια για την πρόληψη ή καθυστέρηση εμφάνισης διαβήτη II, σύμφωνα με τον Αμερικάνικο Διαβητολογικό Σύλλογο, αλλά παρουσιάζεται χαμηλότερη συγκριτικά με την παρούσα μελέτη. Επιπλέον σύμφωνα με τα ευρήματα της Φιλανδικής μελέτης [93] η ποσοστιαία σημαντική μείωση του σωματικού βάρους είναι $5,1 \pm 5,3\%$ ($p < 0,0001$) όσον αφορά στην ομάδα παρέμβασης τόσο 1 όσο και 3 έτη μετά την έναρξη της μελέτης, που είναι εντός των αποδεκτών ορίων για την καθυστέρηση της εξέλιξης του διαβήτη II αλλά παρατηρούμε ότι εμφανίζεται πιο χαμηλή συγκριτικά με την παρούσα έρευνα.

Επιπλέον η μελέτη του Swinburn, 2001 [215] που αφορούσε παρέμβαση σε άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη (επίδραση μακροχρόνιας-πενταετούς διαίτας χαμηλού λίπους χωρίς αύξηση της φυσικής δραστηριότητας) έδειξε ότι το σωματικό βάρος μειώθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,0001$) και μάλιστα η μεγαλύτερη διαφοροποίηση σημειώθηκε στο 1^ο έτος (-3,3 κιλά), ενώ παρατηρήθηκε μείωση τα επόμενα έτη (-3,2 κιλά στα 2 έτη και -1,6 κιλά στα 3 έτη) και εξαλείφθηκε εντελώς μετά το πέρας 5 ετών (1,1 κιλό). Ακόμη στην έρευνα του Aas, 2005 [516] παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους στην ομάδα που ακολούθησε διαίτα και άσκηση ($p < 0,05$) (-3,0 κιλά), συγκριτικά με αντίστοιχη σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους στην ομάδα διαίτας, άσκησης και ινσουλινοθεραπείας και αποκλειστικής ινσουλινοθεραπείας κατά +3,5 κιλά και +4,9 κιλά ($p < 0,05$) μετά το πέρας 1 έτους παρέμβασης. Ακόμη αξίζει να αναφερθεί η μελέτη του Hamman, 2006 [163] που κατέληξε μετά το πέρας 1 έτους παρέμβασης στη σημαντική μέση μείωση του σωματικού βάρους κατά 6,8 κιλά ($p < 0,0001$) και στη σημαντική μέση ποσοστιαία μείωση 7,2% ($p < 0,0001$). Όσον αφορά στο 2^ο έτος παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους κατά 5,4 κιλά, ποσοστιαία μείωση κατά 5,8% ($p < 0,0001$), ενώ στα 3 έτη οι αντίστοιχες τιμές έφθαναν τα 4,1 κιλά και 4,5% ποσοστιαία μείωση του σωματικού βάρους ($p < 0,0001$). Μάλιστα στη μελέτη του Hamman, 2006 [163] η απώλεια σωματικού βάρους αποτέλεσε καθοριστικό πα-

ράγοντα μείωσης της επίπτωσης του διαβήτη II και ενδεικτικά αναφέρεται ότι μείωση του βάρους κατά 5 κιλά συνέβαλλε στη μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη διαβήτη II κατά 55% σε μία διάρκεια 3,2 ετών. Επιπλέον στην έρευνα της Krook, 2003 [438] παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους κατά $3,11 \pm 0,42$ κιλά ($p < 0,001$). Παρόλο που η πλειοψηφία των παραπάνω τιμών βρίσκεται εντός των αποδεκτών ορίων 5-10%, η παρούσα μελέτη παρουσιάζει το μεγαλύτερο μέγεθος μείωσης καθώς και ποσοστού του σωματικού βάρους.

Όσον αφορά στο Δείκτη Μάζας Σώματος παρατηρήθηκε σημαντική μείωση αυτού στη Φιλανδική μελέτη [93] κατά $1,6 \pm 1,8$ kg/m² ($p < 0,0001$) όσον αφορά στην ομάδα παρέμβασης τόσο 1 όσο και 3 έτη μετά την έναρξη της μελέτης, συγκριτικά με την υπό συζήτηση μελέτη, στην οποία το μέγεθος μείωσης του παραπάνω δείκτη άγγιξε το $3,67 \pm 0,39$ kg/m² ($p < 0,001$). Ωστόσο παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά στο Δείκτη Μάζας Σώματος είχε η μελέτη Malmo (Σουηδία) [227] η οποία κατέληξε σε σημαντική μείωση της παραπάνω παραμέτρου κατά $3,7 \pm 4,8$ kg/m² ($p < 0,001$) στην ομάδα που περιελάμβανε τα διαβητικά II άτομα, που προσομοιάζει το εύρημα της παρούσας μελέτης. Επιπλέον στη μελέτη του Hamman, 2006 [163] παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ΔΜΣ κατά $2,4$ kg/m² το 1^ο έτος, $1,9$ kg/m² το 2^ο και $1,5$ kg/m² το 3^ο έτος ($p < 0,0001$), ενώ στην έρευνα του Aas, 2005 [516] η μείωση του ΔΜΣ άγγιξε το $1,3$ kg/m² ($p < 0,05$). Ακόμη αξίζει να αναφερθεί η μελέτη του Swinburn, 2001 [215] που είχε ως αποτέλεσμα μετά το πέρας 1 έτους παρέμβασης, τη σημαντική μείωση του ΔΜΣ κατά $1,09 \pm 0,24$ kg/m² ($p < 0,01$) όσον αφορά στην ομάδα που ακολούθησε δίαιτα χαμηλών λιπαρών.

Όσον αφορά στο γλυκαιμικό προφίλ, στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας $\{24,4 \pm 6,1$ mg/dL ($p < 0,016$) $\}$ και της γλυκόζης 120 λεπτά μετά τη δοκιμασία OGTT $\{81 \pm 24$ mg/dL ($p < 0,028$) $\}$, γεγονός που υποδηλώνει τη στατιστικά σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ, λόγω απώλειας σωματικού βάρους, το οποίο όπως έχει ήδη αναφερθεί διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και σχετίζεται με ποικίλες καταστάσεις δυσγλυκαιμίας [161-163, 227, 438, 441]. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το πρόγραμμα DPP [162] που πραγματοποιήθηκε στις Η.Π.Α είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας κατά 4 ± 12 mg/dL ($p < 0,001$) και της γλυκόζης 120 λεπτά μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 29 ± 64 mg/dL ($p < 0,003$), ενώ η Φιλανδική μελέτη [93] είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση της γλυκόζης νηστείας κατά $3,6 \pm 12,6$ mg/dL ($p < 0,0001$) και της γλυκόζης μετά το πέρας 120 λεπτών από τη γλυκαιμική φόρτιση κατά $16,2 \pm 34,2$ mg/dL ($p < 0,001$), όσον αφορά στην ομάδα παρέμβασης, τα οποία ήταν έκδηλα 1 έτος μετά την έναρξη της παρέμβασης και έγιναν μη σημαντικά μετά το πέρας 3 ετών. Δηλαδή παρατηρείται ότι η βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ είναι στατιστικά σημαντική στις δύο μεγάλες παραπάνω μελέτες, αλλά το μέγεθος της παρατηρούμενης βελτίωσης φαίνεται να είναι μεγαλύτερο στην περίπτωση της υπό εξέταση έρευνας. Επιπλέον στη μελέτη Malmo [227] η γλυκόζη 120 λεπτά με-

τά τη γλυκαιμική φόρτιση μειώθηκε 19,8 mg/dL ($p < 0,0001$), δηλαδή παρατηρήθηκε μείωση των τιμών της κατά 13% περίπου στην ομάδα που περιελάμβανε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, ενώ στην περίπτωση της ομάδας διαβητικών II ατόμων δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση της γλυκαιμικής παραμέτρου μετά το πέρας της παρέμβασης. Επιπλέον στην έρευνα του Swinburn, 2001 [215] παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας ύστερα από 2 και 3 έτη παρέμβασης στην ομάδα υιοθέτησης δίαιτας χαμηλού λίπους και ακόμη οι διαφοροποιήσεις των τιμών δε φάνηκε να είναι σημαντικές μεταξύ της παραπάνω ομάδας και της ομάδας ελέγχου, υποδεικνύοντας ότι η σύσταση της δίαιτας δεν επηρέασε τη γλυκόζη νηστείας. Ακόμη παρόλο που οι διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας ελέγχου και παρέμβασης ήταν σημαντικές μεταξύ αυτών όσον αφορά στη γλυκόζη 120 λεπτά μετά τη δοκιμασία OGTT ($p < 0,0001$), η μείωση της τελευταίας δεν ήταν σημαντική στην ομάδα παρέμβασης στο 1^ο και 2^ο έτος [215]. Επομένως η υπό συζήτηση μελέτη παρουσίασε τη στατιστικά μεγαλύτερη βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ συγκριτικά με τις υπόλοιπες και μάλιστα συγκρινόμενη με τη έρευνα Malmo [227] που αφορούσε στα διαβητικά II άτομα, τα αποτελέσματα της ήταν αξιοσημείωτα.

Όσον αφορά στην ινσουλίνη νηστείας παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική μείωση στην παρούσα μελέτη κατά $7,26 \pm 3,11$ $\mu\text{IU/mL}$ ($p > 0,05$), δηλαδή η μείωση του σωματικού βάρους κατά 10% περίπου δε συνέβαλλε στη βελτίωση της παραπάνω παραμέτρου, που είναι ενδεικτική της ινσουλινοαντίστασης. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το πρόγραμμα DPP [162] που πραγματοποιήθηκε στις Η.Π.Α είχε ως αποτέλεσμα τη μη στατιστικά σημαντική μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 2 ± 9 $\mu\text{g/mL}$ ($p > 0,05$), ενώ σε αντίθεση η ινσουλίνη 120 λεπτά μετά την πόση του διαλύματος υψηλού γλυκαιμικού φορτίου παρουσίασε σημαντική μείωση κατά 29 ± 64 $\mu\text{g/mL}$ ($p < 0,001$). Ακόμη σημειώνεται ότι η Φιλανδική μελέτη [93] δεν παρουσίασε αποτελέσματα αναφορικά με την ινσουλίνη παρά μόνο χρησιμοποίησε αποκλειστικά τη γλυκόζη νηστείας και αυτή 120 λεπτά μετά τη γλυκαιμική φόρτιση, με σκοπό την αξιολόγηση της ινσουλινοαντίστασης. Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί η μελέτη Malmo [227] στην οποία η ομάδα ατόμων με διαβήτη II και με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη μείωσαν σημαντικά την ινσουλίνη 120 λεπτά μετά τη δοκιμασία ανοχής ($p < 0,0001$), ενώ η μέση έκκριση της ινσουλίνης 40 λεπτά μετά τη γλυκαιμική φόρτιση παρουσιάστηκε χαμηλότερη στην ομάδα διαβήτη II, αλλά μη στατιστικά σημαντική, καθώς και η έρευνα των Hamman, 2006 [163] που έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της ινσουλίνης νηστείας ($p < 0,001$), το οποίο υποδήλωνε μείωση της ινσουλινοαντίστασης. Ακόμη στην έρευνα του Swinburn, 2001 [215] η μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας και 120 λεπτών μετά τη δοκιμασία ανοχής δε φάνηκε να είναι σημαντική στην ομάδα παρέμβασης, ενώ οι διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας παρέμβασης και ελέγχου ήταν σημαντικές ($p < 0,0001$). Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι η μείωση της ινσουλίνης 120 λεπτά μετά τη

δοκιμασία ανοχής στο 1^ο έτος παρέμβασης ήταν σημαντική στην ομάδα υιοθέτησης δίαιτας χαμηλού λίπους ($p < 0,05$), γεγονός που πιθανά αντανάκλα την επίδραση της διαιτητικής σύνθεσης στην απόκριση της ινσουλίνης ύστερα από γλυκαιμική φόρτιση. Δηλαδή στην έρευνα του Swinburn, 2001 [215] παρατηρήθηκε ότι μικρότερο ποσοστό εμφάνισε διαβήτη II η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη μετά το πέρας 1 έτους (47% vs 67%, $P < 0,05$), αλλά ύστερα από 5 έτη όλες οι παρατηρούμενες διαφοροποιήσεις εξαλείφθηκαν. Μάλιστα το ποσοστό των ατόμων της ομάδας παρέμβασης που παρουσίασε τη μεγαλύτερη συμμόρφωση (50%) διατήρησε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης νηστείας και 120 λεπτών από τη γλυκαιμική φόρτιση ακόμη και μετά το πέρας της παρέμβασης ($p < 0,041$ και $p < 0,026$ αντίστοιχα) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Όσον αφορά στο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης (AUC γλυκόζης) στην μελέτη που διεξήχθη φαίνεται ότι μειώθηκε στατιστικά σημαντικά κατά 7461 ± 1038 μονάδες επιφάνειας ($p < 0,002$), υποδηλώνοντας σημαντικά βελτιωμένη ινσουλिनοευαισθησία και μάλιστα το παραπάνω αποτέλεσμα θα μπορούσε να αναμένεται λόγω της στατιστικά σημαντικής μείωσης που παρουσίασαν οι τιμές γλυκόζης νηστείας, 30, 60, 90 και τέλος 120 λεπτών από τη διεξαγωγή της δοκιμασίας OGTT.

Επιπλέον στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε καταλήξαμε σε μείωση του πηλίκου ινσουλίνης/γλυκόζης κατά $0,59 \pm 0,29$ ($p > 0,05$), η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ αξίζει να αναφερθεί ότι σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικάνικου Διαβητολογικού Συλλόγου η παραπάνω παράμετρος του γλυκαιμικού προφίλ αποτελεί αξιόπιστο δείκτη ινσουλinoαντίστασης, καθώς συσχετίζει τόσο την παραγόμενη ινσουλίνη όσο και τη γλυκόζη [84]. Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί η μελέτη των Hamman, 2006 που χρησιμοποίησαν το πηλίκιο ινσουλίνης/γλυκόζης ως δείκτη ινσουλinoέκκρισης [578]. Ακόμη ο δείκτης Homa βρέθηκε χαμηλότερος μετά το πέρας της παρέμβασης κατά $3,36 \pm 1,3$ μονάδες ($p < 0,062$), χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντική. Αξίζει να σημειωθεί σε αυτό το σημείο ότι ο παραπάνω δείκτης έχει χρησιμοποιηθεί και σε μία πρόσφατη μελέτη που προσπάθησε να συσχετίσει την ινσουλinoαντίσταση με το υπερβάλλον σωματικό βάρος και τις μεταβολικές διαταραχές σε πληθυσμό που προέρχονταν από τη Βραζιλία [579] και μάλιστα ονομάζονταν HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance).

Όσον αφορά στο λιπιδαιμικό προφίλ παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη στατιστικά σημαντική μείωση της HDL-χοληστερόλης κατά $4,4 \pm 1,3$ mg/dL ($p < 0,028$), ενώ όσον αφορά στις υπόλοιπες λιπιδαιμικές παραμέτρους σημειώθηκε μη στατιστικά σημαντική μείωση, δηλαδή η LDL-χοληστερόλη μειώθηκε κατά $18,6 \pm 11,02$ mg/dL ($p > 0,05$), η ολική-χοληστερόλη κατά $24,1 \pm 15,9$ mg/dL ($p > 0,05$), τα επίπεδα τριγλυκεριδίων κατά $5,5 \pm 23,3$ mg/dL ($p > 0,05$) και τα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων κατά $0,21 \pm 0,15$ mg/dL ($p > 0,05$). Δηλαδή η επίδραση του ενεργειακού ελλείμματος στο λιπιδαιμικό προφίλ δεν ήταν στατιστικά σημαντική πιθανότατα

λόγω του μικρού αριθμού του δείγματος, για το οποίο υπήρχαν αποτελέσματα. Αξίζει να αναφερθεί ότι στη Φιλανδική μελέτη [93] η μείωση της ολικής χοληστερόλης και της HDL-χοληστερόλης δεν ήταν στατιστικά σημαντική $\{1,8 \pm 12,6 \text{ mg/dL } (p > 0,05) \text{ και } 0,9 \pm 0,153,42 \text{ mg/dL } (p > 0,05) \text{ αντίστοιχα}\}$, ενώ η μείωση του λόγου ολικής χοληστερόλης/HDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ήταν στατιστικά σημαντική $\{7,2 \pm 14,4 \text{ mg/dL } (p < 0,001) \text{ και } 3,6 \pm 10,8 \text{ mg/dL } (p < 0,0001) \text{ αντίστοιχα}\}$, όσον αφορά στην ομάδα παρέμβασης της έρευνας. Ωστόσο σημειώνεται ότι όλα τα παραπάνω προέκυψαν μετά το πέρας 1 έτους από την έναρξη της μελέτης, ενώ στα 3 έτη στατιστικά σημαντική παρέμεινε η μείωση του λόγου ολικής χοληστερόλης/HDL-χοληστερόλης και όχι των τριγλυκεριδίων. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το πρόγραμμα DPP [162] είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων, συγκριτικά με την παρατηρούμενη μη σημαντική διαφοροποίηση της ολικής και HDL χοληστερόλης $\{18 \pm 51 \text{ mg/dL } (p < 0,001) \text{ και } 5 \pm 28 \text{ mg/dL } (p > 0,05) \text{ και } 2 \pm 7 \text{ mg/dL } (p > 0,05) \text{ αντίστοιχα}\}$, που αντιστοιχούν στην ομάδα παρέμβασης. Επιπλέον στη μελέτη της Krook, 2003 [438] παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης ($p < 0,001$) και σημαντική αύξηση των επιπέδων HDL-χοληστερόλης ($p < 0,05$), ενώ η παρατηρούμενη μείωση των επιπέδων LDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επιπρόσθετα στη μελέτη του Eriksson, 1991 [227] παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική πτώση των τριγλυκεριδίων, ενώ σημαντική ήταν η μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης ($p < 0,05$) στην ομάδα των διαβητικών τύπου II. Επιπλέον η μελέτη του Aas, 2005 [516] έδειξε ότι η επίδραση της δίαιτας και της άσκησης στο λιπιδικό προφίλ (τριγλυκερίδια, ολική χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη) δεν ήταν στατιστικά σημαντική στην αντίστοιχη ομάδα 1 έτος μετά, ενώ οι διαφοροποιήσεις μεταξύ των ομάδων δίαιτας-άσκησης, δίαιτας-άσκησης-ινσουλινοθεραπείας και αποκλειστικής ινσουλινοθεραπείας δε φάνηκε να είναι στατιστικά σημαντικές, όπως ακριβώς και στην περίπτωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Όσον αφορά στην επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στην εξέλιξη του διαβήτη II και γενικότερα στην κατάσταση του γλυκαιμικού προφίλ, στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας, γλυκαιμικού ελέγχου και ινσουλινοαντίστασης, πιθανότατα λόγω του μικρού αριθμού του δείγματος, για το οποίο είχαμε αποτελέσματα. Μάλιστα αξίζει να σημειωθεί ότι το ποσοστό εγκατάλειψης του προγράμματος παρέμβασης άγγιξε το 60% και συγκρινόμενο με άλλες μελέτες ($< 10\%$ -[227]) είναι εξαιρετικά υψηλό. Όπως έχει ήδη αναφερθεί η αξιολόγηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ηλεκτρονικών βηματόμετρων, για αποφυγή προβλημάτων που προκύπτουν από την αυτοκαταγραφή των δραστηριοτήτων σε καθημερινή βάση-ερωτηματολόγια [93, 162]. Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι σε αντίθεση με άλλες έρευνες που ενέταξαν οργανωμένη άσκηση στα πλαίσια της αυξημένης φυσικής δραστηριότητας (είτε υπό επίβλεψη είτε όχι) [93,

162], στην παρούσα έρευνα συστήθηκε η αύξηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας μέσω αύξησης του χρόνου περπατήματος καθημερινά, ή ακόμη επιλογή των σκαλοπατιών αντί του ανελκυστήρα.

