



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής



**Αλληλεπίδραση γονιδίων και διατροφικών ομάδων στα επίπεδα γλυκαιμικών
δεικτών υγιών ενηλίκων και παιδιών.**

*Μελέτη της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού rs11708067 του γονιδίου ADCY5 με το διατροφικό σκορ
στη γλυκόζη νηστείας υγιών ενηλίκων.*

Τριμελής Επιτροπή

*Επιβλέπων καθηγητής: Δεδούσης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Κυτταρικής και Μοριακής
Βιολογίας του Ανθρώπου.*

Γιαννακούλια Μαρία, *Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς*

Κοντογιάννη Μερόπη, *Λέκτορας Κλινικής Διατροφής*

Λιδωρίκη Ειρήνη

ΑΜ:20716

Αθήνα 2011

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Δεδούση για την ανάληψη της πτυχιακής, τη Μελίνα Δημητρίου για τη βοήθεια καθόλη τη διάρκεια της χρονιάς, την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την υποστήριξη και τη συμπαράστασή τους.

«Κι αν είσαι στο σκαλί το πρώτο, πρέπει να 'σαι υπερήφανος κ' ευτυχισμένος. Εδώ που έφθασες, λίγο δεν είναι τόσο που έκαμες, μεγάλη δόξα.. Εις το σκαλί για να πατήσεις τούτο πρέπει με το δικαίωμά σου να 'σαι πολίτης εις των ιδεών την πόλι.»

«Το Πρώτο Σκαλί»

Κ.Π. Καβάφης

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.....	6
1.1.1 ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ	6
1.1.2 ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	9
1.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ	9
1.2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.....	9
1.2.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2	13
1.2.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.....	14
1.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.....	15
1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	17
1.4.1 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	18
1.4.1.1 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	18
1.4.1.2 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	19
1.4.1.3 ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	19
1.4.1.4 ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	19
1.4.1.5 ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ- ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ	22
1.4.2 ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	24
1.4.2.1 ΦΥΛΗ ΚΑΙ ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ	24
1.4.2.2 ΗΛΙΚΙΑ.....	24
1.4.2.3 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ.....	24
1.5 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ.....	25
1.6 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ.....	29
1.8 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ADCY5	38
1.8.1 ΓΟΝΙΔΙΟ ADCY5 ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2.....	39
1.8.2 Ο ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ rs11708067 ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ADCY5	40
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	41
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	42
3.1 ΔΕΙΓΜΑ	42
3.2 ΣΥΛΛΟΓΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ	42
3.2.1 ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	42
3.2.2 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ.....	43
3.2.3 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	43
3.2.4 ΑΙΜΟΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ	43
3.2.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ.....	43
3.2.6 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ	44
3.2.7 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	45
3.2.8 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΟΡΟΥ	46
3.2.9 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ DNA	46
3.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	49
3.3.1 ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ.....	49
3.3.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	50

3.3.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ	50
3.3.4 ΓΟΝΟΤΥΠΗΣΗ ΣΕ ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ (ΜΕΤΑΒΟCHIP).....	50
3.3.5 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	53
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	54
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	63
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	68

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας έχουν συνδεθεί με τη μετέπειτα εκδήλωση ινσουλινοαντίστασης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη της επίδρασης του πολυμορφισμού rs11708067 του γονιδίου ADCY5 στις τιμές γλυκόζης νηστείας, αλλά και η αλληλεπίδραση του εν λόγω πολυμορφισμού με δύο διατροφικά πρότυπα, το Υγιεινό Διατροφικό Πρότυπο και το Ανθυγιεινό Διατροφικό Πρότυπο, αναφορικά με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε υγιείς ενήλικες.

Μεθοδολογία: Στην έρευνα συμμετείχαν 829 άτομα, εκ των οποίων τα 598 άτομα συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης 172 τροφίμων προκειμένου να εκτιμηθεί η διατροφική τους πρόσληψη. Επίσης έγιναν εκτιμήσεις ανθρωπομετρικών δεικτών, της φυσικής δραστηριότητας, των καπνιστικών συνηθειών και του μορφωτικού επιπέδου των συμμετεχόντων. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε «εκ των υστέρων» ανάλυση και προέκυψαν δύο διατροφικά πρότυπα, το Υγιεινό και το Ανθυγιεινό Πρότυπο. Δημιουργήθηκε ένα διατροφικό σκορ και μελετήθηκε η αλληλεπίδρασή του με τον πολυμορφισμό rs11708067 του γονιδίου ADCY5 στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας υγιών ενηλίκων.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα έδειξαν πως στα άτομα που φέρουν ένα αντίγραφο του αλληλομόρφου κινδύνου A οι τιμές γλυκόζης νηστείας είναι κατά 0,3373 ($\pm$ 0,019) mmol/l υψηλότερες, συγκριτικά με τα άτομα που φέρουν το φυσιολογικό αλληλόμορφο G ($p=0,01819$). Αναφορικά με την αλληλεπίδραση του διατροφικού σκορ με τον πολυμορφισμό, φαίνεται το εξής: αύξηση του διατροφικού σκορ κατά 1 μονάδα, σε συνδυασμό με παρουσία ενός αλληλομόρφου κινδύνου οδηγεί σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,02378 ($\pm$ 0,01072) mmol/l ($p=0,02684$). Συμπερασματικά τα άτομα που υιοθετούν πιο υγιεινές διατροφικές συνήθειες μπορούν να περιορίσουν τις επιπτώσεις του γενετικού τους υποβάθρου.

Λέξεις κλειδιά : σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ινσουλινοαντίσταση, διατροφικά πρότυπα, rs11708067, ADCY5

1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η ινσουλινοαντίσταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ 2) συνιστούν μείζον πρόβλημα στη σημερινή κοινωνία και η εκδήλωσή τους συνδέεται ιδιαίτερα με το σύγχρονο τρόπο διαβίωσης και διατροφής. Η ινσουλινοαντίσταση είναι στενά συνδεδεμένη με τη μετέπειτα εκδήλωση ΣΔ 2, γι αυτό η πρόληψη και η αντιμετώπισή της καθίσταται αναγκαία. Η επιστημονική κοινότητα προχωράει με φρενήρεις ρυθμούς και θα είναι σύντομα εφικτή η εκτίμηση του ατομικού κινδύνου για εμφάνιση χρόνιων ασθενειών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, βασιζόμενη στο γονότυπο κάθε ατόμου. Αποτελέσματα από το Πρόγραμμα Πρόληψης Διαβήτη υποστηρίζουν ότι η ταυτοποίηση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, όπως η διατροφή, θα οδηγήσει στην καθυστέρηση ή την πρόληψη των φαινομενικά αναπόφευκτων ασθενειών (Pearson et al. 2008; Florez et al. 2006).

1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

1.1.1 ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ

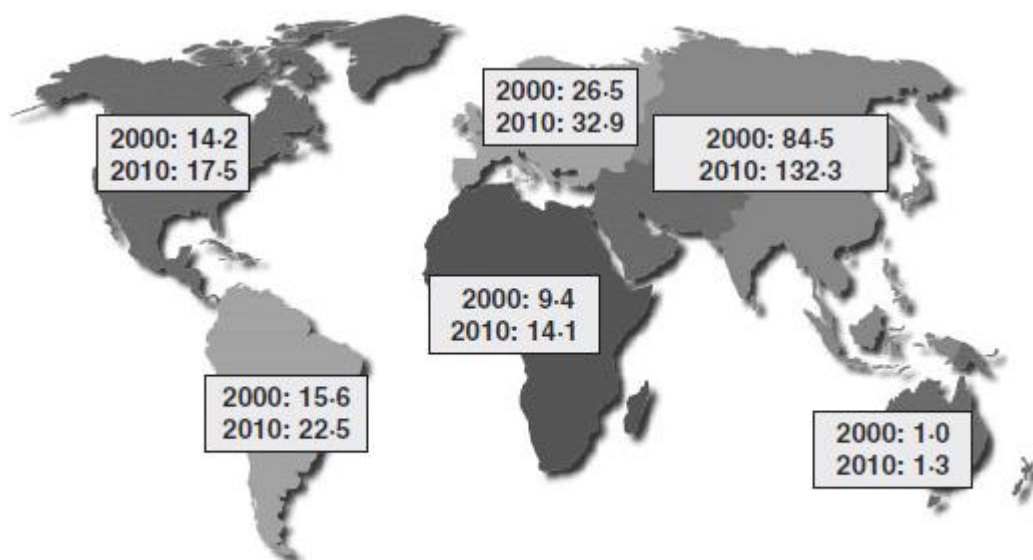
Δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της ινσουλινοαντίστασης στην Αμερική, δείχνουν πως η ινσουλινοαντίσταση αφορά 70 με 80 εκατομμύρια Αμερικανούς (American Association of Clinical Endocrinologists 2002) με τη συχνότητα εμφάνισης να ανέρχεται στο 24% του συνολικού ενήλικου πληθυσμού (McKeown et al. 2004). Η στενή σχέση που χαρακτηρίζει την ινσουλινοαντίσταση και τον ΣΔ 2 φαίνεται από τα δεδομένα έρευνας, όπου το 83,9% των περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, είχε παράλληλα και ινσουλινοαντίσταση (Bonora et al. 1998). Από την ίδια έρευνα προέκυψε πως το 25% των αντρών συμμετεχόντων είχε ινσουλινοαντίσταση, καθώς και το 29% των γυναικών. Επίσης, το 43% των συμμετεχόντων που είχε Δείκτη Μάζας Σώματος μεγαλύτερο από 25 kg/m² εμφάνιζε παράλληλα και ινσουλινοαντίσταση, έναντι του 20% που είχε Δείκτη Μάζας Σώματος μικρότερο από 25 kg/m². Δεδομένα από το National Diabetes Fact Sheet (Cowie et al. 2010; Cowie et al. 2009; Centers for Disease Control and Prevention 2011) αναδεικνύουν την αδήριτη ανάγκη για πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση των περιστατικών σακχαρώδη διαβήτη, καθώς η συχνότητά του συνεχώς μεγαλώνει. Λεπτομερέστερα, 25,8 εκατομμύρια παιδιά και ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Από αυτούς, τα 18,8 εκατομμύρια είναι διαγνωσμένοι, ενώ τα 7 εκατομμύρια αδιάγνωστοι. Επίσης, τα 13 εκατομμύρια είναι

άντρες, ενώ τα 12,6 εκατομμύρια γυναίκες (ηλικίες άνω των 20 ετών). Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δοθεί στα προδιαβητικά άτομα, δεδομένου πως ο αριθμός τους ανέρχεται στα 79 εκατομμύρια. Κατά τη διάρκεια του 2010 1,9 εκατομμύρια νέα συμβάματα σακχαρώδη διαβήτη διαγνώστηκαν σε άτομα ηλικίας 20 ετών και άνω. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η έβδομη αιτία θανάτου στις Η.Π.Α. Μετά από προσαρμογή για τις ηλικιακές διαφορές στον πληθυσμό, τα δεδομένα για το διάστημα 2007 έως 2009 για τα άτομα με διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη ηλικίας 20 ετών και άνω διαμορφώθηκαν ως εξής: ο επιπολασμός για τους μη ισπανόφωνους λευκούς ήταν 7,1 %, 8,4% για τους Ασιάτες Αμερικάνους, 12,6% για τους μη ισπανόφωνους μαύρους, 11,8% για τους ισπανόφωνους (7,6% για τους Κουβανούς, 13,3% για τους Μεξικάνους της Αμερικής και 13,8% για τους Πορτορικάνους). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υποστηρίζει πως οι θάνατοι από διαβήτη θα διπλασιαστούν στο διάστημα από το 2005 έως το 2030. Το 2004, 3,4 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν εξαιτίας των επιπλοκών της μη ρυθμισμένης γλυκόζης αίματος. Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι δέκα χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά διαβήτη σε παγκόσμιο επίπεδο (Wild et al. 2004.) :