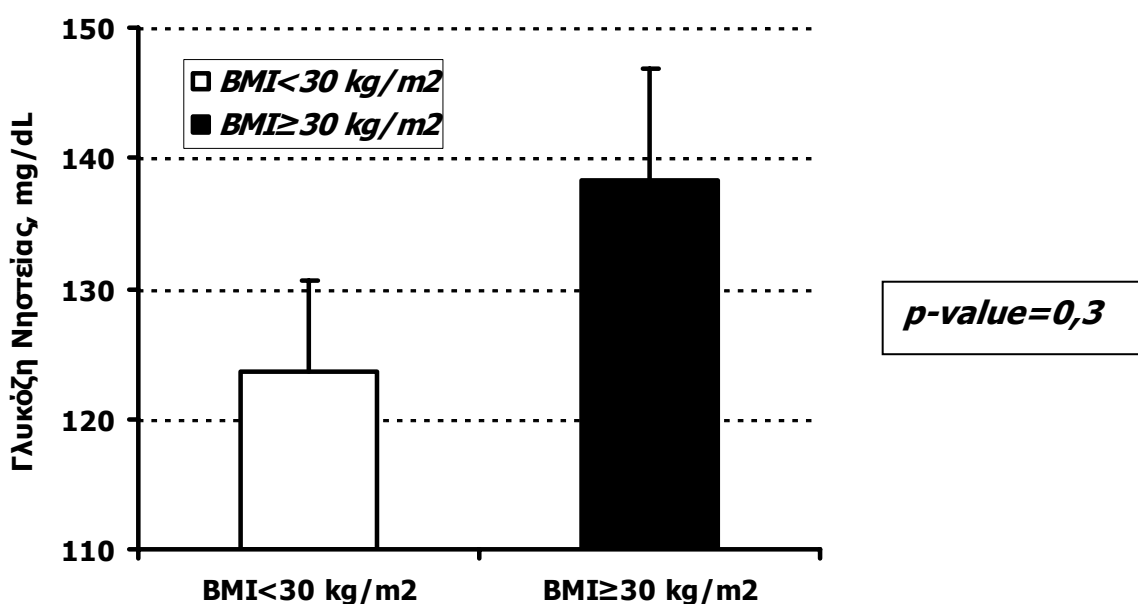
Παρόλο που δε βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας (αριθμός βημάτων), του γλυκαιμικού προφίλ (γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας) και της ινσουλινοαντίστασης (πηλίκο ινσουλίνης/γλυκόζης, δείκτης homa), υπάρχει μια πλειάδα ερευνών οι οποίες καταδεικνύουν τον καίριο ρόλο που διαδραματίζει η άσκηση τόσο στην πρόληψη [272], στην επιβράδυνση της εξέλιξης διαβήτη II [161, 162, 215], όσο και στη γενικότερη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε διαβήτη II [272] καθώς και του καρδιαγγειακού προφίλ, πιθανότατα οδηγώντας σε μείωση της θνησιμότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα [227]. Μάλιστα η συμβολή της αυξημένης φυσικής δραστηριότητας είναι εξαιρετικής σημασίας στη μείωση της παχυσαρκίας, του σπλαχνικού λίπους και της ινσουλινοαντίστασης σε συνδυασμό με τον ενεργειακό περιορισμό [322, 328] καθώς και τις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και της γλυκόζης ύστερα από γλυκαιμική φόρτιση [369], ενώ αξίζει να αναφερθεί ότι τόσο η άσκηση αντοχής όσο και η αντίστασης συμβάλλουν στην αύξηση της ινσουλινευαισθησίας των ιστών πιθανόν μέσω διαφορετικών μηχανισμών (αύξηση της ικανότητας των μυών στο μεταβολισμό της γλυκόζης και αύξηση της άλιπης μάζας σώματος που συνεπάγεται αυξημένη διαθεσιμότητα της γλυκόζης) [386].

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθούμε στις διαφοροποιήσεις που παρατηρήθηκαν μεταξύ παχύσαρκων και μη-ατόμων, όσον αφορά στο γλυκαιμικό, λιπιδαιμικό προφίλ και την ινσουλινοαντίσταση. Όπως παρατηρούμε στη διαγραμματική απεικόνιση των αποτελεσμάτων, οι παχύσαρκοι παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη ινσουλίνη νηστείας ($p < 0,006$), πηλίκο ινσουλίνης/γλυκόζης ($p < 0,006$), δείκτη homa ($p < 0,01$) και ποσοστό λίπους σώματος ($p < 0,001$), τα οποία αποτελούν κατά κύριο λόγο δείκτες ινσουλινοαντίστασης και υποδηλώνουν ότι το αυξημένο σωματικό βάρος συνεπάγεται μείωση της ινσουλινευαισθησίας των ιστών, καθώς η υπερέκκριση της ινσουλίνης εξαιτίας της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης συμβάλλει στη σταδιακή ινσουλινοαντίσταση των ιστών στην πρόσληψη της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα η τελευταία να μην είναι δυνατόν να προσδεθεί στον υποδοχέα της και να εισαχθεί η γλυκόζη στο εσωτερικό των κυττάρων για αποθήκευση ή απόδοση ενέργειας [580]. Ωστόσο όσον αφορά τις υπόλοιπες παραμέτρους του γλυκαιμικού προφίλ (γλυκόζη νηστείας, γλυκόζη 120 λεπτά μετά τη γλυκαιμική φόρτιση) και λιπιδαιμικού προφίλ (ολική χοληστερόλη, ελεύθερα λιπαρά οξέα, τριγλυκερίδια, HDL-χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη) δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο ομάδων. Μάλιστα αξίζει να σημειωθεί ότι οι μέσοι των παραπάνω παραμέτρων ήταν σε όλες τις περιπτώσεις μεγαλύτερος στα παχύσαρκα άτομα συγκριτικά με τα μη-παχύσαρκα, εκτός της LDL-χοληστερόλης, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφοροποίη-

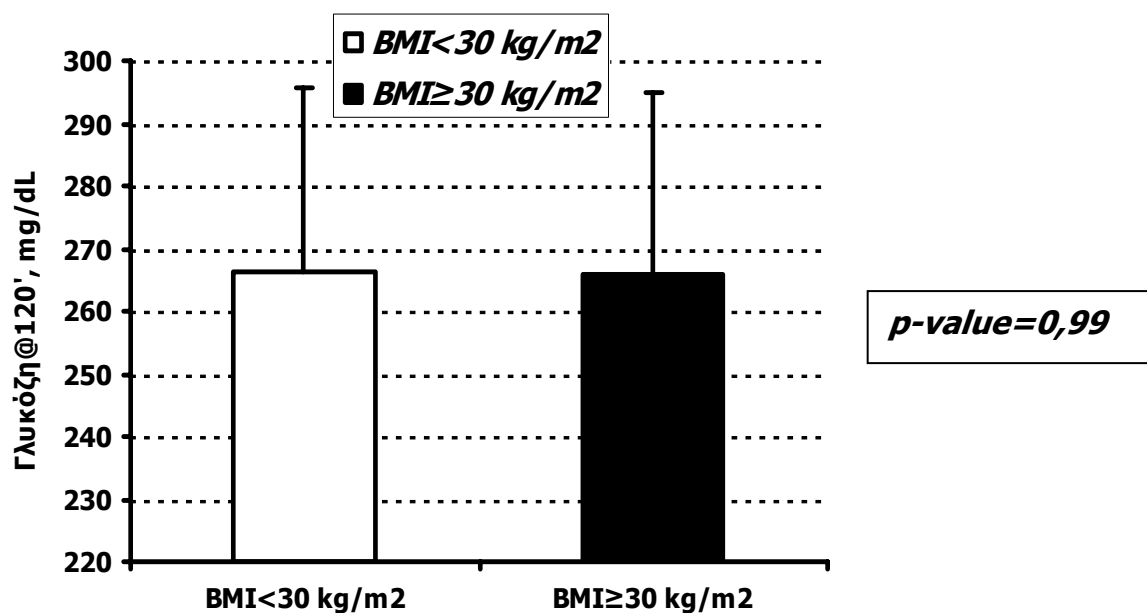
ση. Ωστόσο ο μικρός αριθμός ατόμων τα οποία ολοκλήρωσαν την παρέμβαση δύναται να επηρέασε τα αποτελέσματα όσον αφορά όλες τις παραμέτρους και θα πρέπει να σημειωθεί ότι αποτελεί έναν από τους περιορισμούς της μελέτης.

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω δεδομένα, η παρούσα έρευνα που αφορούσε στα διαβητικά II άτομα, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο ενεργειακός περιορισμός της τάξεως των 500-1000 kcal/ημέρα συνέβαλλε στη στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και παρεπόμενα και του Δείκτη Μάζας Σώματος, στη σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ (γλυκόζη νηστείας, 120 λεπτά μετά τη δοκιμασία OGTT, AUC γλυκόζης) καθώς και στη σημαντική μείωση των επιπέδων HDL-χοληστερόλης. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω το σωματικό βάρος σχετίζεται άμεσα με την ινσουλινοαντίσταση και το γλυκαιμικό προφίλ και γι' αυτό άλλωστε η πλειονότητα των προγραμμάτων παρέμβασης σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ή διαβήτη II στοχεύει πρωταρχικά στη μείωση του σωματικού βάρους σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας για βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης και της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας. Ωστόσο στην προκειμένη μελέτη δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας και γλυκαιμικού, λιπιδαιμικού προφίλ και ινσουλινοαντίστασης πιθανότατα λόγω του μικρού αριθμού ατόμων που ολοκλήρωσαν την έρευνα.

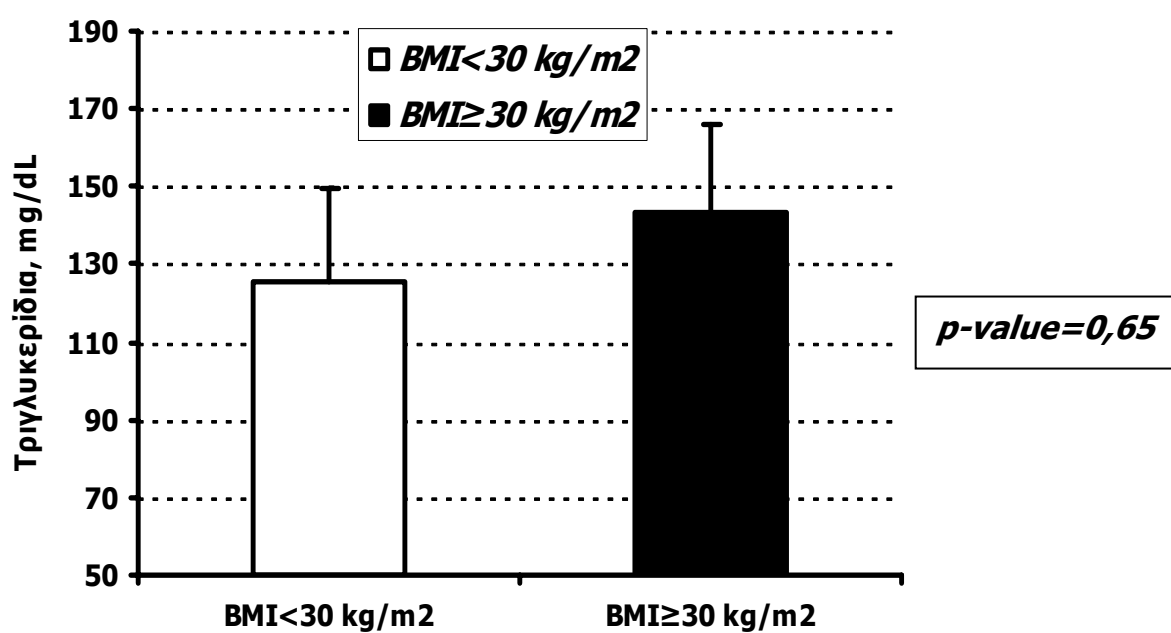
Διάγραμμα 1: Συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας μεταξύ παχύσαρκων και μη-



Διάγραμμα 2: Συγκέντρωση γλυκόζης 120 λεπτά μετά τη δοκιμασία OGTT μεταξύ παχύσαρκων και μη-

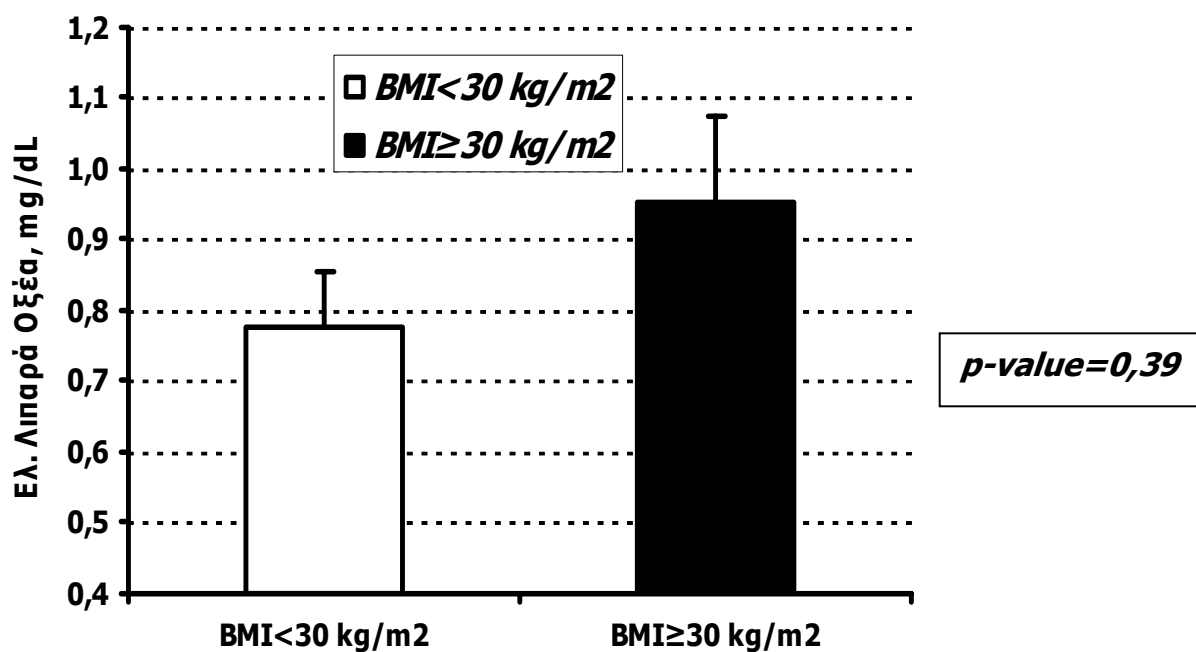


Διάγραμμα 3: Συγκέντρωση τριγλυκεριδίων νηστείας μεταξύ παχύσαρκων και μη-

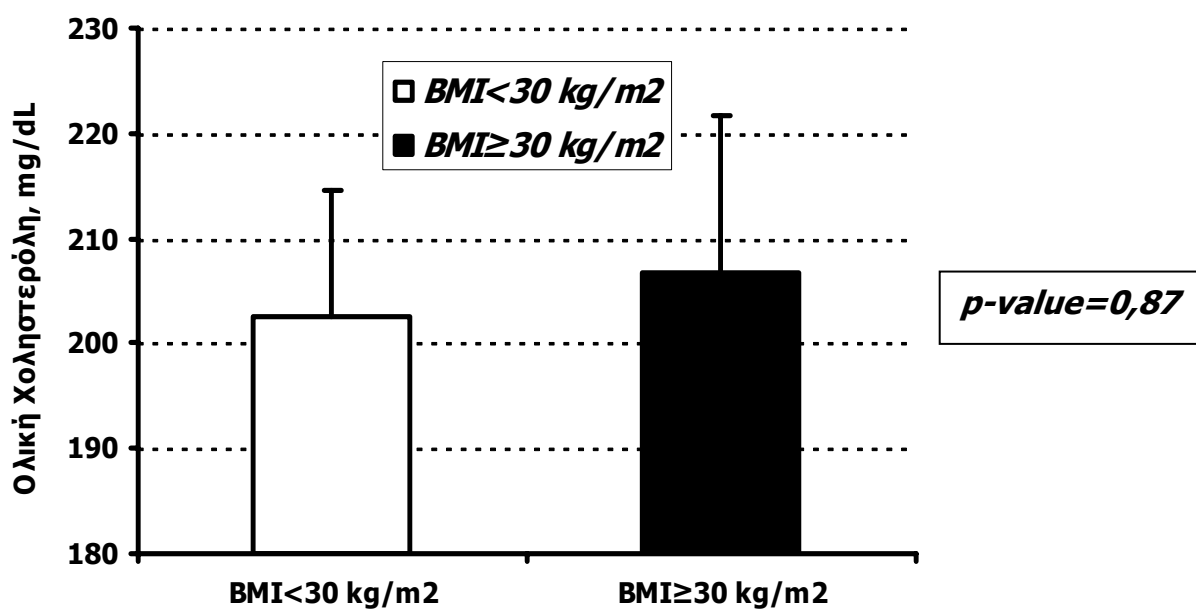


Διάγραμμα 4: Συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων νηστείας μεταξύ παχύσαρκων

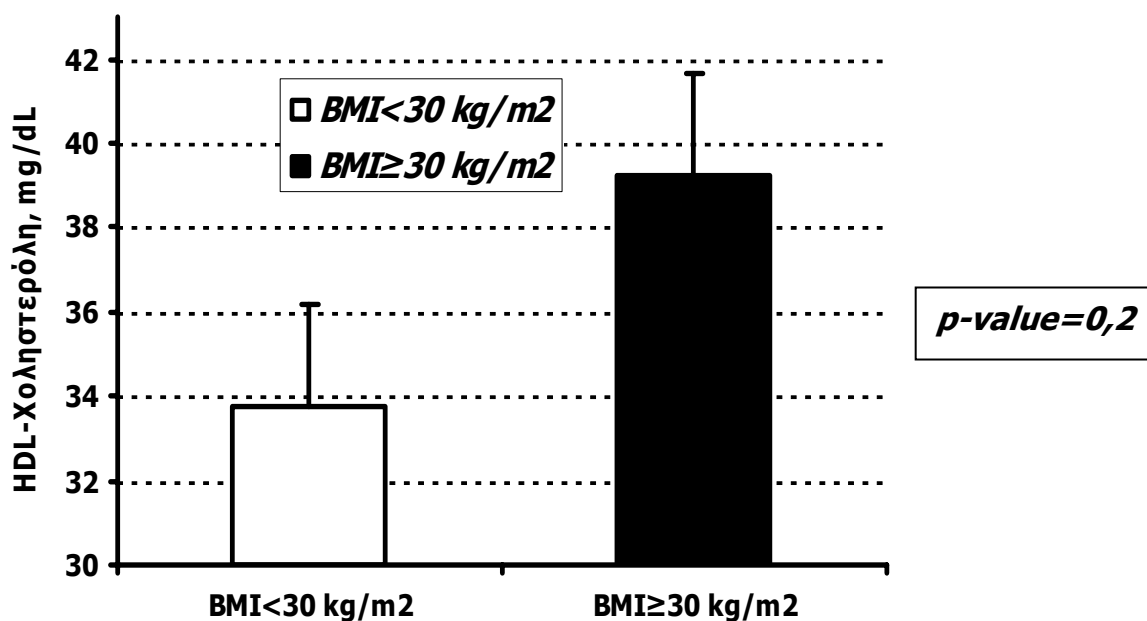
και μη-



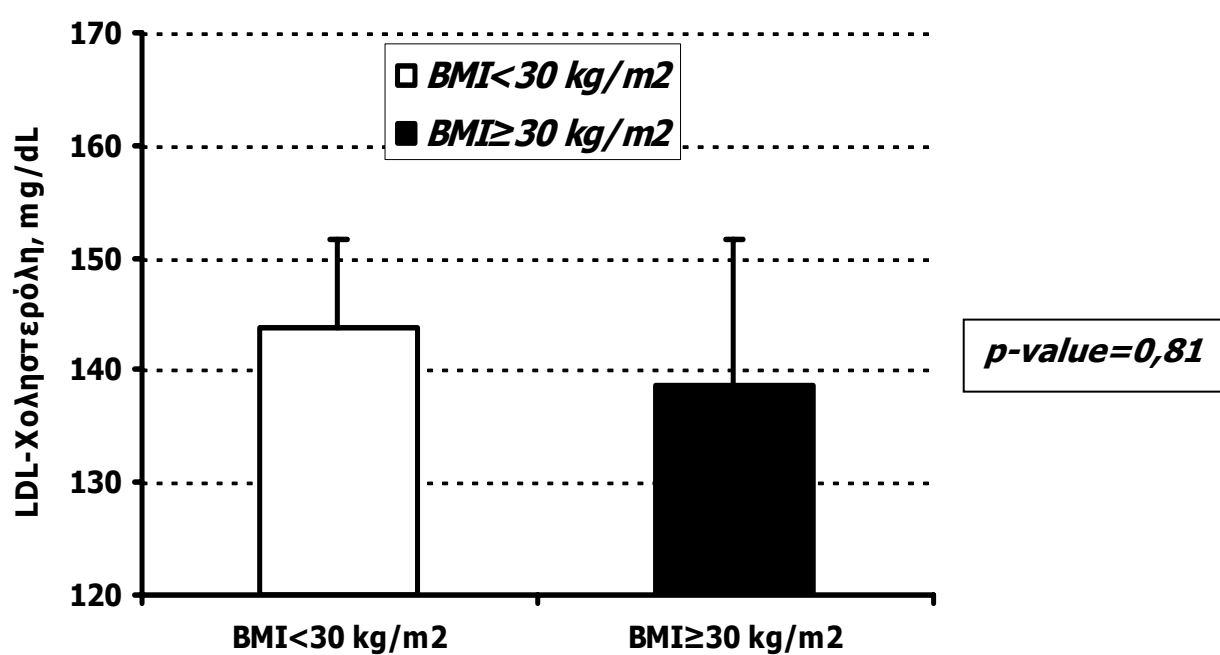
Διάγραμμα 5: Συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης νηστείας μεταξύ παχύσαρκων και μη-