Κατάταξη	2000		2030	
	Χώρα	Άτομα με διαβήτη (εκατομμύρια)	Χώρα	Άτομα με διαβήτη (εκατομμύρια)
1	Ινδία	31.7	Ινδία	79.4
2	Κίνα	20.8	Κίνα	42.3
3	Η.Π.Α	17.7	Η.Π.Α	30.3
4	Ινδονησία	8.4	Ινδονησία	21.3
5	Ιαπωνία	6.8	Πακιστάν	13.9
6	Πακιστάν	5.2	Βραζιλία	11.3
7	Ρωσία	4.6	Μπαγκλαντές	11.1
8	Βραζιλία	4.6	Ιαπωνία	8.9
9	Ιταλία	4.3	Φιλιππίνες	7.8
10	Μπαγκλαντές	3.2	Αίγυπτος	6.7

Πίνακας 1.1

Στις αναπτυσσόμενες χώρες η πλειονότητα των ανθρώπων με διαβήτη είναι μεταξύ των ηλικιών 45-64, εν αντιθέσει με τις ανεπτυγμένες χώρες, όπου η πλειονότητα είναι άνω των 64 ετών. Το ποσοστό των ατόμων όλων των ηλικιακών ομάδων που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη εκτιμάται πως από το 2,8% που ήταν το 2000, θα αυξηθεί στο 4,4% το 2030, δηλαδή οι πάσχοντες από 171 εκατομμύρια που ήταν το 2000, θα είναι 336 εκατομμύρια το 2030. Επιπρόσθετα, μέχρι το έτος 2030 ο αριθμός των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη ηλικίας άνω των 64 ετών θα είναι 82 εκατομμύρια στις αναπτυσσόμενες χώρες και 48 εκατομμύρια στις ανεπτυγμένες. Η επιδημική αυτή τάση οφείλεται τόσο στην αύξηση του μέσου όρου ζωής όσο και στην υιοθέτηση ενός «δυτικού» τρόπου ζωής (Wild et al. 2004). Μολονότι ο διαβήτης τύπου 2 συνιστά τον πιο συχνό τύπο σακχαρώδη διαβήτη (90% των περιπτώσεων), λίγες έρευνες έχουν διαθέσιμα στοιχεία για τον επιπολασμό του. Το 2003 ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 ανερχόταν σε 150 εκατομμύρια παγκοσμίως (Green et al. 2003).



Εικόνα 1.1 : Εκτιμώμενοι αριθμοί ασθενών με ΣΔ 2 σε εκατομμύρια για τα έτη 2000 (πάνω τιμές) και 2010 (κάτω τιμές) (προσαρμοσμένη από Zimmet et al. 2001).

1.1.2 ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι κοινή ασθένεια στην Ελλάδα, αλλά 1 στους 5 πάσχοντες δεν έχει επίγνωση της κατάστασής του (Panagiotakos et al. 2005). Σύμφωνα με έρευνα που έγινε σε αστικές περιοχές της Ελλάδας, 700.000 άτομα έπασχαν από διαβήτη τύπου 2, δηλαδή το 8,2% του πληθυσμού. Το ποσοστό των πασχόντων αντρών ήταν 8,5%, ενώ των γυναικών 7,8%. Βάσει των αποτελεσμάτων της έρευνας παρατηρήθηκε πως τα ποσοστά του διαβήτη τύπου 2 αυξάνονται όσο αυξάνεται και η ηλικία των ατόμων, ενώ αυξάνεται σημαντικά και στα δύο φύλα μετά την ηλικία των 30 ετών, και σε ηλικία των 70 ετών ο επιπολασμός του αγγίζει το 20,3% (Gikas et al. 2004).

1.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

1.2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Η ινσουλίνη συνιστά μία εκ των βασικότερων ορμονών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών μέσω της δράσης της σε τρία επίπεδα : στο ήπαρ, τους μυς και το λιπώδη ιστό. Η μείωση της αποτελεσματικότητας της ινσουλίνης οδηγεί στην ινσουλινοαντίσταση. Ως ινσουλινοαντίσταση ορίζεται η κατάσταση, στην οποία δεδομένη ποσότητα ινσουλίνης ενδογενώς ή και εξωγενώς χορηγούμενη, έχει ως αποτέλεσμα ανεπαρκή βιολογική απόκριση. Λεπτομερέστερα, η ινσουλινοαντίσταση χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να υποκινήσει τη χρήση της γλυκόζης από τους μυς, το λιπώδη ιστό και να καταστείλει την ηπατική γλυκονεογένεση. Επίσης, συνυπάρχει μειωμένη ικανότητα δράσης της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των λιπιδίων, στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία και στην έκφραση γονιδίων. Κατ' αυτόν τον τρόπο προκειμένου να επιτευχθεί ομοιόσταση της γλυκόζης στον οργανισμό και να επιτευχθούν οι φυσιολογικές δράσεις της ινσουλίνης, η παραγωγή της από τον οργανισμό θα πρέπει να συντελείται σε υψηλότερα επίπεδα με απόρροια την υπερινσουλιναιμία (Chiarelli and Marcovecchio 2008).

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συνιστά σημαντικό πρόβλημα υγείας σε ολόκληρο τον κόσμο, καθώς ο αριθμός των νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών ολοένα και αυξάνεται (Centers for Disease Control and Prevention 2011). Το γεγονός αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο σε βασικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες και σε αλλαγές αυτών, όπως υιοθέτηση δυτικού τρόπου ζωής και διατροφής, διαθεσιμότητα και προσβασιμότητα σε εύγευστα και ενεργειακά πυκνά τρόφιμα, καθιστική ζωή, δημιουργώντας κατ' αυτόν τον τρόπο ένα «παχυσαρκογενές» περιβάλλον. Συγκεκριμένα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ή αλλιώς μη ινσουλινεξαρτώμενος διαβήτης

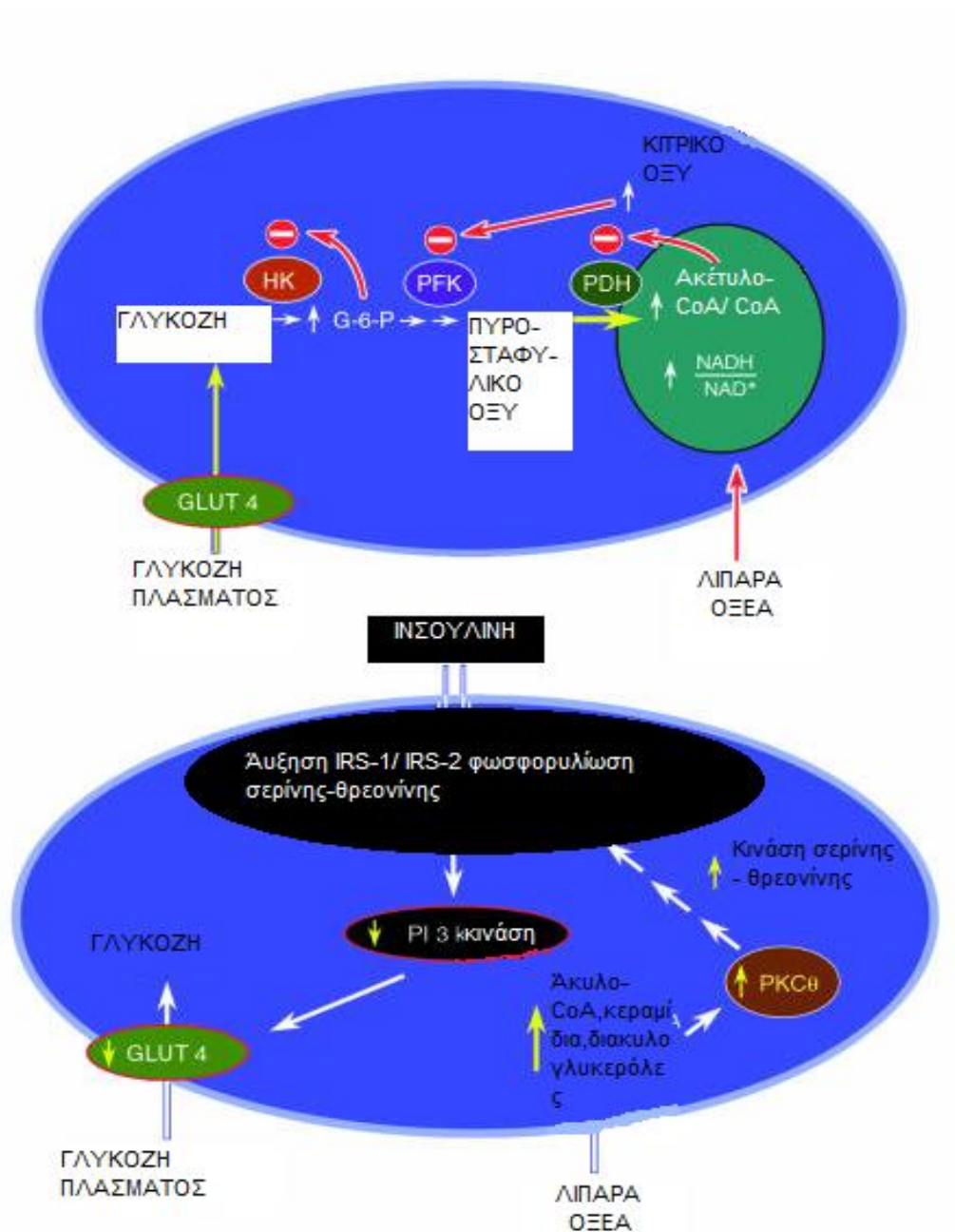
(NIIDM) ή διαβήτης ενηλίκων, ορίζεται ως η χρόνια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού και οδηγεί σε υπεργλυκαιμία. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης από τα β- κύτταρα των νησιδίων του Langerhans στο πάγκρεας, στην ινσουλινοαντίσταση στα περιφερικά κύτταρα και στην ανεπαρκή καταστολή της παραγωγής γλυκαγόνης. Το αποτέλεσμα είναι η ανεπαρκής πρόσληψη, αποθήκευση και διαθεσιμότητα γλυκόζης από τα κύτταρα και σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, προκαλείται υπεργλυκαιμία (Spellman 2010).

Τα κύρια συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας είναι πολυδιψία, πολουρία, απώλεια βάρους σε συνδυασμό πολλές φορές με πολυφαγία, θολή όραση και ευαισθησία σε ορισμένες λοιμώξεις. Τα άτομα που πάσχουν από την εν λόγω ασθένεια συνήθως δεν καταφεύγουν στην εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, αλλά λαμβάνουν από του στόματος υπογλυκαιμική αγωγή.

Τα νησίδια του Langerhans βρίσκονται στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος και αποτελούνται από δύο τύπους κυττάρων, τον α και τον β τύπο. Τα β κύτταρα παράγουν την ινσουλίνη και την ινσουλίνη, η οποία εκκρίνεται ως απάντηση σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Αντίστοιχα, τα α κύτταρα διεγείρονται όταν μειώνονται τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος και εκκρίνουν τη γλυκαγόνη. Όταν αναφέρεται ο όρος αντίσταση στην ινσουλίνη, συνήθως σημαίνει ελάττωση της ενεργοποίησης του μεταβολισμού της γλυκόζης ως απάντηση μιας δεδομένης συγκέντρωσης ινσουλίνης (American Diabetes Association 2000). Η ινσουλινοαντίσταση είναι στενά συνδεδεμένη με την κεντρική παχυσαρκία και βάσει των υπάρχοντων δεδομένων, ο λιπώδης ιστός θεωρείται πως αποτελεί όργανο παραγωγής μορίων με ενδοκρινική και παρακρινική δράση που προάγουν την ινσουλινοαντίσταση των περιφερικών ιστών (TNF-α, ιντερλευκίνη-6) ή αυξάνουν την ινσουλινοευαισθησία (αντιπνεκτίνη, λεπτίνη). Τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν υψηλά επίπεδα TNF-α και ιντερλευκίνης-6 και μειωμένα επίπεδα αντιπνεκτίνης (Bulcao et al. 2006; Ahima and Flier 2000). Τα λιπαρά οξέα που προέρχονται από την υδρόλυση του σπλαχνικού λίπους προκαλούν αντίσταση του γραμμωτού μυϊκού ιστού στη δράση της ινσουλίνης. Σε μοριακό επίπεδο παρατηρούνται διαταραχές της μεταγωγής σήματος που φυσιολογικά λαμβάνουν χώρα μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης και αφορούν στη μεταβολική οδό της πρωτεϊνικής κινάσης C καθώς και στη μεταφορά των πρωτεϊνών GLUT-4 από το κυτταρόπλασμα στην κυτταρική μεμβράνη (Boden et al. 2001, Shulman 2000).