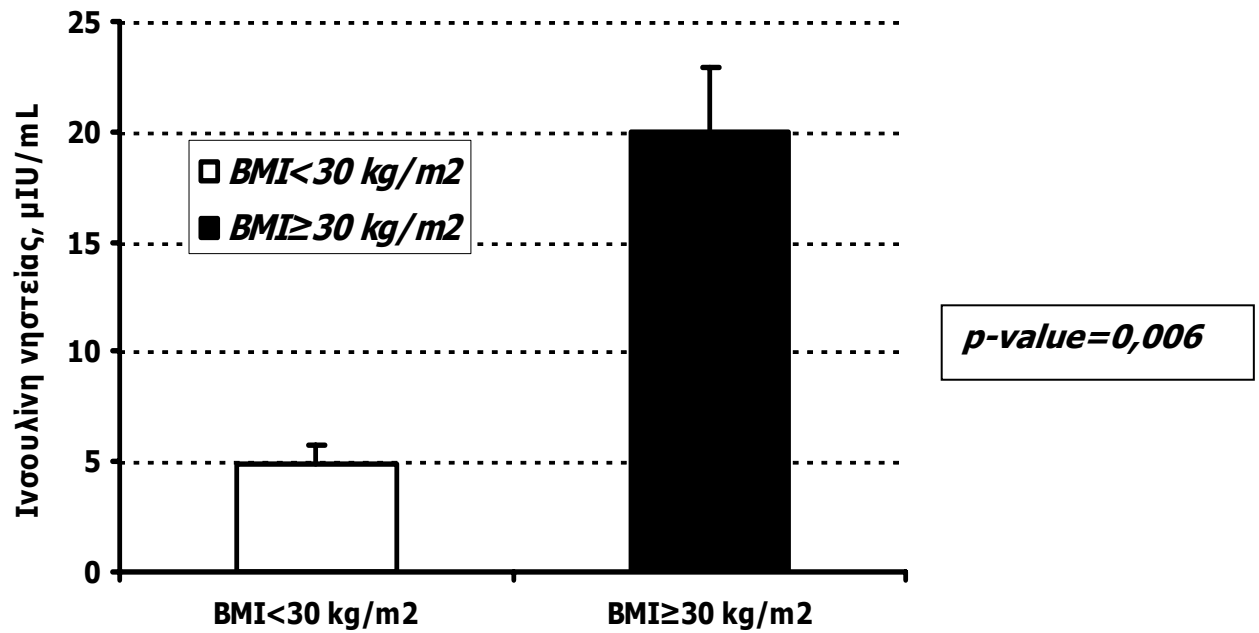
Διάγραμμα 6: Συγκέντρωση HDL- χοληστερόλης νηστείας μεταξύ παχύσαρκων και μη-



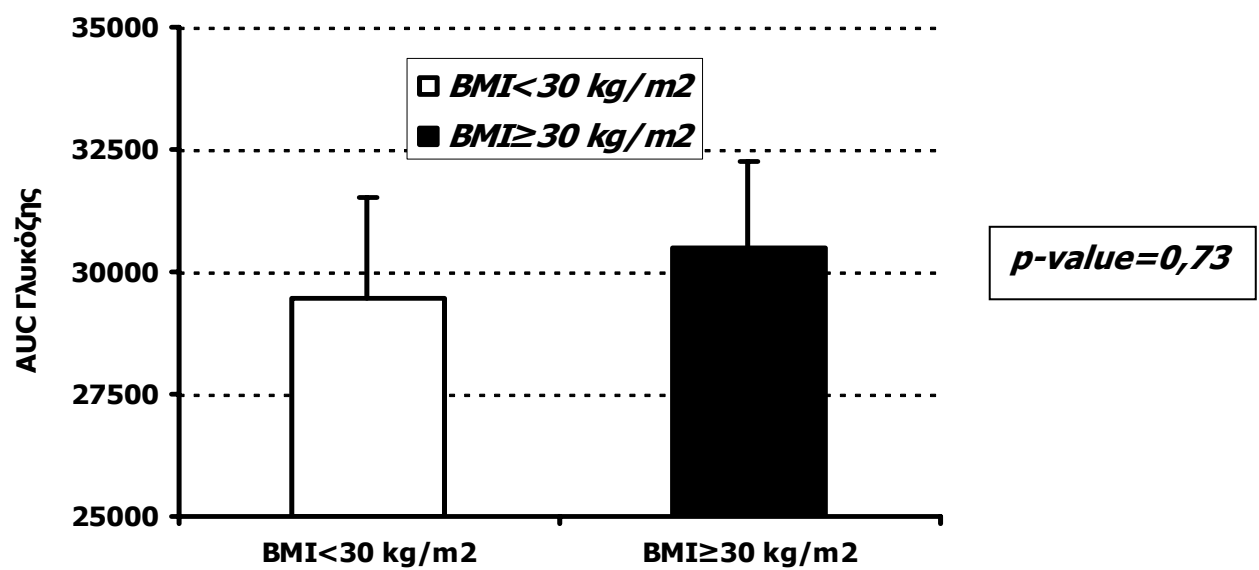
Διάγραμμα 7: Συγκέντρωση LDL- χοληστερόλης νηστείας μεταξύ παχύσαρκων και μη-



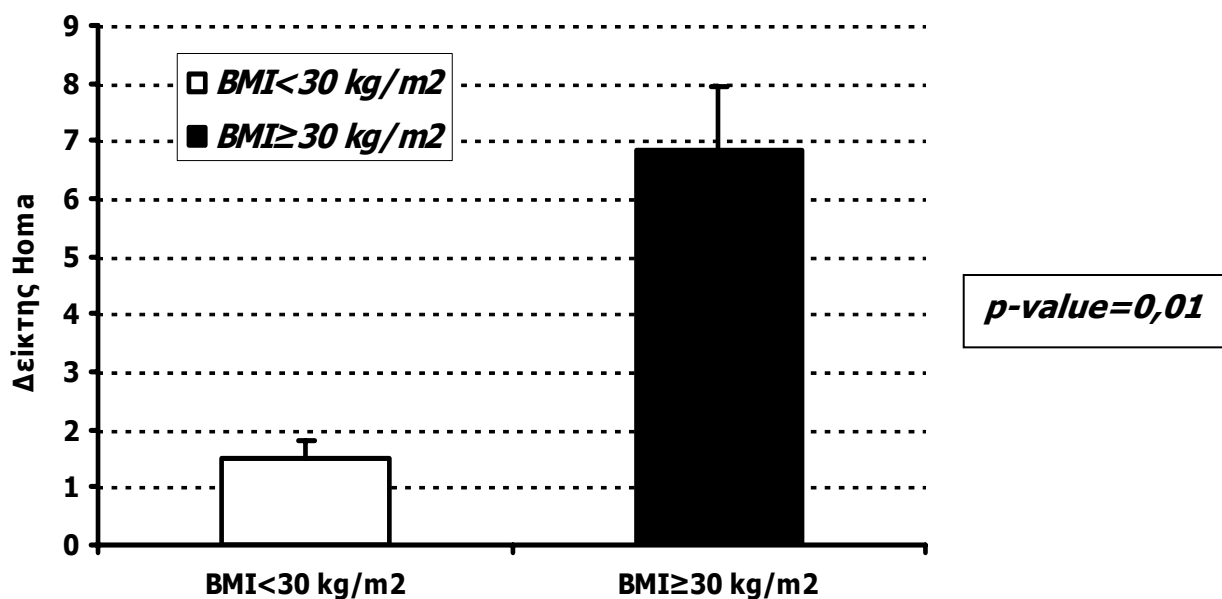
Διάγραμμα 8: Συγκέντρωση ινσουλίνης νηστείας μεταξύ παχύσαρκων και μη-



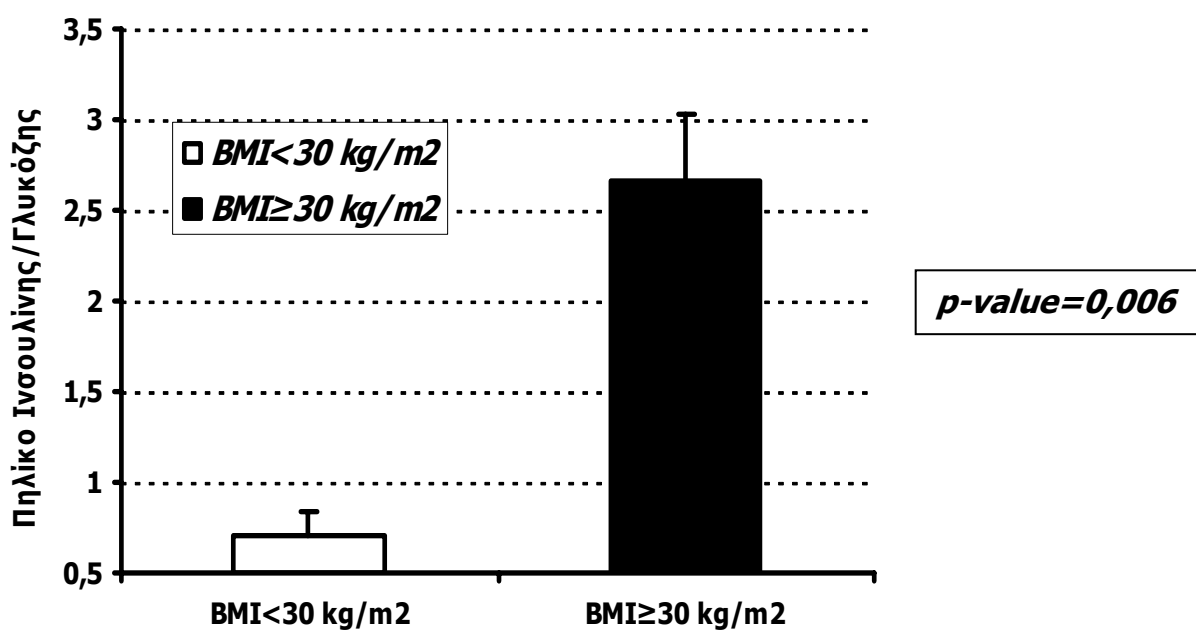
Διάγραμμα 9: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης μεταξύ παχύσαρκων και μη-



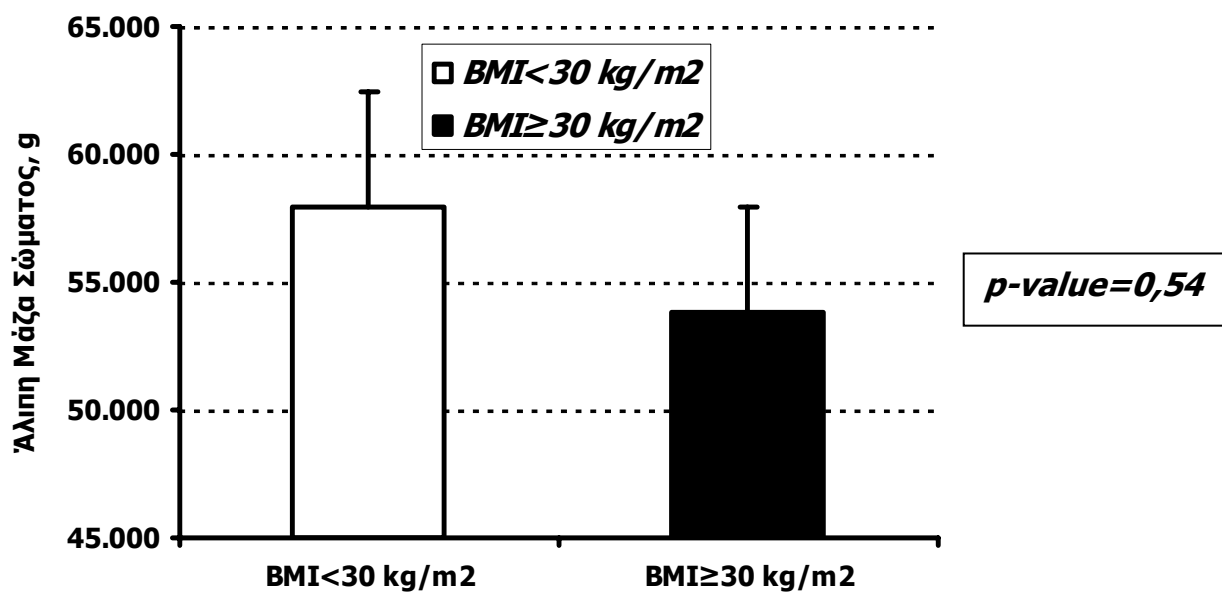
Διάγραμμα 10: Δείκτης Homa μεταξύ παχύσαρκων και μη-



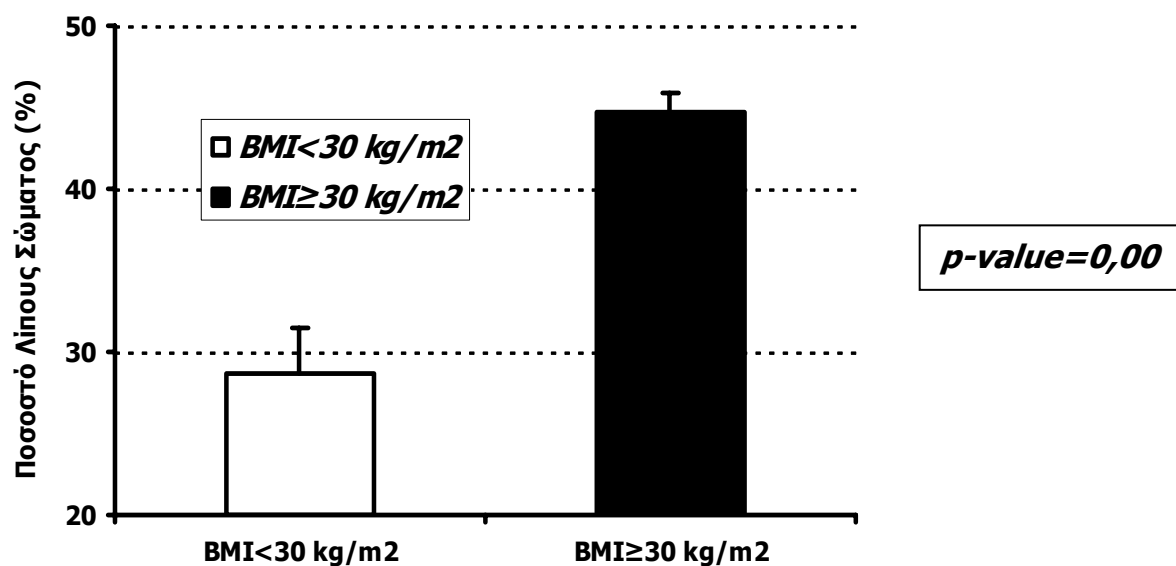
Διάγραμμα 11: Πηλίκo Ινσουλίνης/Γλυκόζης μεταξύ παχύσαρκων και μη-



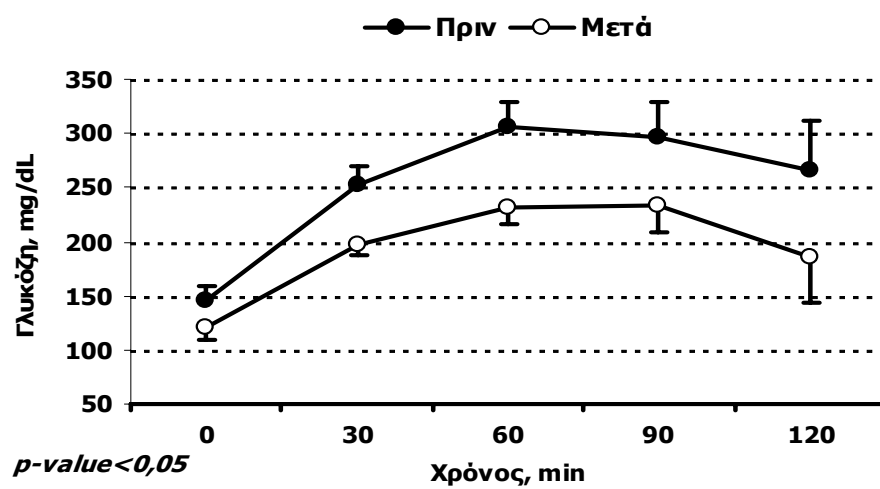
Διάγραμμα 12: Άλιπη Μάζα Σώματος μεταξύ παχύσαρκων και μη-



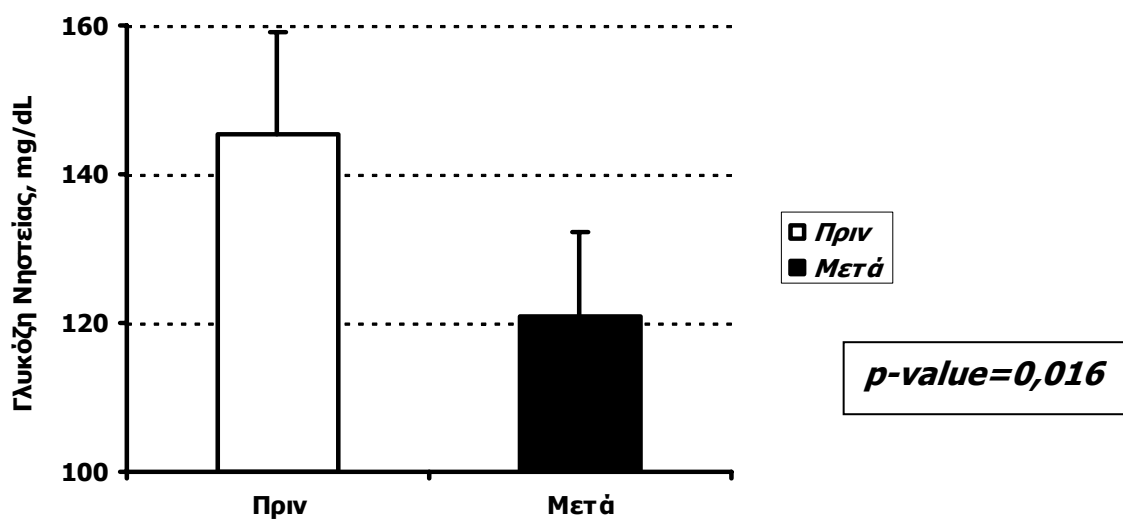
Διάγραμμα 13: Ποσοστό Λίπους Σώματος μεταξύ παχύσαρκων και μη-