Όσον αφορά τον κυτταρικό μηχανισμό της ινσουλινοαντίστασης, όπως φαίνεται και στην εικόνα 1.2, έχει προταθεί πως η αύξηση της συγκέντρωσης των λιπαρών οξέων οδηγεί σε αύξηση του

ενδομιτοχονδριακού λόγου ακέτυλο CoA/ CoA και του λόγου NADH/NAD⁺, με επακόλουθη απενεργοποίηση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης. Αυτό με τη σειρά του προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης κιτρικού με αποτέλεσμα την αναστολή της δράσης της φωσφοφρουκτοκινάσης. Επομένως, η αύξηση της ενδοκυττάριας 6-φωσφο-γλυκόζης απενεργοποιεί την εξοκινάση II, οδηγώντας σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης γλυκόζης και σε μείωση της απορρόφησής της από τους μυς. Επίσης, έχει προταθεί ένας εναλλακτικός μηχανισμός για την επαγόμενη από τα λιπαρά οξέα ινσουλινοαντίσταση στα ανθρώπινα σκελετικά μυϊκά κύτταρα . Η αύξηση της μεταφοράς των λιπαρών οξέων στους μυς ή η μείωση του ενδοκυττάριου μεταβολισμού των λιπαρών οξέων οδηγεί σε αύξηση των μεταβολιτών των λιπαρών οξέων, όπως η διακυλογλυκερόλη, το ακυλο-CoA συνδεδεμένο με λιπαρά οξέα και τα κεραμίδια. Οι εν λόγω μεταβολίτες ενεργοποιούν την κινάση της σερίνης/θρεονίνης, πιθανώς εμπλέκοντας την κινάση Cθ, οδηγώντας σε φωσφορυλίωση των τμημάτων σερίνης και θρεονίνης στους υποδοχείς της ινσουλίνης (IRS-1 και IRS-2), μειώνοντας την ικανότητα των ινσουλινικών υποδοχέων να ενεργοποιούν την κινάση PI 3 (κινάση φωσφατιδυλοиноσιτόλης). Ως απόρροια αυτού, η δραστηριότητα των υποδοχέων της γλυκόζης και άλλων γεγονότων που σχετίζονται με τη μετάδοση σημάτων, μειώνονται (Shulman 2000).



Εικόνα 1.2: Κυτταρικός μηχανισμός ινσουλινοαντίστασης (HK:εξοκινάση, PFK: φωσφοφρουκτοκινάση, PDH: αφυδρογονάση του πυροσταφυλικού, PI 3 κινάση: κινάση φωσφατιδυλνινοσιτόλης, PKCθ: πρωτεϊνική κινάση Cθ (Προσαρμοσμένη από Shulman 2000).

Επιπρόσθετα, η ινσουλινοαντίσταση έχει συσχετισθεί και με τη χρόνια φλεγμονή. Δείκτες φλεγμονής, όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) βάσει πρόσφατων δεδομένων φαίνεται πως παρεμβαίνουν στη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης (Pradhan et al. 2001). Το οξειδωτικό στρες έχει προταθεί επίσης για την πρόκληση ινσουλινοαντίστασης, καθώς αποτελέσματα μετα-ανάλυσης του 2004 έδειξαν πως η υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της καταστροφής των β κυττάρων του παγκρέατος (Ceriello and Motz 2004).

1.2.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Από τις προαναφερθείσες αναφορές, βασικό στοιχείο που συμμετέχει στην παθοφυσιολογία του διαβήτη τύπου 2 θεωρείται η αντίσταση στην ινσουλίνη των περιφερικών κυττάρων. Τα β κύτταρα του παγκρέατος εκκρίνουν ολοένα και περισσότερη ινσουλίνη (υπερινσουλιναίμια) ώστε να επιτευχθεί ευγλυκαιμία. Με την πάροδο όμως του χρόνου τα κύτταρα δεν μπορούν να αντιρροπήσουν την προοδευτικά αυξανόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη (στάδιο ελάττωσης της ανοχής της γλυκόζης) και αυτό το γεγονός οδηγεί στην κλινική εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης, παρατηρείται δυσλειτουργία των β κυττάρων, καθώς υπάρχει απορρύθμιση στην έκκριση ινσουλίνης, ελλιπής ενίσχυση από τη γλυκόζη των παραγόντων που διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης (των ινκρετινών: του εξαρτώμενου από τη γλυκόζη ινσουλινότροπου πολυπεπτιδίου (GIP) και του γλυκαγονοειδούς πεπτιδίου 1 (GLP-1)), αύξηση της έκκρισης γλυκαγόνης από τα α κύτταρα του παγκρέατος και γλυκοτοξικότητα. Με τον όρο αυτό νοείται η μειωτική επίδραση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας στην έκκριση ινσουλίνης και στη δράση της. Στα μεταγενέστερα στάδια της υπερινσουλιναίμιας, πριν από την εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας νηστείας, συνήθως εμφανίζεται ελάττωση της ανοχής της γλυκόζης. Συνεπώς είναι έκδηλη η συσχέτιση της ινσουλινοαντίστασης με το ΣΔ 2, ο οποίος χαρακτηρίζεται και από αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης (25-50% μεγαλύτερη από την κανονική), που είναι απόρροια της ανεπαρκούς καταστολής της ηπατικής γλυκονεογένεσης εξαιτίας της αντίστασης του ήπατος στις ανασταλτικές επιδράσεις της ινσουλίνης. Μετά τα γεύματα αυξάνεται σημαντικά η ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ενώ η αύξηση της βασικής ηπατικής παραγωγής γλυκόζης ποικίλλει. Παράλληλα μειώνεται η παραγωγή γλυκογόνου στο ήπαρ και αυξάνεται η σύνθεση λίπους (Carpenter et al. 2003). Στους διαβητικούς, η δίοδος της γλυκόζης από το γαστρεντερικό σύστημα δεν προκαλεί άμεση έκκριση ικανής ποσότητας ινσουλίνης, αλλά ούτε και άμεση

μείωση της γλυκαγόνης όπως συμβαίνει στα φυσιολογικά άτομα. Συμπερασματικά ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης, της δράσης της ή από συνδυασμό αυτών (American Diabetes Association 2000).

1.2.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Η ινσουλινοαντίσταση, δεδομένου πως αποτελεί προπομπό του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πρέπει να προλαμβάνεται εγκαίρως, ειδικά όταν πλέον μετατραπεί σε ΣΔ 2 συχνά συνοδεύεται από μακροχρόνιες επιπλοκές που οφείλονται στην αδυναμία ρύθμισης της γλυκόζης αίματος στα επιθυμητά επίπεδα. Η συμμόρφωση με τις ορθές διατροφικές πρακτικές, η συνεπής λήψη φαρμάκων, ο τακτικός έλεγχος και η τροποποίηση του τρόπου ζωής δύνανται να συμβάλλουν στην ελαχιστοποίηση και όσο το δυνατόν στην εξάλειψη του κινδύνου εμφάνισης των εν λόγω επιπτώσεων, αλλά και να καθυστερήσουν την έναρξή τους. Οι επιπλοκές διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: στις μικροαγγειοπάθειες και στις μακροαγγειοπάθειες.

ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

Αφορά στην προσβολή πολύ μικρών αγγείων με απόρροια την επιβάρυνση της μικροκυκλοφορίας. Οι βλάβες εντοπίζονται στον αμφιβληστροειδή, τους νεφρούς και το νευρικό σύστημα. Η διαβητική μικροαγγειοπάθεια προκαλεί προοδευτική στένωση του αυλού των αγγείων, με συνέπεια την ανεπαρκή αιμάτωση και την υποξία του προσβαλλόμενου ιστού ή οργάνου. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την αμφιβληστροειδοπάθεια, τη διαβητική νεφροπάθεια και τη διαβητική νευροπάθεια. Συχνό φαινόμενο της διαβητικής νευροπάθειας είναι ο ακρωτηριασμός των άκρων (Fowler 2008).

ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ

Με τον όρο μακροαγγειοπάθεια νοείται η κλινική έκφραση της αθηρωμάτωσης στα διαβητικά άτομα. Οι κλινικές εκδηλώσεις της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας περιλαμβάνουν τη στεφανιαία νόσο, την περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια και την εγκεφαλοαγγειακή νόσο (Fowler 2008).

1.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Τα κριτήρια διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη ,όπως επαναπροσδιορίστηκαν το 2003 και το 2010 από την International Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus είναι τα εξής (Association, A.D. 2011; Genuth et al. 2003; International Expert Committee report 2009) :

1. A1C $\geq 6.5\%$. Το τεστ θα πρέπει να γίνεται σε εργαστήρια που χρησιμοποιούν μέθοδο με NGSP πιστοποίηση και DCCT τυποποίηση.* **Ή**

2. Γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Νηστεία ορίζεται η αποχή από θερμιδική πρόσληψη για τουλάχιστον 8 ώρες.* **Ή**

3. Δίωρη γλυκόζη πλάσματος ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) κατά τη διάρκεια από του στόματος δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Η δοκιμασία πρέπει να διενεργείται όπως περιγράφεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, χρησιμοποιώντας 75 g άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό.* **Ή**

4. Συμπτώματα Σ.Δ. ή υπεργλυκαιμικό επεισόδιο μαζί με μία τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος > 200 mg/dl (11.1mmol/l). Η τυχαία τιμή ορίζεται ως τιμή σε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η απόσταση από το προηγούμενο γεύμα. Τα κλασικά συμπτώματα του διαβήτη περιλαμβάνουν πολουρία, πολυδιψία και ανεξήγητη απώλεια βάρους.

Πίνακας 1.2

*Σε περίπτωση απουσίας αδιαμφισβήτητης υπεργλυκαιμίας, τα κριτήρια 1-3 θα πρέπει να επιβεβαιωθούν με επανειλημμένους ελέγχους

Τα παραπάνω κριτήρια βοηθούν στη διάγνωση ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη, αλλά δεν μπορούν να ανιχνεύσουν άτομα με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IGF) ή με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT). Η ανίχνευση της πιθανής διαταραγμένης γλυκόζης 2 ώρες μετά τη χορήγηση 75 γραμμαρίων γλυκόζης είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς προβλέπει σε μεγάλο βαθμό την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ 2. Συγκεκριμένα, τα 2/5 των ατόμων αυτών εκτιμάται πως θα εμφανίσουν διαβήτη στα επόμενα πέντε με δέκα χρόνια (Tuomilehto et al. 2001). Επομένως, ισχύουν τα εξής όρια (Association, A.D. 2011; Genuth et al. 2003; International Expert Committee report 2009) :

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας	< 100 mg/dL (5.6 mmol/l)	Φυσιολογική
	100-125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/l)	Διαταραγμένη (IGF)
	≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/l)	Πιθανή διάγνωση Σακχαρώδη Διαβήτη
Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά από 75g γλυκόζης (OGTT)	< 140 mg/dl (7.8 mmol/l)	Φυσιολογική
	140–199 mg/dl (7.8–11.1 mmol/l)	Διαταραγμένη (IGT)
	≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)	Πιθανή διάγνωση Σακχαρώδη Διαβήτη

Πίνακας 1.3

1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ποικίλοι παράγοντες έχουν συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και κατ' επέκταση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Συνοπτικά είναι οι ακόλουθοι (Alberti et al. 2009) :

- Ηλικία ≥ 45 ετών
- Υπερβάλλον βάρος/παχυσαρκία
- Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (συγγενείς πρώτου και δευτέρου βαθμού)
- Συστηματική έλλειψη φυσικής δραστηριότητας
- Φυλή/Εθνικότητα
- Αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος στην κατάσταση νηστείας $\geq 100\text{mg/dL}$
- Προηγούμενο ιστορικό διαβήτη κύησης ή γέννηση εμβρύου $\geq 4\text{kg}$
- Υπέρταση (Συστολική ≥ 130 ή/και διαστολική ≥ 85 mmHg)
- Χαμηλή συγκέντρωση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) ($<40\text{mg/dL}$ στους άντρες, <50 mg/dL στις γυναίκες)
- Υψηλή συγκέντρωση τριγλυκεριδίων ≥ 150 mg/dL
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Ιστορικό αγγειακών νοσημάτων

Σε αυτή την ενότητα παρατίθενται οι βασικότεροι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ΣΔ 2 και διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους .