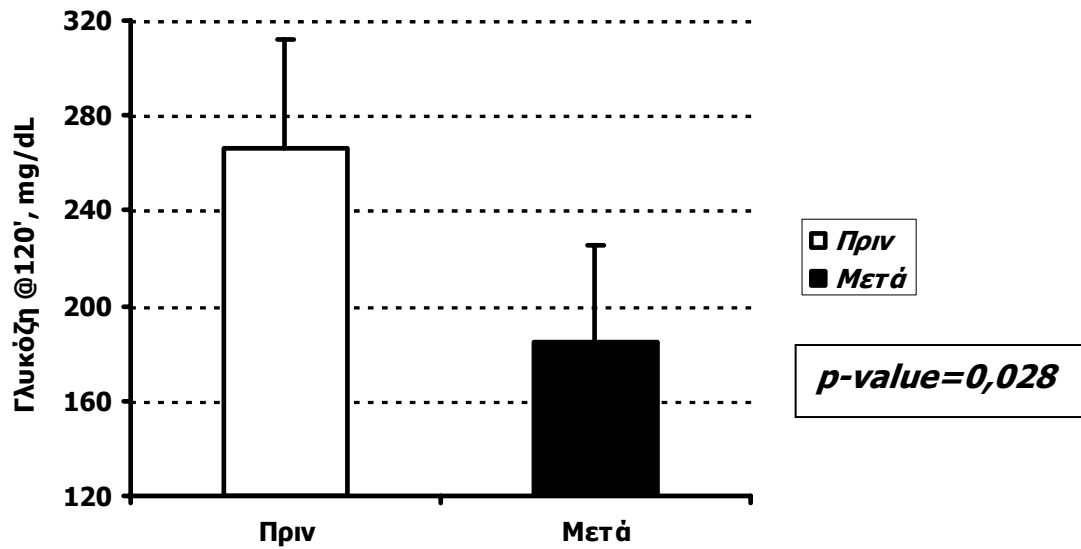
Διάγραμμα 14: Καμπύλη γλυκόζης πριν και μετά την παρέμβαση



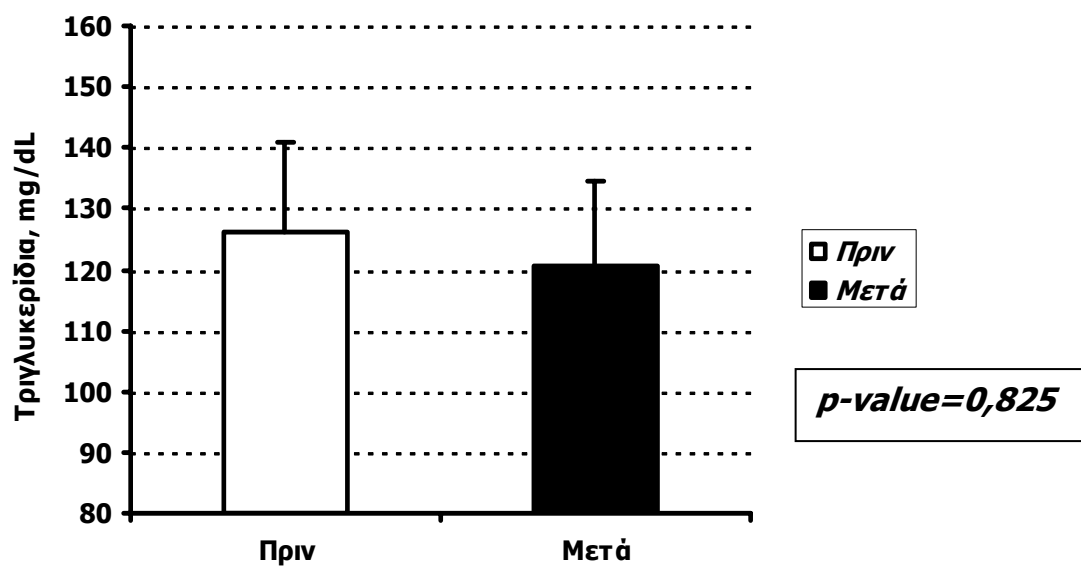
Διάγραμμα 15: Συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας πριν και μετά την παρέμβαση



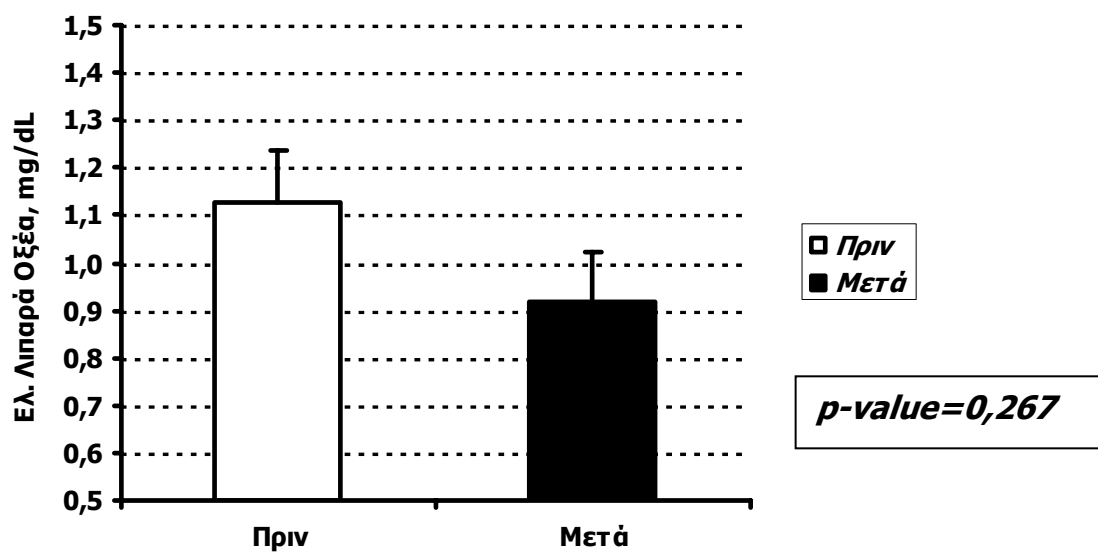
Διάγραμμα 16: Συγκέντρωση γλυκόζης 120 λεπτά μετά τη δοκιμασία OGTT πριν και μετά την παρέμβαση



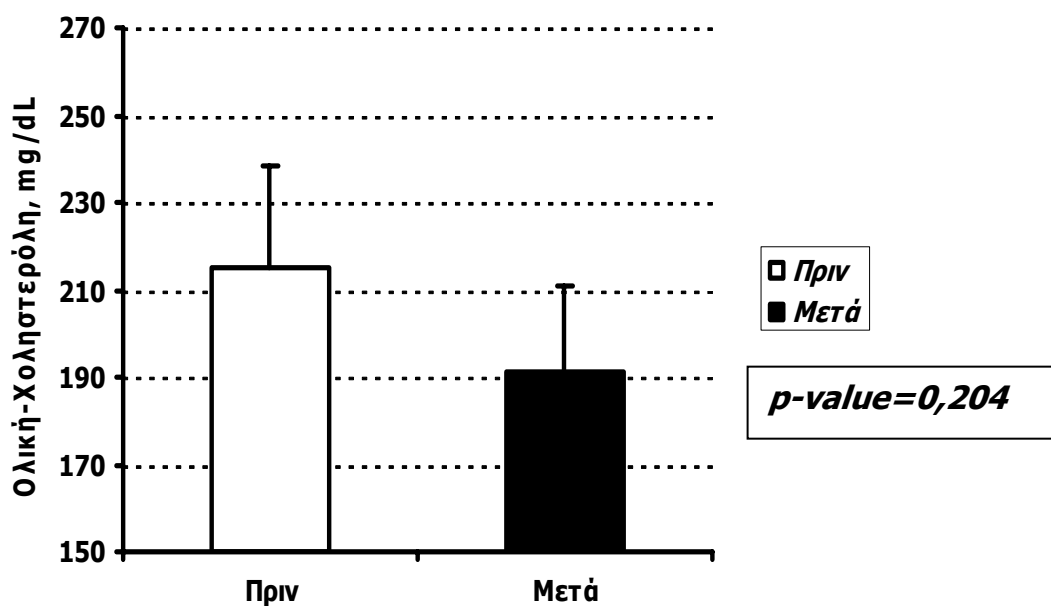
Διάγραμμα 17: Συγκέντρωση τριγλυκεριδίων πριν και μετά την παρέμβαση



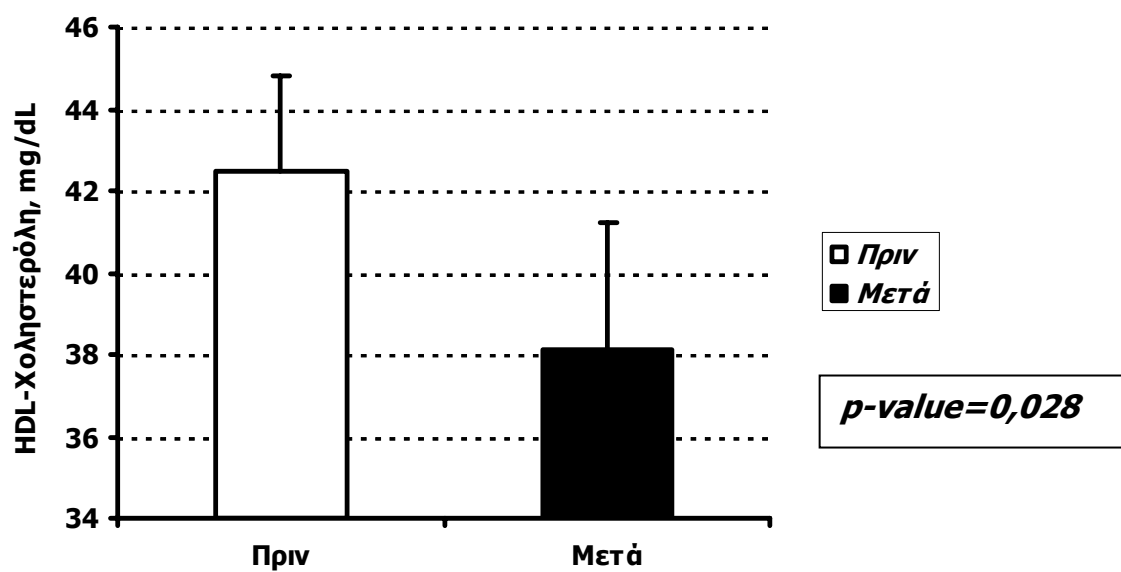
Διάγραμμα 18: Συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων πριν και μετά την παρέμβαση



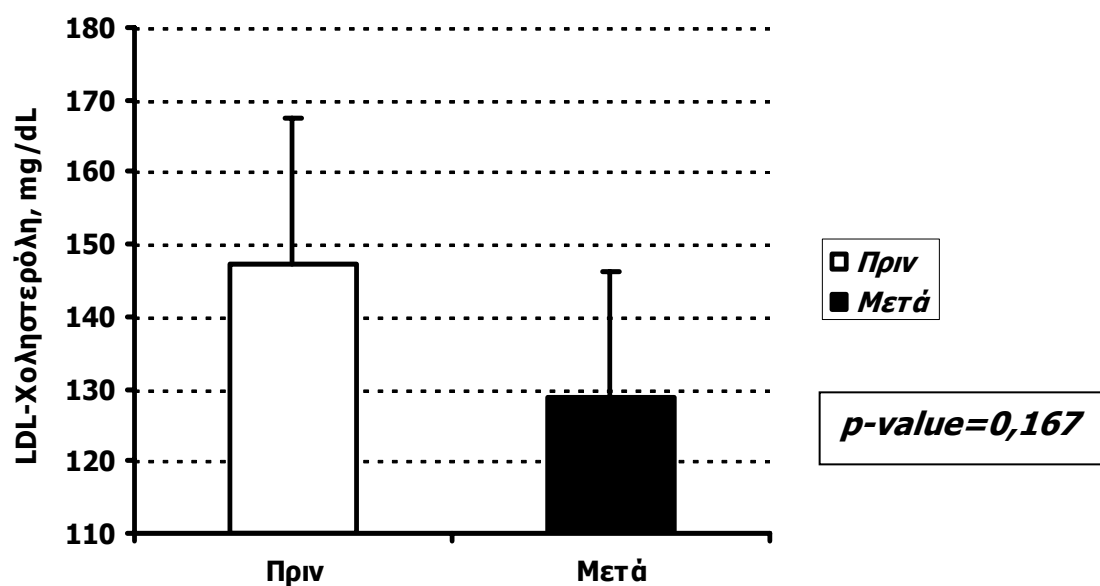
Διάγραμμα 19: Συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης πριν και μετά την παρέμβαση



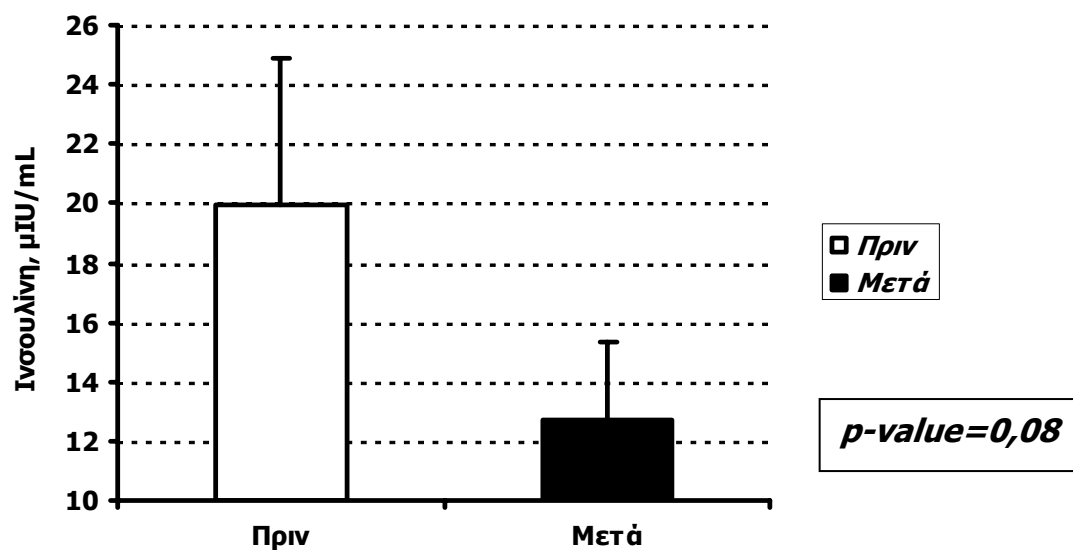
Διάγραμμα 20: Συγκέντρωση HDL- χοληστερόλης πριν και μετά την παρέμβαση



Διάγραμμα 21: Συγκέντρωση LDL- χοληστερόλης πριν και μετά την παρέμβαση

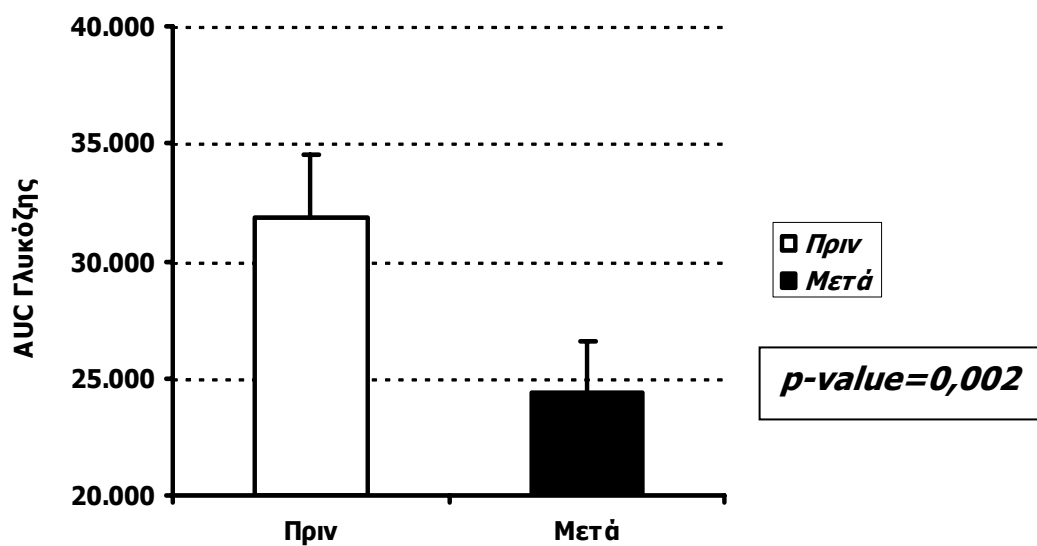


Διάγραμμα 22: Συγκέντρωση ινσουλίνης πριν και μετά την παρέμβαση

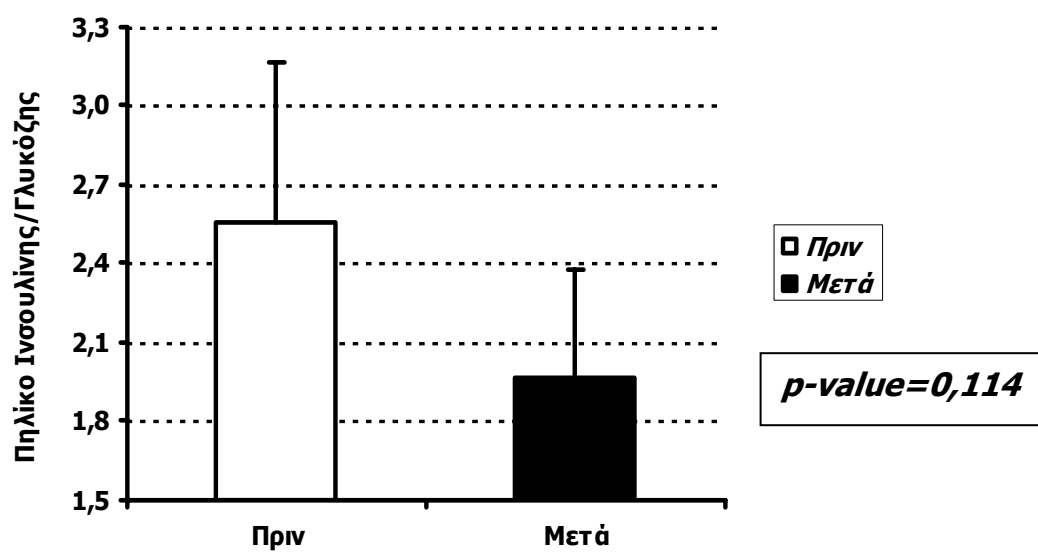


Διάγραμμα 23: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης πριν και μετά την παρέμβαση