1.4.1 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στην εν λόγω κατηγορία συγκαταλέγονται παράγοντες, των οποίων η τροποποίηση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση ή αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και εξέλιξης της σε διαβήτη τύπου 2. Οι παράγοντες αυτοί αφορούν τόσο τις διατροφικές συνήθειες όσο και το γενικότερο τρόπο ζωής. Μάλιστα έχει βρεθεί πως, βελτίωση της ποιότητας της διαίτας σε συνδυασμό με θετικές τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής, όπως επί παραδείγματι αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, είναι πιο αποτελεσματικές στην πρόληψη της ινσουλινοαντίστασης, εν συγκρίσει με τη φαρμακολογική αγωγή σε άτομα υψηλού κινδύνου εκδήλωσής της (Knowler et al. 2002).

1.4.1.1 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία θεωρείται μια εκ των κυρίαρχων αιτιών εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης. Η συσχέτισή της με την εκδήλωση ΣΔ 2 είναι ιδιαίτερα ισχυρή, καθώς όπως φαίνεται σε πολλές μελέτες η επιδημική έξαρση της παχυσαρκίας συνδέεται με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου και όπως φαίνεται από δεδομένα της μελέτης NHANES για τη χρονική διάρκεια 1999-2002 το 54,8% των διαβητικών ατόμων ήταν παχύσαρκοι (Centers for Disease Control and Prevention 2004). Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το υπερβάλλον βάρος οδηγεί σε ινσουλινοαντίσταση και ΣΔ 2 είναι ο εξής: Στα παχύσαρκα άτομα ο λιπώδης ιστός απελευθερώνει αυξημένες ποσότητες μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων, γλυκερόλης, ορμονών, προφλεγμονωδών κυτταροκινών και άλλων παραγόντων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Όταν η ινσουλινοαντίσταση συνοδεύεται από δυσλειτουργία των κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων, το αποτέλεσμα είναι η αδυναμία ελέγχου των επιπέδων της γλυκόζης αίματος (Kahn et al. 2006). Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης (Schienkiewitz et al. 2006). Ειδικότερα, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης >88cm για τις γυναίκες, >102cm για τους άντρες) συνδέεται στενά με την ινσουλινοαντίσταση, καθώς ο λιπώδης ιστός απελευθερώνει μεγάλα ποσά κυτταροκινών (όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων, TNF-α) που απευαισθητοποιούν την ινσουλίνη και μειωμένα ποσά κυτταροκινών ευαισθητοποίησης της ινσουλίνης, όπως η αντιπονεκτίνη και η λεπτίνη (Virtanen et al. 2005).

1.4.1.2 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η φυσική δραστηριότητα έχει συνδεθεί με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 τόσο στην πρόληψη όσο και στη διαχείρισή του. Αναλυτικότερα, τα οφέλη της φυσικής δραστηριότητας στην ινσουλινοαντίσταση έγκεινται στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου προλαβαίνοντας ή καθυστερώντας την εκδήλωση της νόσου. Η φυσική δραστηριότητα αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από τους ενεργούς μυς ενώ παράλληλα ισορροπείται η ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Όσο αυξάνεται η ένταση της φυσικής δραστηριότητας, τόσο περισσότερο χρησιμοποιούνται οι υδατάνθρακες για να τροφοδοτήσουν τη μυϊκή δραστηριότητα. Επίσης, η πρόσληψη της γλυκόζης αίματος από τους μυς συνεχίζει να παραμένει αυξημένη για αρκετές ώρες μετά το πέρας της άσκησης (Colberg et al. 2010). Μάλιστα, μια μετα-ανάλυση 10 προοπτικών μελετών έδειξε πως η άσκηση μέτριας έντασης (συστηματικό γρήγορο περπάτημα για περισσότερο από 2,5 φορές την εβδομάδα) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 κατά 70% (Jeon et al. 2007).

1.4.1.3 ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Υποστηρίζεται πως η υποθρεψία κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή ανάπτυξη του εμβρύου και του βρέφους οδηγώντας σε επιπτώσεις στην υγεία του. Η εμβρυική προσαρμογή σε χαμηλής ενέργειας ενδομήτριο περιβάλλον μπορεί να προκαλέσει μόνιμες αλλαγές στη δομή της χρωματίνης και στην έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης και την ινσουλινοαντίσταση. Το χαμηλό βάρος γέννησης ως δείκτης εμβρυικής υποθρεψίας, όταν συνοδεύεται από μεγάλη επιτάχυνση της ανάπτυξης κατά την παιδική ηλικία συνιστά παράγοντα κινδύνου για μετέπειτα εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Barke et al. 1993; Whincup et al. 2008).

1.4.1.4 ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση ινσουλινοαντίστασης, δεδομένου πως η επιλογή τροφίμων και γενικότερων διατροφικών συνηθειών μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη του ΣΔ2, στην επιβράδυνση της εκδήλωσής του, αλλά και στη διαχείρισή του. Γι' αυτό το λόγο θεωρούμε πως η διατροφή αποτελεί τόσο προστατευτικό όσο και επιβαρυντικό παράγοντα, με τις ορθές διατροφικές πρακτικές από τη μια πλευρά και τις ανθυγιεινές επιλογές στον αντίποδα. Αναλύοντας περαιτέρω τη σχέση της ινσουλινοαντίστασης και του ΣΔ 2 με τα τρόφιμα και τα συστατικά τους, ενδεικτικά αναφέρονται κάποιες συσχετίσεις που έχουν προκύψει. Αρχικά, αναφορικά με το διαιτητικό λίπος, έχει προταθεί πως υπάρχει αντίστροφη