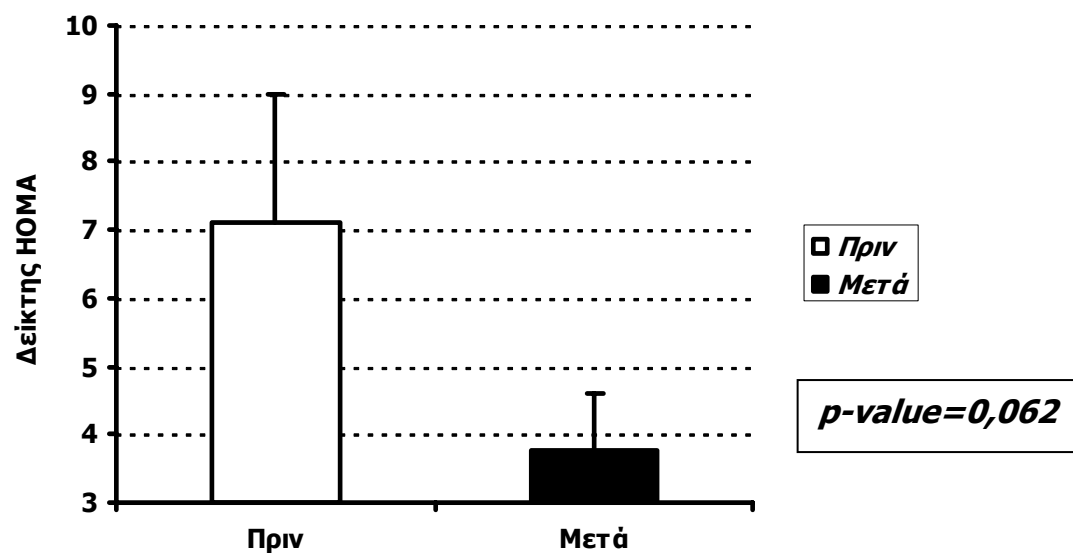
ση



Διάγραμμα 24: Πηλίκο Ινσουλίνης/Γλυκόζης πριν και μετά την παρέμβαση



Διάγραμμα 25: Δείκτης Homa πριν και μετά την παρέμβαση



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αντωνία-Αήδα, Μ., Εισαγωγή στη Διατροφή Α' Εξαμήνου. 2003: p. 25-30.
2. Λάμπρος, Σ., Διατροφή & Μεταβολισμός Ι. 2005. 56-65.
3. *Standards of medical care in diabetes--2007. Diabetes Care, 2007. 30 Suppl 1: p. S4-S41.*
4. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res, 1998. 6 Suppl 2: p. 51S-209S.*
5. Barlow, S.E. and W.H. Dietz, *Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. Pediatrics, 1998. 102(3): p. E29.*
6. Lyznicki, J.M., et al., *Obesity: assessment and management in primary care. Am Fam Physician, 2001. 63(11): p. 2185-96.*
7. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO/NUT/98.1, Geneva, Switzerland. 1998.*
8. Flegal, K.M., et al., *Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. 22(1): p. 39-47.*
9. Troiano, R.P., et al., *Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. Arch Pediatr Adolesc Med, 1995. 149(10): p. 1085-91.*
10. Wolf AM, C.G., *The cost of obesity: the US perspective. Pharmacoeconomics, 1994. 5 (Suppl): p. 34-7.*
11. Blackburn, G., *Effect of degree of weight loss on health benefits. Obes Res, 1995. 3 Suppl 2: p. 211s-216s.*
12. McTigue, K.M., et al., *Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2003. 139(11): p. 933-49.*
13. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. 894: p. i-xii, 1-253.*
14. Janssen, I., P.T. Katzmarzyk, and R. Ross, *Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. Am J Clin Nutr, 2004. 79(3): p. 379-84.*
15. Snijder, M.B., et al., *Larger thigh and hip circumferences are associated with better glucose tolerance: the Hoorn study. Obes Res, 2003. 11(1): p. 104-11.*

16. Wang, Y., et al., Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*, 2005. **81**(3): p. 555-63.
17. Zhu, S., et al., Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr*, 2002. **76**(4): p. 743-9.
18. Orzano, A.J. and J.G. Scott, Diagnosis and treatment of obesity in adults: an applied evidence-based review. *J Am Board Fam Pract*, 2004. **17**(5): p. 359-69.
19. Stamler, R., et al., Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. *Jama*, 1989. **262**(13): p. 1801-7.
20. Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama*, 1986. **256**(20): p. 2823-8.
21. Janssen, I., P.T. Katzmarzyk, and R. Ross, Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med*, 2002. **162**(18): p. 2074-9.
22. Rexrode, K.M., et al., Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *Jama*, 1998. **280**(21): p. 1843-8.
23. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr*, 1998. **68**(4): p. 899-917.
24. Seidell, J.C., et al., Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr*, 2001. **74**(3): p. 315-21.
25. Allison, D.B., et al., Differential associations of body mass index and adiposity with all-cause mortality among men in the first and second National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES I and NHANES II) follow-up studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002. **26**(3): p. 410-6.
26. Ιωάννης, Μ., Διατροφική Αξιολόγηση. 2004. 295-310.
27. Palinkas, L.A., D.L. Wingard, and E. Barrett-Connor, Depressive symptoms in overweight and obese older adults: a test of the "jolly fat" hypothesis. *J Psychosom Res*, 1996. **40**(1): p. 59-66.
28. Skender, M.L., et al., Comparison of 2-year weight loss trends in behavioral treatments of obesity: diet, exercise, and combination interventions. *J Am Diet Assoc*, 1996. **96**(4): p. 342-6.

29. Pignone, M.P., et al., *Counseling to promote a healthy diet in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Am J Prev Med*, 2003. **24**(1): p. 75-92.
30. Wing, R.R., et al., *Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. Arch Intern Med*, 1987. **147**(10): p. 1749-53.
31. Pi-Sunyer, F.X., *Short-term medical benefits and adverse effects of weight loss. Ann Intern Med*, 1993. **119**(7 Pt 2): p. 722-6.
32. Reisin, E., et al., *Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. N Engl J Med*, 1978. **298**(1): p. 1-6.
33. Wood, P.D., et al., *Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. N Engl J Med*, 1988. **319**(18): p. 1173-9.
34. Karlsson, J., L. Sjostrom, and M. Sullivan, *Swedish obese subjects (SOS)--an intervention study of obesity. Two-year follow-up of health-related quality of life (HRQL) and eating behavior after gastric surgery for severe obesity. Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998. **22**(2): p. 113-26.
35. Karason, K., et al., *Relief of cardiorespiratory symptoms and increased physical activity after surgically induced weight loss: results from the Swedish Obese Subjects study. Arch Intern Med*, 2000. **160**(12): p. 1797-802.
36. Manson, J.E., et al., *Body weight and mortality among women. N Engl J Med*, 1995. **333**(11): p. 677-85.
37. Langlois, J.A., et al., *Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. Arch Intern Med*, 1996. **156**(9): p. 989-94.
38. *Weight cycling. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Jama*, 1994. **272**(15): p. 1196-202.
39. Green, L.A., et al., *The ecology of medical care revisited. N Engl J Med*, 2001. **344**(26): p. 2021-5.
40. Noel, M., et al., *The high prevalence of obesity in Michigan primary care practices. An UPRNet study. Upper Peninsula Research Network. J Fam Pract*, 1998. **47**(1): p. 39-43.
41. Harvey, E.L., et al., *Improving health professionals' management and the organisation of care for overweight and obese people. Cochrane Database Syst Rev*, 2001(2): p. CD000984.
42. Harvey, E.L., et al., *An updated systematic review of interventions to improve health professionals' management of obesity. Obes Rev*, 2002. **3**(1): p. 45-55.

43. Zhou, B.F., *Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults--study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. Biomed Environ Sci, 2002. 15(1): p. 83-96.*
44. National Institute of Health, N.H., Lung and Blood Institute, and North American Association for the study of obesity., *The practical guide. Identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults, Bethesda, MD. 2000.*
45. Folsom, A.R., et al., *Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. Arch Intern Med, 2000. 160(14): p. 2117-28.*
46. Stevens, J., et al., *Sensitivity and specificity of anthropometrics for the prediction of diabetes in a biracial cohort. Obes Res, 2001. 9(11): p. 696-705.*
47. Wei, M., et al., *Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans--a 7-year prospective study. Obes Res, 1997. 5(1): p. 16-23.*
48. Ohlson, L.O., et al., *The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. Diabetes, 1985. 34(10): p. 1055-8.*
49. Carey, V.J., et al., *Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol, 1997. 145(7): p. 614-9.*
50. Kaye, S.A., et al., *Increased incidence of diabetes mellitus in relation to abdominal adiposity in older women. J Clin Epidemiol, 1991. 44(3): p. 329-34.*
51. Warne, D.K., et al., *Comparison of body size measurements as predictors of NIDDM in Pima Indians. Diabetes Care, 1995. 18(4): p. 435-9.*
52. Sargeant, L.A., et al., *Predicting incident diabetes in Jamaica: the role of anthropometry. Obes Res, 2002. 10(8): p. 792-8.*
53. Seidell, J.C., et al., *Report from a Centers for Disease Control and Prevention Workshop on use of adult anthropometry for public health and primary health care. Am J Clin Nutr, 2001. 73(1): p. 123-6.*
54. Rankinen, T., et al., *The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. 23(8): p. 801-9.*
55. Despres, J.P., et al., *The insulin resistance-dyslipidemic syndrome: contribution of visceral obesity and therapeutic implications. Int J Obes Relat Metab Disord, 1995. 19 Suppl 1: p. S76-86.*

56. Seidell, J.C. and C. Bouchard, *Visceral fat in relation to health: is it a major culprit or simply an innocent bystander?* *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997. **21**(8): p. 626-31.
57. Seidell, J.C., et al., *Regional distribution of muscle and fat mass in men--new insight into the risk of abdominal obesity using computed tomography.* *Int J Obes*, 1989. **13**(3): p. 289-303.
58. Rebuffe-Scrive, M., et al., *Fat cell metabolism in different regions in women. Effect of menstrual cycle, pregnancy, and lactation.* *J Clin Invest*, 1985. **75**(6): p. 1973-6.
59. Lonn, L., et al., *Changes in body composition and adipose tissue distribution after treatment of women with Cushing's syndrome.* *Metabolism*, 1994. **43**(12): p. 1517-22.
60. Oh, J.Y., et al., *Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study.* *Diabetes Care*, 2002. **25**(1): p. 55-60.
61. Haffner, S.M., *Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation.* *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. **24 Suppl 2**: p. S56-8.
62. Seidell, J.C., et al., *Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels.* *Metabolism*, 1990. **39**(9): p. 897-901.
63. Bjorntorp, P., *Metabolic implications of body fat distribution.* *Diabetes Care*, 1991. **14**(12): p. 1132-43.
64. Lissner, L., et al., *Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort.* *Obes Res*, 2001. **9**(10): p. 644-6.
65. Wang, S.L., et al., *Incidence of NIDDM and the effects of gender, obesity and hyperinsulinaemia in Taiwan.* *Diabetologia*, 1997. **40**(12): p. 1431-8.
66. Lean, M.E., T.S. Han, and C.E. Morrison, *Waist circumference as a measure for indicating need for weight management.* *Bmj*, 1995. **311**(6998): p. 158-61.
67. Rimm, E.B., et al., *Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men.* *Am J Epidemiol*, 1995. **141**(12): p. 1117-27.
68. Duncan, B.B., et al., *Correlates of body fat distribution. Variation across categories of race, sex, and body mass in the atherosclerosis risk in communities study. The Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) Study Investigators.* *Ann Epidemiol*, 1995. **5**(3): p. 192-200.
69. Han, T.S., et al., *Separate associations of waist and hip circumference with lifestyle factors.* *Int J Epidemiol*, 1998. **27**(3): p. 422-30.

70. Kuzuya, T., et al., *Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract*, 2002. **55**(1): p. 65-85.
71. WHO, *Expert Committee on Diabetes Mellitus, Second Report. World Health Organization, WHO, Geneva. Technical Report Series 646*, 1980.
72. Group, W.S., *Diabetes Mellitus. World Health Organization, WHO, Geneva. Technical Report Series 727*, 1985.
73. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care*, 1997. **20**(7): p. 1183-97.
74. Consultation, W., *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva*. 1999.
75. Bach, J.F., *Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. Endocr Rev*, 1994. **15**(4): p. 516-42.
76. Atkinson, M.A. and N.K. Maclaren, *The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med*, 1994. **331**(21): p. 1428-36.
77. Katsilambros, N., Tentolouris N. , *Type 2 diabetes: an overview. In: Textbook of Diabetes. J. Pickup and Gareth Williams. Blackwell Science, UK., 2002: p. 4.1-4.19.*
78. Hu, F.B., et al., *Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med*, 2001. **345**(11): p. 790-7.
79. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med*, 1998. **15**(7): p. 539-53.
80. Β., Κ., *Κύηση και διαβήτης. Έκδοση του Διδακτικού και Επιστημονικού Προσωπικού του Τομέα Παθολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα., 2002.*
81. Σ.Α., Ρ., *Σακχαρώδης Διαβήτης Εκδόσεις Γρηγ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1998., 1998: p. 2144-2210.*
82. Umpierrez, G.E., D. Smiley, and A.E. Kitabchi, *Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med*, 2006. **144**(5): p. 350-7.
83. Genuth, S., et al., *Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care*, 2003. **26**(11): p. 3160-7.
84. Ryden, L., et al., *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J*, 2007. **28**(1): p. 88-136.

85. Ceriello, A., et al., Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(19): p. 2090-5.
86. DeFronzo, R.A., Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*, 2004. **88**(4): p. 787-835, ix.
87. Ward, W.K., et al., Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1984. **7**(5): p. 491-502.
88. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*, 1979. **28**(12): p. 1039-57.
89. Katsilambros, N., et al., Evidence for an increase in the prevalence of known diabetes in a sample of an urban population in Greece. *Diabet Med*, 1993. **10**(1): p. 87-90.
90. Katsilambros, N., et al., Prevalence of diabetes among glycosuric individuals in an urban area of Greece. *Acta Diabetol Lat*, 1977. **14**(5-6): p. 211-8.
91. Harris, M.I., et al., Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*, 1998. **21**(4): p. 518-24.
92. King, H., R.E. Aubert, and W.H. Herman, Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998. **21**(9): p. 1414-31.
93. Lindstrom, J., et al., The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*, 2003. **26**(12): p. 3230-6.
94. A., G., Recent trends in the epidemiology of type 1 diabetes. *The diabetes Annual/10*, S.M. Marshal P.D. Home, R.A. Rizza, Elsevier Science B.V., The Netherlands, 1995: p. 51-64.
95. Bartsocas, C.S., et al., Epidemiology of childhood IDDM in Athens: trends in incidence for the years 1989-1995. Eurodiab ACE G1 Group. *Diabetologia*, 1998. **41**(2): p. 245-6.
96. Karamanos, B., et al., Different risk factors of microangiopathy in patients with type I diabetes mellitus of short versus long duration. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*, 2000. **43**(3): p. 348-55.
97. Hu, G., Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*, 2003. **46**(5): p. 608-17.
98. Φ., Π., Διαβητική κετοξέωση και θεραπευτικής της. *Πρόοδοι στην Ιατρική Επιστήμη.*, 1992. **5**: p. 141-148.
99. Arauz-Pacheco, C., M.A. Parrott, and P. Raskin, The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2002. **25**(1): p. 134-47.
100. Haffner, S.M., Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 1998. **21**(1): p. 160-78.

101. Colwell, J.A., *Aspirin therapy in diabetes. Diabetes Care*, 1997. **20**(11): p. 1767-71.
102. Haire-Joshu, D., R.E. Glasgow, and T.L. Tibbs, *Smoking and diabetes. Diabetes Care*, 1999. **22**(11): p. 1887-98.
103. *Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. Diabetes Care*, 1998. **21**(9): p. 1551-9.
104. Collins, R., et al., *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet*, 2003. **361**(9374): p. 2005-16.
105. Colhoun, H.M., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet*, 2004. **364**(9435): p. 685-96.
106. Stamler, J., et al., *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care*, 1993. **16**(2): p. 434-44.
107. Colwell, J.A., *Aspirin therapy in diabetes. Diabetes Care*, 2004. **27 Suppl 1**: p. S72-3.
108. *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. Ann Intern Med*, 2002. **136**(2): p. 157-60.
109. Hayden, M., et al., *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med*, 2002. **136**(2): p. 161-72.
110. Haire-Joshu, D., R.E. Glasgow, and T.L. Tibbs, *Smoking and diabetes. Diabetes Care*, 2004. **27 Suppl 1**: p. S74-5.
111. *Counseling to prevent tobacco use, Baltimore, Williams & Wilkins. 1996: p. 597-609.*
112. Fiore, B., Cohen., *Smoking cessation: Clinical Practice Guideline Number 18. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research., 1996.*
113. Κατσιλάμπρος, T., Τσαπόγας., *Κλινική και εργαστηριακή διερεύνηση της περιφερικής αρτηριοπάθειας των κάτω άκρων στο διαβήτη Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα., 2000: p. 151-172.*
114. Association., A.D., *Diabetes Complications. Alexandria, VA., 2001: p. 50-52.*
115. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. Bmj*, 1998. **317**(7160): p. 703-13.

116. Adler, A.I., et al., Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Bmj*, 2000. **321**(7258): p. 412-9.
117. Chobanian, A.V., et al., The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*, 2003. **289**(19): p. 2560-72.
118. Hansson, L., et al., Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998. **351**(9118): p. 1755-62.
119. Lewington, S., et al., Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.
120. Sacks, F.M., et al., Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 2001. **344**(1): p. 3-10.
121. Bilous, R.W., et al., Growth factors and diabetic nephropathy: kidney structure and therapeutic interventions. *Diabetologia*, 1997. **40 Suppl 3**: p. B68-73.
122. Sima, A.A., et al., Diabetic neuropathies. *Diabetologia*, 1997. **40 Suppl 3**: p. B74-7.
123. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993. **329**(14): p. 977-86.
124. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998. **352**(9131): p. 837-53.
125. Fong, D.S., et al., Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*, 2004. **27 Suppl 1**: p. S84-7.
126. Klein, R., Screening interval for retinopathy in type 2 diabetes. *Lancet*, 2003. **361**(9353): p. 190-1.
127. Vijan, S., T.P. Hofer, and R.A. Hayward, Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Jama*, 2000. **283**(7): p. 889-96.
128. Younis, N., et al., Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet*, 2003. **361**(9353): p. 195-200.
129. Garg, J.P. and G.L. Bakris, Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med*, 2002. **7**(1): p. 35-43.

130. Klausen, K., et al., *Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. Circulation, 2004. 110(1): p. 32-5.*
131. *Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Kidney Int, 1995. 47(6): p. 1703-20.*
132. Reichard, P., B.Y. Nilsson, and U. Rosenqvist, *The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med, 1993. 329(5): p. 304-9.*
133. Bakris, G.L., et al., *Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis, 2000. 36(3): p. 646-61.*
134. Laffel, L.M., J.B. McGill, and D.J. Gans, *The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. Am J Med, 1995. 99(5): p. 497-504.*
135. Lewis, E.J., et al., *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med, 1993. 329(20): p. 1456-62.*
136. Krolewski AS, W.J., *Clinical futures and epidemiology of diabetes nephropathy. Blackwell Science, UK., 1997: p. 53.1-53.11.*
137. Goto, A., *Diabetic nephropathy. N Engl J Med, 2002. 347(12): p. 947-8; author reply 947-8.*
138. Τεντολούρης, Α., Σταμπούλης, Παπαγεωργίου, Κατσιλάμπρος, , *Συμπτωματική και αυτόνομη νευροπάθεια στα διαβητικά άτομα. Ιατρική, 1999. 75: p. 218-224.*
139. Τεντολούρης, Κ., *Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο σακχαρώδη διαβήτη. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά., 1998. 11: p. 95-108.*
140. Knowler, W.C., et al., *Preventing non-insulin-dependent diabetes. Diabetes, 1995. 44(5): p. 483-8.*
141. Klein, S., et al., *Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. Am J Clin Nutr, 2004. 80(2): p. 257-63.*
142. Mokdad, A.H., et al., *The continuing increase of diabetes in the US. Diabetes Care, 2001. 24(2): p. 412.*

143. Must, A., et al., *The disease burden associated with overweight and obesity. Jama*, 1999. **282**(16): p. 1523-9.
144. Mokdad, A.H., et al., *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors*, 2001. *Jama*, 2003. **289**(1): p. 76-9.
145. Maggio, C.A. and F.X. Pi-Sunyer, *The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. Diabetes Care*, 1997. **20**(11): p. 1744-66.
146. Field, A.E., et al., *Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. Arch Intern Med*, 2001. **161**(13): p. 1581-6.
147. Krauss, R.M., et al., *Obesity: impact of cardiovascular disease. Circulation*, 1998. **98**(14): p. 1472-6.
148. Wilson, P.W., et al., *Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med*, 2002. **162**(16): p. 1867-72.
149. Lew, E.A. and L. Garfinkel, *Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. J Chronic Dis*, 1979. **32**(8): p. 563-76.
150. Franz, M.J., et al., *Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care*, 2003. **26 Suppl 1**: p. S51-61.
151. UK Prospective Diabetes Study 7: *response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients*, UKPDS Group. *Metabolism*, 1990. **39**(9): p. 905-12.
152. Torgerson, J.S., et al., *XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care*, 2004. **27**(1): p. 155-61.
153. Watts, N.B., et al., *Prediction of glucose response to weight loss in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Intern Med*, 1990. **150**(4): p. 803-6.
154. Dixon, J.B. and P.E. O'Brien, *Health outcomes of severely obese type 2 diabetic subjects 1 year after laparoscopic adjustable gastric banding. Diabetes Care*, 2002. **25**(2): p. 358-63.
155. Pories, W.J., et al., *Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. Ann Surg*, 1995. **222**(3): p. 339-50; discussion 350-2.
156. Williams, K.V. and D.E. Kelley, *Metabolic consequences of weight loss on glucose metabolism and insulin action in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab*, 2000. **2**(3): p. 121-9.

157. *Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Arch Intern Med, 1997. 157(6): p. 657-67.*
158. *Ditschuneit, H.H., et al., Metabolic and weight-loss effects of a long-term dietary intervention in obese patients. Am J Clin Nutr, 1999. 69(2): p. 198-204.*
159. *Ziccardi, P., et al., Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. Circulation, 2002. 105(7): p. 804-9.*
160. *Knowler, W.C., et al., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med, 2002. 346(6): p. 393-403.*
161. *Pan, X.R., et al., Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care, 1997. 20(4): p. 537-44.*
162. *Tuomilehto, J., et al., Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med, 2001. 344(18): p. 1343-50.*
163. *Hamman, R.F., et al., Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes Care, 2006. 29(9): p. 2102-7.*
164. *Heymsfield, S.B., et al., Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. Arch Intern Med, 2000. 160(9): p. 1321-6.*
165. *Sjostrom, C.D., et al., Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. Obes Res, 1999. 7(5): p. 477-84.*
166. *Davey Smith, G., et al., Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial. Ann Intern Med, 2005. 142(5): p. 313-22.*
167. *Laaksonen, D.E., et al., Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. Diabetes, 2005. 54(1): p. 158-65.*
168. *Vidal, J., Updated review on the benefits of weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. 26 Suppl 4: p. S25-8.*
169. *Anderson, D.A. and T.A. Wadden, Treating the obese patient. Suggestions for primary care practice. Arch Fam Med, 1999. 8(2): p. 156-67.*
170. *Wing, R.R. and R.W. Jeffery, Food provision as a strategy to promote weight loss. Obes Res, 2001. 9 Suppl 4: p. 271S-275S.*
171. *Wing, R.R., Behavioral interventions for obesity: recognizing our progress and future challenges. Obes Res, 2003. 11 Suppl: p. 3S-6S.*

172. Wing, R.R. and J.O. Hill, Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr*, 2001. **21**: p. 323-41.
173. Goodpaster, B.H., et al., Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(12): p. 5755-61.
174. Long, S.D., et al., Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care*, 1994. **17**(5): p. 372-5.
175. Henry, R.R., P. Wallace, and J.M. Olefsky, Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 1986. **35**(9): p. 990-8.
176. Kelley, D.E., et al., Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993. **77**(5): p. 1287-93.
177. Wing, R.R., et al., Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *Am J Med*, 1994. **97**(4): p. 354-62.
178. Wing, R.R., et al., Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1994. **17**(1): p. 30-6.
179. Zurlo, F., et al., Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain: study of 24-h RQ. *Am J Physiol*, 1990. **259**(5 Pt 1): p. E650-7.
180. Ferraro, R.T., et al., Relationship between skeletal muscle lipoprotein lipase activity and 24-hour macronutrient oxidation. *J Clin Invest*, 1993. **92**(1): p. 441-5.
181. Goodpaster, B.H., et al., Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol*, 2000. **89**(1): p. 104-10.
182. Goodpaster, B.H., et al., Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*, 1999. **48**(4): p. 839-47.
183. Kelley, D.E., et al., Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am J Physiol*, 1999. **277**(6 Pt 1): p. E1130-41.
184. Simoneau, J.A., et al., Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. *Faseb J*, 1999. **13**(14): p. 2051-60.
185. Hurley, B.F., et al., Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training. *J Appl Physiol*, 1986. **60**(2): p. 562-7.

186. Koopman, R., et al., Intramyocellular lipid and glycogen content are reduced following resistance exercise in untrained healthy males. *Eur J Appl Physiol*, 2006. **96**(5): p. 525-34.
187. Pruchnic, R., et al., Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004. **287**(5): p. E857-62.
188. Goodpaster, B.H., et al., Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes*, 1997. **46**(10): p. 1579-85.
189. Simoneau, J.A., et al., Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women. *Faseb J*, 1995. **9**(2): p. 273-8.
190. Storlien, L.H., et al., Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipid. *Diabetes*, 1991. **40**(2): p. 280-9.
191. Shimabukuro, M., et al., Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. **94**(9): p. 4637-41.
192. Dela, F., et al., Insulin-stimulated muscle glucose clearance in patients with NIDDM. Effects of one-legged physical training. *Diabetes*, 1995. **44**(9): p. 1010-20.
193. Mayer-Davis, E.J., et al., Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Jama*, 1998. **279**(9): p. 669-74.
194. Gollnick, P.D. and B. Saltin, Significance of skeletal muscle oxidative enzyme enhancement with endurance training. *Clin Physiol*, 1982. **2**(1): p. 1-12.
195. Romijn, J.A., et al., Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol*, 1993. **265**(3 Pt 1): p. E380-91.
196. Eckel, R.H., Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet*, 1992. **340**(8833): p. 1452-3.
197. Flatt, J.P., Importance of nutrient balance in body weight regulation. *Diabetes Metab Rev*, 1988. **4**(6): p. 571-81.
198. Frayn, K.N., Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc*, 2001. **60**(3): p. 375-80.
199. Banerji, M.A., et al., Does intra-abdominal adipose tissue in black men determine whether NIDDM is insulin-resistant or insulin-sensitive? *Diabetes*, 1995. **44**(2): p. 141-6.
200. Kelley, D.E. and L.J. Mandarino, Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes*, 2000. **49**(5): p. 677-83.
201. Very low-calorie diets. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, National Institutes of Health. *Jama*, 1993. **270**(8): p. 967-74.

202. Wadden, T.A., G.D. Foster, and K.A. Letizia, *One-year behavioral treatment of obesity: comparison of moderate and severe caloric restriction and the effects of weight maintenance therapy. J Consult Clin Psychol*, 1994. **62**(1): p. 165-71.
203. Weinsier, R.L., L.J. Wilson, and J. Lee, *Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. Am J Med*, 1995. **98**(2): p. 115-7.
204. Klem, M.L., et al., *A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. Am J Clin Nutr*, 1997. **66**(2): p. 239-46.
205. Yu-Poth, S., et al., *Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. Am J Clin Nutr*, 1999. **69**(4): p. 632-46.
206. Saris, W.H., et al., *Randomized controlled trial of changes in dietary carbohydrate/fat ratio and simple vs complex carbohydrates on body weight and blood lipids: the CARMEN study. The Carbohydrate Ratio Management in European National diets. Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. **24**(10): p. 1310-8.
207. Lichtenstein, A.H. and L. Van Horn, *Very low fat diets. Circulation*, 1998. **98**(9): p. 935-9.
208. Garg, A., et al., *Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Jama*, 1994. **271**(18): p. 1421-8.
209. Brehm, B.J., et al., *A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(4): p. 1617-23.
210. Foster, G.D., et al., *A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. N Engl J Med*, 2003. **348**(21): p. 2082-90.
211. Samaha, F.F., et al., *A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. N Engl J Med*, 2003. **348**(21): p. 2074-81.
212. Stern, L., et al., *The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. Ann Intern Med*, 2004. **140**(10): p. 778-85.
213. Yancy, W.S., Jr., et al., *A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med*, 2004. **140**(10): p. 769-77.
214. Ebbeling, C.B., et al., *A reduced-glycemic load diet in the treatment of adolescent obesity. Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003. **157**(8): p. 773-9.

215. Swinburn, B.A., P.A. Metcalf, and S.J. Ley, Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care*, 2001. **24**(4): p. 619-24.
216. Feskens, E.J., et al., Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care*, 1995. **18**(8): p. 1104-12.
217. Marshall, J.A., et al., Dietary fat predicts conversion from impaired glucose tolerance to NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1994. **17**(1): p. 50-6.
218. Ravussin, E. and P.A. Tataranni, Dietary fat and human obesity. *J Am Diet Assoc*, 1997. **97**(7 Suppl): p. S42-6.
219. Carmichael, H.E., B.A. Swinburn, and M.R. Wilson, Lower fat intake as a predictor of initial and sustained weight loss in obese subjects consuming an otherwise ad libitum diet. *J Am Diet Assoc*, 1998. **98**(1): p. 35-9.
220. Sheppard, L., A.R. Kristal, and L.H. Kushi, Weight loss in women participating in a randomized trial of low-fat diets. *Am J Clin Nutr*, 1991. **54**(5): p. 821-8.
221. Bray, G.A. and B.M. Popkin, Dietary fat intake does affect obesity! *Am J Clin Nutr*, 1998. **68**(6): p. 1157-73.
222. Willett, W.C., Dietary fat and obesity: an unconvincing relation. *Am J Clin Nutr*, 1998. **68**(6): p. 1149-50.
223. Kasim, S.E., et al., Dietary and anthropometric determinants of plasma lipoproteins during a long-term low-fat diet in healthy women. *Am J Clin Nutr*, 1993. **57**(2): p. 146-53.
224. Singh, R.B., et al., Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *Bmj*, 1992. **304**(6833): p. 1015-9.
225. Methods for voluntary weight loss and control. NIH Technology Assessment Conference Panel. Consensus Development Conference, 30 March to 1 April 1992. *Ann Intern Med*, 1993. **119**(7 Pt 2): p. 764-70.
226. Urban, N., et al., Correlates of maintenance of a low-fat diet among women in the Women's Health Trial. *Prev Med*, 1992. **21**(3): p. 279-91.
227. Eriksson, K.F. and F. Lindgarde, Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia*, 1991. **34**(12): p. 891-8.
228. Perri, M.G., et al., Effects of four maintenance programs on the long-term management of obesity. *J Consult Clin Psychol*, 1988. **56**(4): p. 529-34.

229. Egger, G. and B. Swinburn, An "ecological" approach to the obesity pandemic. *Bmj*, 1997. **315**(7106): p. 477-80.
230. Jeffery, R.W., et al., Strengthening behavioral interventions for weight loss: a randomized trial of food provision and monetary incentives. *J Consult Clin Psychol*, 1993. **61**(6): p. 1038-45.
231. Krauss, R.M., et al., AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*, 2000. **102**(18): p. 2284-99.
232. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 2001. **285**(19): p. 2486-97.
233. Wei, M., et al., The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med*, 1999. **130**(2): p. 89-96.
234. Church, T.S., et al., Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care*, 2004. **27**(1): p. 83-8.
235. Pate, R.R., et al., Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama*, 1995. **273**(5): p. 402-7.
236. Thompson, P.D., et al., Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*, 2003. **107**(24): p. 3109-16.
237. Zinman, B., et al., Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003. **26 Suppl 1**: p. S73-7.
238. Fletcher, G.F., et al., Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2001. **104**(14): p. 1694-740.
239. Schoeller, D.A., K. Shay, and R.F. Kushner, How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr*, 1997. **66**(3): p. 551-6.
240. Estabrooks, P.A., R.E. Glasgow, and D.A. Dzewaltowski, Physical activity promotion through primary care. *Jama*, 2003. **289**(22): p. 2913-6.
241. American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*, 1998. **30**(6): p. 975-91.

242. Gibbons, R.J., et al., ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*, 1997. **30**(1): p. 260-311.
243. Gibbons, R.J., et al., ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*, 2002. **106**(14): p. 1883-92.
244. Andersen, R.E., et al., Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *Jama*, 1999. **281**(4): p. 335-40.
245. Dunn, A.L., et al., Comparison of lifestyle and structured interventions to increase physical activity and cardiorespiratory fitness: a randomized trial. *Jama*, 1999. **281**(4): p. 327-34.
246. Perri, M.G., et al., Effects of group- versus home-based exercise in the treatment of obesity. *J Consult Clin Psychol*, 1997. **65**(2): p. 278-85.
247. Jakicic, J.M., et al., Prescribing exercise in multiple short bouts versus one continuous bout: effects on adherence, cardiorespiratory fitness, and weight loss in overweight women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995. **19**(12): p. 893-901.
248. Jakicic, J.M., et al., Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women: a randomized trial. *Jama*, 1999. **282**(16): p. 1554-60.
249. Goodyear, L.J., et al., Glucose transporter number, function, and subcellular distribution in rat skeletal muscle after exercise training. *Diabetes*, 1992. **41**(9): p. 1091-9.
250. Sato, Y., et al., Physical exercise improves glucose metabolism in lifestyle-related diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2003. **228**(10): p. 1208-12.
251. Kennedy, J.W., et al., Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 1999. **48**(5): p. 1192-7.
252. Balon, T.W. and J.L. Nadler, Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 1997. **82**(1): p. 359-63.
253. Caro, J.F., et al., Cellular alterations in liver, skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 1989. **5**(8): p. 665-89.
254. Kjaer, M., et al., Glucoregulation and hormonal responses to maximal exercise in non-insulin-dependent diabetes. *J Appl Physiol*, 1990. **68**(5): p. 2067-74.

255. Katoh, J., et al., *Cardiorespiratory function as assessed by exercise testing in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Int Med Res*, 1996. **24**(2): p. 209-13.
256. Regensteiner, J.G., et al., *Relationship between habitual physical activity and insulin area among individuals with impaired glucose tolerance. The San Luis Valley Diabetes Study. Diabetes Care*, 1995. **18**(4): p. 490-7.
257. Saltin, B., et al., *Physical training and glucose tolerance in middle-aged men with chemical diabetes. Diabetes*, 1979. **28 Suppl 1**: p. 30-2.
258. Berntorp, K., K.F. Eriksson, and F. Lindgarde, *The importance of diabetes heredity in lean subjects on insulin secretion, blood lipids and oxygen uptake in the pathogenesis of glucose intolerance. Diabetes Res*, 1986. **3**(5): p. 231-6.
259. Colman, E., et al., *The role of obesity and cardiovascular fitness in the impaired glucose tolerance of aging. Exp Gerontol*, 1995. **30**(6): p. 571-80.
260. Endre, T., et al., *Insulin resistance is coupled to low physical fitness in normotensive men with a family history of hypertension. J Hypertens*, 1994. **12**(1): p. 81-8.
261. Nyholm, B., et al., *Insulin resistance in relatives of NIDDM patients: the role of physical fitness and muscle metabolism. Diabetologia*, 1996. **39**(7): p. 813-22.
262. Estacio, R.O., et al., *Effect of risk factors on exercise capacity in NIDDM. Diabetes*, 1996. **45**(1): p. 79-85.
263. Horton, E.S., *Exercise and physical training: effects on insulin sensitivity and glucose metabolism. Diabetes Metab Rev*, 1986. **2**(1-2): p. 1-17.
264. Kemmer, F.W. and M. Berger, *Therapy and better quality of life: the dichotomous role of exercise in diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev*, 1986. **2**(1-2): p. 53-68.
265. Vranic, M. and M. Berger, *Exercise and diabetes mellitus. Diabetes*, 1979. **28**(2): p. 147-63.
266. Wallberg-Henriksson, H., *Exercise and diabetes mellitus. Exerc Sport Sci Rev*, 1992. **20**: p. 339-68.
267. Zierath, J.R. and H. Wallberg-Henriksson, *Exercise training in obese diabetic patients. Special considerations. Sports Med*, 1992. **14**(3): p. 171-89.
268. Blair, S.N., et al., *How much physical activity is good for health? Annu Rev Public Health*, 1992. **13**: p. 99-126.
269. Fletcher, G.F., et al., *Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart association. Circulation*, 1992. **86**(1): p. 340-4.

270. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. Jama*, 1979. **241**(19): p. 2035-8.
271. Ruderman, N.B., O.P. Ganda, and K. Johansen, *The effect of physical training on glucose tolerance and plasma lipids in maturity-onset diabetes. Diabetes*, 1979. **28 Suppl 1**: p. 89-92.
272. Albright, A., et al., *American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc*, 2000. **32**(7): p. 1345-60.
273. Krotkiewski, M., et al., *The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia*, 1985. **28**(12): p. 881-90.
274. Skarfors, E.T., et al., *Physical training as treatment for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes in elderly men. A feasibility study over 2 years. Diabetologia*, 1987. **30**(12): p. 930-3.
275. Borghouts, L.B. and H.A. Keizer, *Exercise and insulin sensitivity: a review. Int J Sports Med*, 2000. **21**(1): p. 1-12.
276. Barnard, R.J., et al., *Response of non-insulin-dependent diabetic patients to an intensive program of diet and exercise. Diabetes Care*, 1982. **5**(4): p. 370-4.
277. Rogers, M.A., et al., *Improvement in glucose tolerance after 1 wk of exercise in patients with mild NIDDM. Diabetes Care*, 1988. **11**(8): p. 613-8.
278. Ronnema, T., et al., *Effects of long-term physical exercise on serum lipids, lipoproteins and lipid metabolizing enzymes in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetes Res*, 1988. **7**(2): p. 79-84.
279. Ronnema, T., et al., *A controlled randomized study on the effect of long-term physical exercise on the metabolic control in type 2 diabetic patients. Acta Med Scand*, 1986. **220**(3): p. 219-24.
280. Wing, R.R., *Behavioral strategies for weight reduction in obese type II diabetic patients. Diabetes Care*, 1989. **12**(2): p. 139-44.
281. Verity, L.S. and A.H. Ismail, *Effects of exercise on cardiovascular disease risk in women with NIDDM. Diabetes Res Clin Pract*, 1989. **6**(1): p. 27-35.
282. Wing, R.R., et al., *Exercise in a behavioural weight control programme for obese patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia*, 1988. **31**(12): p. 902-9.
283. Houmard, J.A., et al., *Seven days of exercise increase GLUT-4 protein content in human skeletal muscle. J Appl Physiol*, 1995. **79**(6): p. 1936-8.
284. Houmard, J.A., et al., *Exercise training increases GLUT-4 protein concentration in previously sedentary middle-aged men. Am J Physiol*, 1993. **264**(6 Pt 1): p. E896-901.

285. Koval, J.A., et al., Regulation of hexokinase II activity and expression in human muscle by moderate exercise. *Am J Physiol*, 1998. **274**(2 Pt 1): p. E304-8.
286. Bloch, G., et al., In vivo regulation of rat muscle glycogen resynthesis after intense exercise. *Am J Physiol*, 1994. **266**(1 Pt 1): p. E85-91.
287. Bruce, C.R., et al., Muscle oxidative capacity is a better predictor of insulin sensitivity than lipid status. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(11): p. 5444-51.
288. Bogardus, C., et al., Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 1984. **33**(4): p. 311-8.
289. Lampman, R.M. and D.E. Schteingart, Effects of exercise training on glucose control, lipid metabolism, and insulin sensitivity in hypertriglyceridemia and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc*, 1991. **23**(6): p. 703-12.
290. Reitman, J.S., et al., Improvement of glucose homeostasis after exercise training in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care*, 1984. **7**(5): p. 434-41.
291. Minuk, H.L., et al., Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese noninsulin-dependent diabetes. *Am J Physiol*, 1981. **240**(5): p. E458-64.
292. Regensteiner, J.G., et al., Effects of non-insulin-dependent diabetes on oxygen consumption during treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 1995. **27**(6): p. 875-81.
293. Koivisto, V.A., H. Yki-Jarvinen, and R.A. DeFronzo, Physical training and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Rev*, 1986. **1**(4): p. 445-81.
294. Van Gaal, L., et al., Relationship of body fat distribution pattern to atherogenic risk factors in NIDDM. Preliminary results. *Diabetes Care*, 1988. **11**(2): p. 103-6.
295. DeFronzo, R.A., D. Simonson, and E. Ferrannini, Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1982. **23**(4): p. 313-9.
296. Burstein, R., et al., Effect of an acute bout of exercise on glucose disposal in human obesity. *J Appl Physiol*, 1990. **69**(1): p. 299-304.
297. Yamanouchi, K., et al., Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 1995. **18**(6): p. 775-8.
298. Joseph, L.J., et al., Short-term moderate weight loss and resistance training do not affect insulin-stimulated glucose disposal in postmenopausal women. *Diabetes Care*, 2001. **24**(11): p. 1863-9.

299. Janssen, I., et al., *Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. Diabetes Care*, 2002. **25**(3): p. 431-8.
300. Liao, D., et al., *Improvement of BMI, body composition, and body fat distribution with lifestyle modification in Japanese Americans with impaired glucose tolerance. Diabetes Care*, 2002. **25**(9): p. 1504-10.
301. McAuley, K.A., et al., *Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity: a randomized controlled trial. Diabetes Care*, 2002. **25**(3): p. 445-52.
302. Oshida, Y., et al., *Long-term mild jogging increases insulin action despite no influence on body mass index or VO₂ max. J Appl Physiol*, 1989. **66**(5): p. 2206-10.
303. Laaksonen, D.E., et al., *Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. Diabetes Care*, 2002. **25**(9): p. 1612-8.
304. Nagasawa, J., Y. Sato, and T. Ishiko, *Effect of training and detraining on in vivo insulin sensitivity. Int J Sports Med*, 1990. **11**(2): p. 107-10.
305. Boule, N.G., et al., *Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. Jama*, 2001. **286**(10): p. 1218-27.
306. Costill, D.L., et al., *Training adaptations in skeletal muscle of juvenile diabetics. Diabetes*, 1979. **28**(9): p. 818-22.
307. Bjorntorp, P., et al., *The effect of physical training on insulin production in obesity. Metabolism*, 1970. **19**(8): p. 631-8.
308. Malmquist, J., F. Lindgarde, and G. Norden, *Plasma insulin and C-peptide in normal and glucose intolerant males: the role of hepatic insulin uptake. Acta Med Scand Suppl*, 1981. **656**: p. 19-21.
309. Rossell, R., et al., *Reduced hepatic insulin extraction in obesity: relationship with plasma insulin levels. J Clin Endocrinol Metab*, 1983. **56**(3): p. 608-11.
310. Lohmann, D., et al., *Diminished insulin response in highly trained athletes. Metabolism*, 1978. **27**(5): p. 521-4.
311. Krotkiewski, M., et al., *Effects of physical training on insulin, connecting peptide (C-peptide), gastric inhibitory polypeptide (GIP) and pancreatic polypeptide (PP) levels in obese subjects. Int J Obes*, 1984. **8**(3): p. 193-9.
312. Krotkiewski, M., L. Sjostrom, and P. Bjorntorp, *Physical training in hyperplastic obesity. V. Effects of atropine on plasma insulin. Int J Obes*, 1980. **4**(1): p. 49-56.

313. Bjorntorp, P., et al., *The glucose uptake of human adipose tissue in obesity. Eur J Clin Invest*, 1971. **1**(6): p. 480-5.
314. Kashiwagi, A., et al., *In vitro insulin resistance of human adipocytes isolated from subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest*, 1983. **72**(4): p. 1246-54.
315. Lonnroth, P., et al., *Insulin binding and responsiveness in fat cells from patients with reduced glucose tolerance and type II diabetes. Diabetes*, 1983. **32**(8): p. 748-54.
316. Koivisto, V.A., et al., *Insulin binding to monocytes in trained athletes: changes in the resting state and after exercise. J Clin Invest*, 1979. **64**(4): p. 1011-5.
317. Soman, V.R., et al., *Increased insulin sensitivity and insulin binding to monocytes after physical training. N Engl J Med*, 1979. **301**(22): p. 1200-4.
318. Craig, B.W., et al., *Adaptation of fat cells to exercise: response of glucose uptake and oxidation to insulin. J Appl Physiol*, 1981. **51**(6): p. 1500-6.
319. Flegal, K.M., et al., *Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. Jama*, 2002. **288**(14): p. 1723-7.
320. Mokdad, A.H., et al., *The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. Jama*, 2001. **286**(10): p. 1195-200.
321. Levy, A.S. and A.W. Heaton, *Weight control practices of U.S. adults trying to lose weight. Ann Intern Med*, 1993. **119**(7 Pt 2): p. 661-6.
322. Ross, R., et al., *Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med*, 2000. **133**(2): p. 92-103.
323. Ross, R. and I. Janssen, *Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. Med Sci Sports Exerc*, 2001. **33**(6 Suppl): p. S521-7; discussion S528-9.
324. Davis, S.N., C. Shavers, and F. Costa, *Gender-related differences in counterregulatory responses to antecedent hypoglycemia in normal humans. J Clin Endocrinol Metab*, 2000. **85**(6): p. 2148-57.
325. Tarnopolsky, L.J., et al., *Gender differences in substrate for endurance exercise. J Appl Physiol*, 1990. **68**(1): p. 302-8.
326. Horowitz, J.F., et al., *Effect of endurance training on lipid metabolism in women: a potential role for PPARalpha in the metabolic response to training. Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000. **279**(2): p. E348-55.
327. Ross, R., et al., *Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002. **282**(3): p. E657-63.
328. Ross, R., et al., *Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. Obes Res*, 2004. **12**(5): p. 789-98.

329. Irwin, M.L., et al., *Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial.* *Jama*, 2003. **289**(3): p. 323-30.
330. Slentz, C.A., et al., *Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study.* *Arch Intern Med*, 2004. **164**(1): p. 31-9.
331. Donnelly, J.E., et al., *Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women: the Midwest Exercise Trial.* *Arch Intern Med*, 2003. **163**(11): p. 1343-50.
332. Arner, P., et al., *Adrenergic regulation of lipolysis in situ at rest and during exercise.* *J Clin Invest*, 1990. **85**(3): p. 893-8.
333. Blair, S.N., et al., *Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women.* *Jama*, 1989. **262**(17): p. 2395-401.
334. Lee, C.D., S.N. Blair, and A.S. Jackson, *Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men.* *Am J Clin Nutr*, 1999. **69**(3): p. 373-80.
335. Dengel, D.R., et al., *Distinct effects of aerobic exercise training and weight loss on glucose homeostasis in obese sedentary men.* *J Appl Physiol*, 1996. **81**(1): p. 318-25.
336. Niskanen, L., et al., *The effects of weight loss on insulin sensitivity, skeletal muscle composition and capillary density in obese non-diabetic subjects.* *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996. **20**(2): p. 154-60.
337. Henriksson, J., *Influence of exercise on insulin sensitivity.* *J Cardiovasc Risk*, 1995. **2**(4): p. 303-9.
338. King, D.S., et al., *Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people.* *J Appl Physiol*, 1995. **78**(1): p. 17-22.
339. Despres, J.P., et al., *Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease.* *Arteriosclerosis*, 1990. **10**(4): p. 497-511.
340. Ross, R., L. Fortier, and R. Hudson, *Separate associations between visceral and subcutaneous adipose tissue distribution, insulin and glucose levels in obese women.* *Diabetes Care*, 1996. **19**(12): p. 1404-11.
341. Williamson, D.F., et al., *Weight loss attempts in adults: goals, duration, and rate of weight loss.* *Am J Public Health*, 1992. **82**(9): p. 1251-7.
342. Schulz, L.O. and D.A. Schoeller, *A compilation of total daily energy expenditures and body weights in healthy adults.* *Am J Clin Nutr*, 1994. **60**(5): p. 676-81.

343. Ballor, D.L. and E.T. Poehlman, *Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. Int J Obes Relat Metab Disord*, 1994. **18**(1): p. 35-40.
344. Garrow, J.S. and C.D. Summerbell, *Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. Eur J Clin Nutr*, 1995. **49**(1): p. 1-10.
345. Miller, W.C., D.M. Koceja, and E.J. Hamilton, *A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997. **21**(10): p. 941-7.
346. Mikines, K.J., et al., *Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. Am J Physiol*, 1988. **254**(3 Pt 1): p. E248-59.
347. Perseghin, G., et al., *Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. N Engl J Med*, 1996. **335**(18): p. 1357-62.
348. Friedman, J.E., et al., *Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. J Clin Invest*, 1992. **89**(2): p. 701-5.
349. Rice, B., et al., *Effects of aerobic or resistance exercise and/or diet on glucose tolerance and plasma insulin levels in obese men. Diabetes Care*, 1999. **22**(5): p. 684-91.
350. Segal, K.R., et al., *Effect of exercise training on insulin sensitivity and glucose metabolism in lean, obese, and diabetic men. J Appl Physiol*, 1991. **71**(6): p. 2402-11.
351. Lamarche, B., et al., *Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. Jama*, 1998. **279**(24): p. 1955-61.
352. Ross, R., *Effects of diet- and exercise-induced weight loss on visceral adipose tissue in men and women. Sports Med*, 1997. **24**(1): p. 55-64.
353. Fried, S.K., et al., *Lipolysis in intraabdominal adipose tissues of obese women and men. Obes Res*, 1993. **1**(6): p. 443-8.
354. Meek, S.E., K.S. Nair, and M.D. Jensen, *Insulin regulation of regional free fatty acid metabolism. Diabetes*, 1999. **48**(1): p. 10-4.
355. Williams, M.J., et al., *Intra-abdominal adipose tissue cut-points related to elevated cardiovascular risk in women. Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996. **20**(7): p. 613-7.
356. Mourier, A., et al., *Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. Diabetes Care*, 1997. **20**(3): p. 385-91.

357. Mott, D.M., S. Lillioja, and C. Bogardus, *Overnutrition induced decrease in insulin action for glucose storage: in vivo and in vitro in man. Metabolism*, 1986. **35**(2): p. 160-5.
358. Olefsky, J., et al., *Metabolic effects of increased caloric intake in man. Metabolism*, 1975. **24**(4): p. 495-503.
359. Helmrigh, S.P., et al., *Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med*, 1991. **325**(3): p. 147-52.
360. Paffenbarger, R.S., Jr., et al., *The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. N Engl J Med*, 1993. **328**(8): p. 538-45.
361. Kayman, S., W. Bruvold, and J.S. Stern, *Maintenance and relapse after weight loss in women: behavioral aspects. Am J Clin Nutr*, 1990. **52**(5): p. 800-7.
362. Widen, E.I., J.G. Eriksson, and L.C. Groop, *Metformin normalizes nonoxidative glucose metabolism in insulin-resistant normoglycemic first-degree relatives of patients with NIDDM. Diabetes*, 1992. **41**(3): p. 354-8.
363. Nolan, J.J., et al., *Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. N Engl J Med*, 1994. **331**(18): p. 1188-93.
364. Bonadonna, R.C., et al., *Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study. Metabolism*, 1990. **39**(5): p. 452-9.
365. Jallut, D., et al., *Impaired glucose tolerance and diabetes in obesity: a 6-year follow-up study of glucose metabolism. Metabolism*, 1990. **39**(10): p. 1068-75.
366. Sullivan, L., *Obesity, diabetes mellitus and physical activity--metabolic responses to physical training in adipose and muscle tissues. Ann Clin Res*, 1982. **14 Suppl 34**: p. 51-62.
367. Bjorntorp, P., et al., *Effects of physical training on glucose tolerance, plasma insulin and lipids and on body composition in men after myocardial infarction. Acta Med Scand*, 1972. **192**(5): p. 439-43.
368. Jennings, G., et al., *The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. Circulation*, 1986. **73**(1): p. 30-40.
369. Cox, K.L., et al., *Independent and additive effects of energy restriction and exercise on glucose and insulin concentrations in sedentary overweight men. Am J Clin Nutr*, 2004. **80**(2): p. 308-16.
370. Cox, K.L., et al., *The combined effects of aerobic exercise and alcohol restriction on blood pressure and serum lipids: a two-way factorial study in sedentary men. J Hypertens*, 1993. **11**(2): p. 191-201.

371. Dengel, D.R., et al., *The independent and combined effects of weight loss and aerobic exercise on blood pressure and oral glucose tolerance in older men. Am J Hypertens*, 1998. **11**(12): p. 1405-12.
372. Katznel, L.I., et al., *Effects of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men. A randomized controlled trial. Jama*, 1995. **274**(24): p. 1915-21.
373. Seals, D.R., et al., *Effects of endurance training on glucose tolerance and plasma lipid levels in older men and women. Jama*, 1984. **252**(5): p. 645-9.
374. Leon, A.S., *Physiological interactions between diet and exercise in the etiology and prevention of ischaemic heart disease. Ann Clin Res*, 1988. **20**(1-2): p. 114-20.
375. Holm, G., P. Bjorntorp, and R. Jagenburg, *Carbohydrate, lipid and amino acid metabolism following physical exercise in man. J Appl Physiol*, 1978. **45**(1): p. 128-31.
376. Rogers, M.A., *Acute effects of exercise on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes. Med Sci Sports Exerc*, 1989. **21**(4): p. 362-8.
377. DeFronzo, R.A., R.S. Sherwin, and N. Kraemer, *Effect of physical training on insulin action in obesity. Diabetes*, 1987. **36**(12): p. 1379-85.
378. Holloszy, J.O. and H.T. Narahara, *Studies of tissue permeability. X. Changes in permeability to 3-methylglucose associated with contraction of isolated frog muscle. J Biol Chem*, 1965. **240**(9): p. 3493-500.
379. Craig, B.W., J. Everhart, and R. Brown, *The influence of high-resistance training on glucose tolerance in young and elderly subjects. Mech Ageing Dev*, 1989. **49**(2): p. 147-57.
380. Gater, D.R., et al., *Effects of arginine/lysine supplementation and resistance training on glucose tolerance. J Appl Physiol*, 1992. **72**(4): p. 1279-84.
381. Miller, W.J., W.M. Sherman, and J.L. Ivy, *Effect of strength training on glucose tolerance and post-glucose insulin response. Med Sci Sports Exerc*, 1984. **16**(6): p. 539-43.
382. Smutok, M.A., et al., *Aerobic versus strength training for risk factor intervention in middle-aged men at high risk for coronary heart disease. Metabolism*, 1993. **42**(2): p. 177-84.
383. Dvorak, R.V., et al., *Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. Diabetes*, 1999. **48**(11): p. 2210-4.
384. Kuczmarski, R.J., et al., *Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. Jama*, 1994. **272**(3): p. 205-11.

385. Uusitupa, M.I., et al., 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Circulation*, 1990. **82**(1): p. 27-36.
386. Poehlman, E.T., et al., Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: a controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. **85**(7): p. 2463-8.
387. Kirwan, J.P., et al., Endurance exercise training reduces glucose-stimulated insulin levels in 60- to 70-year-old men and women. *J Gerontol*, 1993. **48**(3): p. M84-90.
388. Schwartz, R.S., et al., The effect of intensive endurance exercise training on body fat distribution in young and older men. *Metabolism*, 1991. **40**(5): p. 545-51.
389. Despres, J.P., et al., Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am J Physiol*, 1991. **261**(2 Pt 1): p. E159-67.
390. Poehlman, E.T., A.W. Gardner, and M.I. Goran, Influence of endurance training on energy intake, norepinephrine kinetics, and metabolic rate in older individuals. *Metabolism*, 1992. **41**(9): p. 941-8.
391. Wilmore, J.H., et al., Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study. *Am J Clin Nutr*, 1999. **70**(3): p. 346-52.
392. Hepple, R.T., et al., Resistance and aerobic training in older men: effects on VO_{2peak} and the capillary supply to skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 1997. **82**(4): p. 1305-10.
393. Tesch, P.A., A. Thorsson, and P. Kaiser, Muscle capillary supply and fiber type characteristics in weight and power lifters. *J Appl Physiol*, 1984. **56**(1): p. 35-8.
394. Hughes, V.A., et al., Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol*, 1993. **264**(6 Pt 1): p. E855-62.
395. Tonino, R.P., Effect of physical training on the insulin resistance of aging. *Am J Physiol*, 1989. **256**(3 Pt 1): p. E352-6.
396. Trovati, M., et al., Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care*, 1984. **7**(5): p. 416-20.
397. Houmard, J.A., et al., Elevated skeletal muscle glucose transporter levels in exercise-trained middle-aged men. *Am J Physiol*, 1991. **261**(4 Pt 1): p. E437-43.
398. Andersen, P. and J. Henriksson, Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. *J Physiol*, 1977. **270**(3): p. 677-90.

399. Ebeling, P., et al., Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase activity. *J Clin Invest*, 1993. **92**(4): p. 1623-31.
400. Eriksson, J., et al., Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Horm Metab Res*, 1998. **30**(1): p. 37-41.
401. Smutok, M.A., et al., Effects of exercise training modality on glucose tolerance in men with abnormal glucose regulation. *Int J Sports Med*, 1994. **15**(6): p. 283-9.
402. Chambliss, H.O., Exercise duration and intensity in a weight-loss program. *Clin J Sport Med*, 2005. **15**(2): p. 113-5.
403. Jakicic, J.M., et al., American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. **33**(12): p. 2145-56.
404. Ivy, J.L., T.W. Zderic, and D.L. Fogt, Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev*, 1999. **27**: p. 1-35.
405. Snowling, N.J. and W.G. Hopkins, Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2006. **29**(11): p. 2518-27.
406. Selvin, E., et al., Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2004. **141**(6): p. 421-31.
407. Haffner, S.M., et al., Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998. **339**(4): p. 229-34.
408. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998. **352**(9131): p. 854-65.
409. Blair, S.N., et al., Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *Jama*, 1995. **273**(14): p. 1093-8.
410. Chandrashekhar, Y. and I.S. Anand, Exercise as a coronary protective factor. *Am Heart J*, 1991. **122**(6): p. 1723-39.
411. Lakka, T.A., et al., Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1994. **330**(22): p. 1549-54.
412. Paffenbarger, R.S., Jr., et al., Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med*, 1986. **314**(10): p. 605-13.

413. Rosengren, A. and L. Wilhelmsen, *Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Goteborg. Ann Epidemiol*, 1997. **7**(1): p. 69-75.
414. Sandvik, L., et al., *Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. N Engl J Med*, 1993. **328**(8): p. 533-7.
415. Wannamethee, S.G., A.G. Shaper, and M. Walker, *Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. Lancet*, 1998. **351**(9116): p. 1603-8.
416. Ruige, J.B., et al., *Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Circulation*, 1998. **97**(10): p. 996-1001.
417. Byberg, L., et al., *Changes in physical activity are associated with changes in metabolic cardiovascular risk factors. Diabetologia*, 2001. **44**(12): p. 2134-9.
418. Thune, I., et al., *Physical activity improves the metabolic risk profiles in men and women: the Tromso Study. Arch Intern Med*, 1998. **158**(15): p. 1633-40.
419. Sato, Y., *Diabetes and life-styles: role of physical exercise for primary prevention. Br J Nutr*, 2000. **84 Suppl 2**: p. S187-90.
420. Agurs-Collins, T.D., et al., *A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. Diabetes Care*, 1997. **20**(10): p. 1503-11.
421. Anderson, J.W., et al., *Food-containing hypocaloric diets are as effective as liquid-supplement diets for obese individuals with NIDDM. Diabetes Care*, 1994. **17**(6): p. 602-4.
422. Brown, S.A., et al., *Promoting weight loss in type II diabetes. Diabetes Care*, 1996. **19**(6): p. 613-24.
423. Pascale, R.W., et al., *The effect of weight loss on change in waist-to-hip ratio in patients with type II diabetes. Int J Obes Relat Metab Disord*, 1992. **16**(1): p. 59-65.
424. Pascale, R.W., et al., *Effects of a behavioral weight loss program stressing calorie restriction versus calorie plus fat restriction in obese individuals with NIDDM or a family history of diabetes. Diabetes Care*, 1995. **18**(9): p. 1241-8.
425. Calle-Pascual, A.L., et al., *Behaviour modification in obese subjects with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract*, 1992. **15**(2): p. 157-62.
426. Uusitupa, M., et al., *The maintenance of improved metabolic control after intensified diet therapy in recent type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract*, 1993. **19**(3): p. 227-38.

427. Birkeland, K.I., et al., *NIDDM: a rapid progressive disease. Results from a long-term, randomised, comparative study of insulin or sulphonylurea treatment. Diabetologia*, 1996. **39**(12): p. 1629-33.
428. Turner, R.C., et al., *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Jama*, 1999. **281**(21): p. 2005-12.
429. Birkeland, K.I., et al., *A long-term, randomized, comparative study of insulin versus sulphonylurea therapy in type 2 diabetes. J Intern Med*, 1994. **236**(3): p. 305-13.
430. Yki-Jarvinen, H., et al., *Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(12): p. 4037-43.
431. Yki-Jarvinen, H., et al., *Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med*, 1999. **130**(5): p. 389-96.
432. Colditz, G.A., et al., *Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. Am J Epidemiol*, 1990. **132**(3): p. 501-13.
433. Moore, L.L., et al., *Can sustained weight loss in overweight individuals reduce the risk of diabetes mellitus? Epidemiology*, 2000. **11**(3): p. 269-73.
434. Stamler, J., J.D. Neaton, and D.N. Wentworth, *Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. Hypertension*, 1989. **13**(5 Suppl): p. 12-12.
435. Stevens, V.J., et al., *Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. Arch Intern Med*, 1993. **153**(7): p. 849-58.
436. Whelton, P.K., et al., *Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. Jama*, 1998. **279**(11): p. 839-46.
437. Pereira, M.A., et al., *A randomized walking trial in postmenopausal women: effects on physical activity and health 10 years later. Arch Intern Med*, 1998. **158**(15): p. 1695-701.
438. Krook, A., et al., *Reduction of risk factors following lifestyle modification programme in subjects with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. Clin Physiol Funct Imaging*, 2003. **23**(1): p. 21-30.
439. Hamdy, O., L.J. Goodyear, and E.S. Horton, *Diet and exercise in type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001. **30**(4): p. 883-907.
440. Bergstrom, K., P. Barany, and I. Holm, *An educational programme for persistent lifestyle changes in patients with chronic renal disease. Edtna Erca J*, 1999. **25**(4): p. 42-4.

441. Eriksson, J., 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. **42**(7): p. 793-801.
442. Uusitupa, M.I., Early lifestyle intervention in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Ann Med*, 1996. **28**(5): p. 445-9.
443. Ligtenberg, P.C., et al., Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)*, 1997. **93**(2): p. 127-35.
444. Manson, J.E., et al., Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet*, 1991. **338**(8770): p. 774-8.
445. Bourn, D.M., et al., Impaired glucose tolerance and NIDDM: does a lifestyle intervention program have an effect? *Diabetes Care*, 1994. **17**(11): p. 1311-9.
446. Walker, K.Z., et al., Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycemic women and women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999. **22**(4): p. 555-61.
447. Torjesen, P.A., et al., Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. The Oslo Diet and Exercise Study: a randomized trial. *Diabetes Care*, 1997. **20**(1): p. 26-31.
448. Lindahl, B., et al., Intense nonpharmacological intervention in subjects with multiple cardiovascular risk factors: decreased fasting insulin levels but only a minor effect on plasma plasminogen activator inhibitor activity. *Metabolism*, 1998. **47**(4): p. 384-90.
449. Stratton, I.M., et al., Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*, 2000. **321**(7258): p. 405-12.
450. Tuomilehto, J., et al., Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1999. **340**(9): p. 677-84.
451. Castelli, W.P., et al., Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol*, 1992. **2**(1-2): p. 23-8.
452. Reuterwall, C., et al., Higher relative, but lower absolute risks of myocardial infarction in women than in men: analysis of some major risk factors in the SHEEP study. The SHEEP Study Group. *J Intern Med*, 1999. **246**(2): p. 161-74.
453. Tunstall-Pedoe, H., et al., Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study. *Bmj*, 1997. **315**(7110): p. 722-9.

454. Lapidus, L., et al., Triglycerides--main lipid risk factor for cardiovascular disease in women? *Acta Med Scand*, 1985. **217**(5): p. 481-9.
455. Mokdad, A.H., et al., Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care*, 2000. **23**(9): p. 1278-83.
456. Mokdad, A.H., et al., The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *Jama*, 1999. **282**(16): p. 1519-22.
457. Kriska, A.M., et al., Association of physical activity and serum insulin concentrations in two populations at high risk for type 2 diabetes but differing by BMI. *Diabetes Care*, 2001. **24**(7): p. 1175-80.
458. Lindgarde, F., et al., Coupling between dietary changes, reduced body weight, muscle fibre size and improved glucose tolerance in middle-aged men with impaired glucose tolerance. *Acta Med Scand*, 1982. **212**(3): p. 99-106.
459. Lindgarde, F., J. Malmquist, and B. Balke, Physical fitness, insulin secretion, and glucose tolerance in healthy males and mild type-2 diabetes. *Acta Diabetol Lat*, 1983. **20**(1): p. 33-40.
460. Lindgarde, F. and B. Saltin, Daily physical activity, work capacity and glucose tolerance in lean and obese normoglycaemic middle-aged men. *Diabetologia*, 1981. **20**(2): p. 134-8.
461. Allenberg, K., K. Johansen, and B. Saltin, Skeletal muscle adaptations to physical training in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Acta Med Scand*, 1988. **223**(4): p. 365-73.
462. Lampman, R.M., et al., The influence of physical training on glucose tolerance, insulin sensitivity, and lipid and lipoprotein concentrations in middle-aged hypertriglyceridaemic, carbohydrate intolerant men. *Diabetologia*, 1987. **30**(6): p. 380-5.
463. Schneider, S.H., et al., Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 1984. **26**(5): p. 355-60.
464. Reaven, G.M., Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
465. Fuller, J.H., et al., Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1983. **287**(6396): p. 867-70.
466. Head, J. and J.H. Fuller, International variations in mortality among diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia*, 1990. **33**(8): p. 477-81.

467. Panzram, G., *Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia*, 1987. **30**(3): p. 123-31.
468. Fuentes, F.A., et al., *Klebsiella pneumoniae in orange juice concentrate. Appl Environ Microbiol*, 1985. **49**(6): p. 1527-9.
469. Simmons, R.K., et al., *How much might achievement of diabetes prevention behaviour goals reduce the incidence of diabetes if implemented at the population level? Diabetologia*, 2006. **49**(5): p. 905-11.
470. Zimmet, P., J. Shaw, and K.G. Alberti, *Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. Diabet Med*, 2003. **20**(9): p. 693-702.
471. Harding, A.H., et al., *Dietary fat and the risk of clinical type 2 diabetes: the European prospective investigation of Cancer-Norfolk study. Am J Epidemiol*, 2004. **159**(1): p. 73-82.
472. Perry, I.J., et al., *Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. Bmj*, 1995. **310**(6979): p. 560-4.
473. Bingham, S.A., et al., *Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. Lancet*, 2003. **361**(9368): p. 1496-501.
474. Chiasson, J.L., et al., *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet*, 2002. **359**(9323): p. 2072-7.
475. Buchanan, T.A., et al., *Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. Diabetes*, 2002. **51**(9): p. 2796-803.
476. Zeymer, U., et al., *Effect of acarbose treatment on the risk of silent myocardial infarctions in patients with impaired glucose tolerance: results of the randomised STOP-NIDDM trial electrocardiography substudy. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2004. **11**(5): p. 412-5.
477. Chiasson, J.L., et al., *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. Jama*, 2003. **290**(4): p. 486-94.
478. Yusuf, S., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med*, 2000. **342**(3): p. 145-53.
479. *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-*

- Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Jama, 2002. 288(23): p. 2981-97.*
480. Dahlof, B., et al., Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002. **359**(9311): p. 995-1003.
 481. Hansson, L., et al., Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*, 1999. **353**(9153): p. 611-6.
 482. Lindholm, L.H., et al., Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens*, 2003. **21**(8): p. 1563-74.
 483. Lithell, H., et al., The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003. **21**(5): p. 875-86.
 484. Mancina, G., et al., Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension*, 2003. **41**(3): p. 431-6.
 485. Pfeffer, M.A., et al., Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 2003. **362**(9386): p. 759-66.
 486. Yusuf, S., et al., Ramipril and the development of diabetes. *Jama*, 2001. **286**(15): p. 1882-5.
 487. Padwal, R. and A. Laupacis, Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 2004. **27**(1): p. 247-55.
 488. Verdecchia, P., et al., Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*, 2004. **43**(5): p. 963-9.
 489. Freeman, D.J., et al., Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2001. **103**(3): p. 357-62.
 490. Hulley, S., et al., Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama*, 1998. **280**(7): p. 605-13.

491. Kanaya, A.M., et al., Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 2003. **138**(1): p. 1-9.
492. Margolis, K.L., et al., Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*, 2004. **47**(7): p. 1175-87.
493. The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999. **22**(4): p. 623-34.
494. Edelstein, S.L., et al., Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes*, 1997. **46**(4): p. 701-10.
495. de Vegt, F., et al., Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *Jama*, 2001. **285**(16): p. 2109-13.
496. Gabir, M.M., et al., The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care*, 2000. **23**(8): p. 1108-12.
497. DeFronzo, R.A., Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1999. **131**(4): p. 281-303.
498. Bailey, C.J., Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*, 1992. **15**(6): p. 755-72.
499. Bailey, C.J. and R.C. Turner, Metformin. *N Engl J Med*, 1996. **334**(9): p. 574-9.
500. Cusi, K., A. Consoli, and R.A. DeFronzo, Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. **81**(11): p. 4059-67.
501. Dunn, C.J. and D.H. Peters, Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs*, 1995. **49**(5): p. 721-49.
502. Reaven, G.M., et al., Combined metformin-sulfonylurea treatment of patients with noninsulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. **74**(5): p. 1020-6.
503. Stumvoll, M., et al., Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1995. **333**(9): p. 550-4.
504. Freemark, M. and D. Bursey, The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*, 2001. **107**(4): p. E55.
505. Kiess, W., et al., Leptin as a metabolic regulator during fetal and neonatal life and in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1998. **11**(4): p. 483-96.

506. Riccio, A., et al., *Glucose and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Effect of metformin. Diabete Metab*, 1991. **17**(1 Pt 2): p. 180-4.
507. Fontbonne, A., et al., *The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. Diabetes Care*, 1996. **19**(9): p. 920-6.
508. Giugliano, D., et al., *Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. Diabetes Care*, 1993. **16**(10): p. 1387-90.
509. Gan, S.C., et al., *Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. Arch Intern Med*, 1992. **152**(11): p. 2333-6.
510. *United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Ann Intern Med*, 1998. **128**(3): p. 165-75.
511. Paolisso, G., et al., *Effect of metformin on food intake in obese subjects. Eur J Clin Invest*, 1998. **28**(6): p. 441-6.
512. Velazquez, E.M., et al., *Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. Metabolism*, 1994. **43**(5): p. 647-54.
513. Morin-Papunen, L.C., et al., *Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab*, 1998. **83**(7): p. 2566-8.
514. Berenson, G.S., et al., *Does adult-onset diabetes mellitus begin in childhood?: the Bogalusa Heart Study. Am J Med Sci*, 1995. **310 Suppl 1**: p. S77-82.
515. Martin, B.C., et al., *Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. Lancet*, 1992. **340**(8825): p. 925-9.
516. Aas, A.M., et al., *An intensified lifestyle intervention programme may be superior to insulin treatment in poorly controlled Type 2 diabetic patients on oral hypoglycaemic agents: results of a feasibility study. Diabet Med*, 2005. **22**(3): p. 316-22.
517. Duncan, G.E., et al., *Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. Diabetes Care*, 2003. **26**(3): p. 557-62.
518. Perri, M.G., S.F. Sears, Jr., and J.E. Clark, *Strategies for improving maintenance of weight loss. Toward a continuous care model of obesity management. Diabetes Care*, 1993. **16**(1): p. 200-9.

519. Rossner, S., Long-term intervention strategies in obesity treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995. **19 Suppl 7**: p. S29-S33 discussion S34-S35.
520. Rossner, S., Defining success in obesity management. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997. **21 Suppl 1**: p. S2-4.
521. Brekke, H.K., et al., Lifestyle changes can be achieved through counseling and follow-up in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc*, 2003. **103**(7): p. 835-43.
522. Brekke, H.K., et al., Lifestyle modification improves risk factors in type 2 diabetes relatives. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005. **68**(1): p. 18-28.
523. Eriksson, J., et al., Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1989. **321**(6): p. 337-43.
524. Perseghin, G., et al., Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes*, 1997. **46**(6): p. 1001-9.
525. Pimenta, W., et al., Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *Jama*, 1995. **273**(23): p. 1855-61.
526. Henriksen, J.E., et al., Glucose-mediated glucose disposal in insulin-resistant normoglycemic relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2000. **49**(7): p. 1209-18.
527. Stewart, M.W., et al., Lipoprotein composition and serum apolipoproteins in normoglycaemic first-degree relatives of non-insulin dependent diabetic patients. *Atherosclerosis*, 1998. **139**(1): p. 115-21.
528. Haffner, S.M., et al., Parental history of diabetes is associated with increased cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis*, 1989. **9**(6): p. 928-33.
529. Nyholm, B., et al., Increased circulating leptin concentrations in insulin-resistant first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: relationship to body composition and insulin sensitivity but not to family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*, 1997. **136**(2): p. 173-9.
530. Pellme, F., et al., Circulating adiponectin levels are reduced in nonobese but insulin-resistant first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2003. **52**(5): p. 1182-6.
531. Adamson, A.J., et al., Non-diabetic relatives of Type 2 diabetic families: dietary intake contributes to the increased risk of diabetes. *Diabet Med*, 2001. **18**(12): p. 984-90.
532. Vessby, B., Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr*, 2000. **83 Suppl 1**: p. S91-6.

533. Sacks, F.M. and M. Katan, Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med*, 2002. **113 Suppl 9B**: p. 13S-24S.
534. Hellenius, M.L., et al., Diet and exercise are equally effective in reducing risk for cardiovascular disease. Results of a randomized controlled study in men with slightly to moderately raised cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*, 1993. **103**(1): p. 81-91.
535. Howard, B.V., et al., LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. **20**(3): p. 830-5.
536. Ohrvall, M., L. Berglund, and B. Vessby, Sagittal abdominal diameter compared with other anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. **24**(4): p. 497-501.
537. Laakso, M., How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol*, 1993. **137**(9): p. 959-65.
538. Wing, R.R., et al., Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care*, 1998. **21**(3): p. 350-9.
539. Brekke, H.K., P.A. Jansson, and R.A. Lenner, Long-term (1- and 2-year) effects of lifestyle intervention in type 2 diabetes relatives. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005. **70**(3): p. 225-34.
540. Ratner, R., et al., Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*, 2005. **28**(4): p. 888-94.
541. Haffner, S.M., et al., Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*, 1999. **159**(22): p. 2661-7.
542. Rubins, H.B., et al., Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1999. **341**(6): p. 410-8.
543. Donahue, R.P., et al., Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes*, 1987. **36**(6): p. 689-92.
544. Fuller, J.H., et al., Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*, 1980. **1**(8183): p. 1373-6.
545. Jackson, C.A., J.S. Yudkin, and R.D. Forreast, A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease

- in the community. *The Islington Diabetes Survey. Diabetes Res Clin Pract*, 1992. **17**(2): p. 111-23.
546. Pyorala, K., et al., Glucose tolerance and coronary heart disease: Helsinki policemen study. *J Chronic Dis*, 1979. **32**(11-12): p. 729-45.
 547. Wilson, P.W., L.A. Cupples, and W.B. Kannel, Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. *Am Heart J*, 1991. **121**(2 Pt 1): p. 586-90.
 548. Welborn, T.A. and K. Wearne, Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*, 1979. **2**(2): p. 154-60.
 549. Howard, G., et al., Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation*, 1996. **93**(10): p. 1809-17.
 550. Unwin, N., et al., Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*, 2002. **19**(9): p. 708-23.
 551. Coutinho, M., et al., The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*, 1999. **22**(2): p. 233-40.
 552. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Jama*, 1993. **269**(23): p. 3015-23.
 553. Saydah, S.H., et al., Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care*, 2001. **24**(3): p. 447-53.
 554. Qureshi, A.I., W.H. Giles, and J.B. Croft, Impaired glucose tolerance and the likelihood of nonfatal stroke and myocardial infarction: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Stroke*, 1998. **29**(7): p. 1329-32.
 555. Laakso, M. and S. Lehto, Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis*, 1998. **137 Suppl**: p. S65-73.
 556. Liao, D., et al., Abnormal glucose tolerance and increased risk for cardiovascular disease in Japanese-Americans with normal fasting glucose. *Diabetes Care*, 2001. **24**(1): p. 39-44.
 557. Rodriguez, B.L., et al., Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care*, 1996. **19**(6): p. 587-90.
 558. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, 2002. **287**(3): p. 356-9.

559. Zimmet, P.Z., *The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. Diabetes Care*, 1995. **18**(7): p. 1050-64.
560. Facchini, F.S., et al., *Insulin resistance and cigarette smoking. Lancet*, 1992. **339**(8802): p. 1128-30.
561. Rimm, E.B., et al., *Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. Bmj*, 1995. **310**(6979): p. 555-9.
562. Hjermann, I., et al., *Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. Lancet*, 1981. **2**(8259): p. 1303-10.
563. *Randomised controlled trial evaluating cardiovascular screening and intervention in general practice: principal results of British family heart study. Family Heart Study Group. Bmj*, 1994. **308**(6924): p. 313-20.
564. Miettinen, T.A., et al., *Multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. Risk factor changes, incidence, and mortality. Jama*, 1985. **254**(15): p. 2097-102.
565. Lithell, H., *Insulin resistance and cardiovascular drugs. Clin Exp Hypertens A*, 1992. **14**(1-2): p. 151-62.
566. Hellenius, M.L., et al., *Effects on glucose tolerance, insulin secretion, insulin-like growth factor 1 and its binding protein, IGFBP-1, in a randomized controlled diet and exercise study in healthy, middle-aged men. J Intern Med*, 1995. **238**(2): p. 121-30.
567. Hansen, B.C. and N.L. Bodkin, *Primary prevention of diabetes mellitus by prevention of obesity in monkeys. Diabetes*, 1993. **42**(12): p. 1809-14.
568. Lane, M.A., et al., *Diet restriction in rhesus monkeys lowers fasting and glucose-stimulated glucoregulatory end points. Am J Physiol*, 1995. **268**(5 Pt 1): p. E941-8.
569. O'Dea, K., *Marked improvement in carbohydrate and lipid metabolism in diabetic Australian aborigines after temporary reversion to traditional lifestyle. Diabetes*, 1984. **33**(6): p. 596-603.
570. Shintani, T.T., et al., *Obesity and cardiovascular risk intervention through the ad libitum feeding of traditional Hawaiian diet. Am J Clin Nutr*, 1991. **53**(6 Suppl): p. 1647S-1651S.
571. Koh-Banerjee, P., et al., *Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. Am J Epidemiol*, 2004. **159**(12): p. 1150-9.
572. Reinauer H, H.P., Kanagasabapathy AS, Heuck C-C, *Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*. 2002.

573. Matthews, D.R., et al., Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985. **28**(7): p. 412-9.
574. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979. **237**(3): p. E214-23.
575. Bonora, E., Relationship between regional fat distribution and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. **24 Suppl 2**: p. S32-5.
576. Matthews, J.W., E.L. Gibson, and D.A. Booth, Norepinephrine-facilitated eating: reduction in saccharin preference and conditioned flavor preferences with increase in quinine aversion. *Pharmacol Biochem Behav*, 1985. **22**(6): p. 1045-52.
577. Sherwin, R.S., et al., Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004. **27 Suppl 1**: p. S47-54.
578. Phillips, D.I., et al., Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med*, 1994. **11**(3): p. 286-92.
579. Alvares-da-Silva, M.R. and T. Reverbel da Silveira, Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*, 2005. **21**(2): p. 113-7.
580. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*, 2002. **25**(12): p. 2165-71.