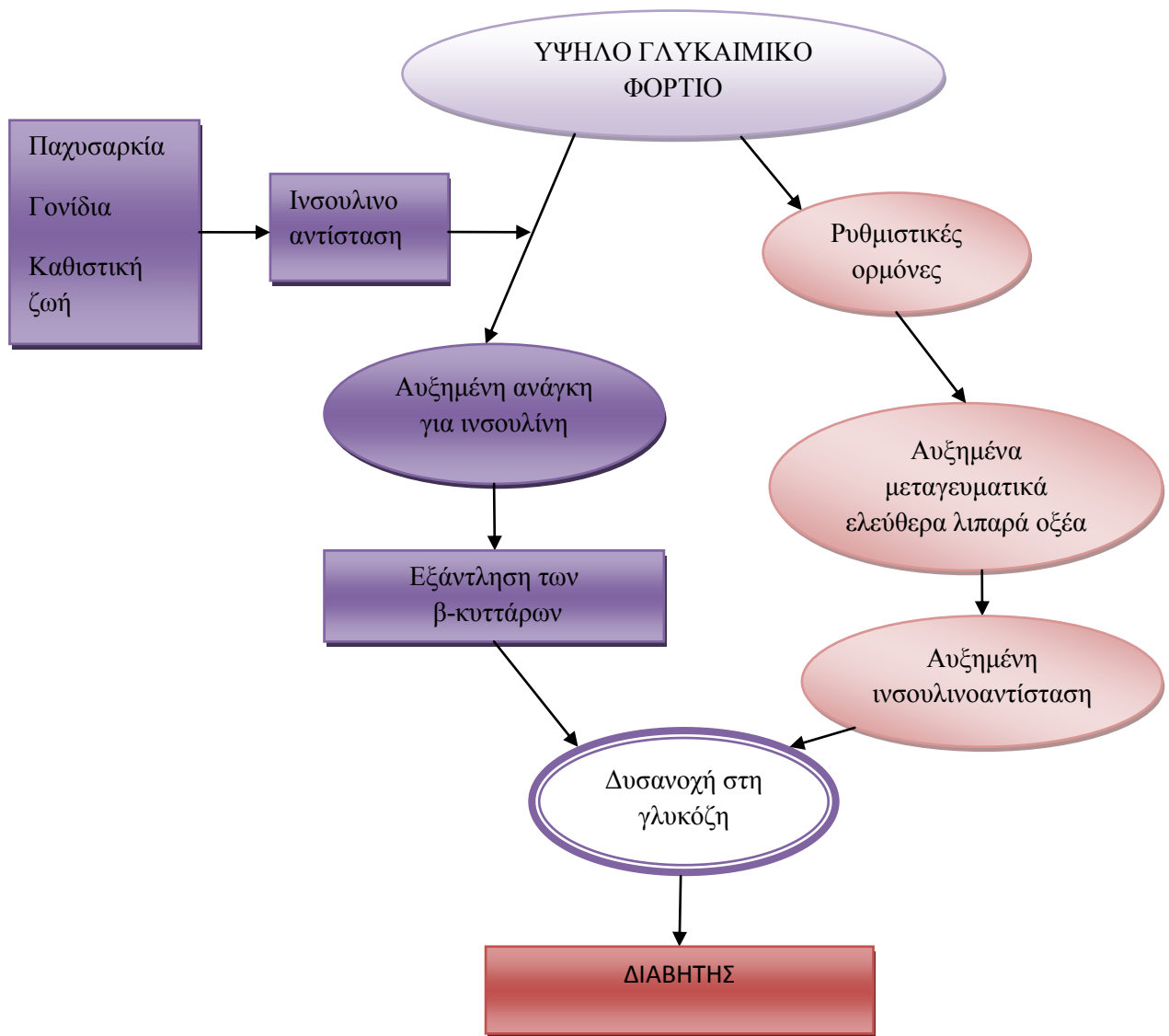
σχέση μεταξύ της κατανάλωσης λίπους και της εκδήλωσης ινσουλινοαντίστασης. Το λίπος της τροφής μπορεί να μην προκαλεί την έκκριση ινσουλίνης, αλλά η πρόσληψη κορεσμένου λίπους έχει συνδεθεί με υπερινσουλιναιμία. Απόρροια της υπερινσουλιναιμίας είναι η δημιουργία μεγάλων υπερτροφικών λιποκυττάρων στην κοιλιακή χώρα, ενώ αναπτύσσεται ινσουλινοαντοχή (Bantle et al. 2008). Επίσης, δεδομένα από τη μελέτη KANWU, η οποία ήταν τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, έδειξαν πως η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με μονοακόρεστα βελτίωσε την ινσουλινοευαισθησία (Vessby et al. 2001). Συνεπώς, προτείνεται η μείωση τόσο των κορεσμένων όσο και των τρανς λιπαρών και η αύξηση της κατανάλωσης μονοακόρεστων και πολυακόρεστων, καθώς υπάρχουν στοιχεία πως μπορεί να μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Ειδικότερα, από τα πολυακόρεστα το λινολεϊκό οξύ φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά την ινσουλινοευαισθησία (Riserus et al. 2009). Συνεχίζοντας, παρατηρούμε πως από πληθώρα ερευνών έχουν αποδοθεί θετικές ιδιότητες στα τρόφιμα ολικής άλεσης, καθώς φαίνεται πως έχουν ευεργετικές επιδράσεις και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, επάγοντας την ινσουλινοευαισθησία, ενώ μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισής του, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε φυτικές ίνες. Βάσει δεδομένων μετα-ανάλυσης 14 προοπτικών ερευνών έπειτα από προσαρμογή για το φύλο, ηλικία και ενεργειακή πρόσληψη, υψηλότερη κατανάλωση τροφίμων ολικής άλεσης συσχετίστηκε με χαμηλότερη γλυκόζη νηστείας και χαμηλότερη συγκέντρωση ινσουλίνης. Έπειτα από αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης τροφίμων ολικής άλεσης κατά μια μερίδα, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ήταν 0,019 mmol χαμηλότερα και τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας ήταν 0,021 mmol χαμηλότερα (Nettleton et al. 2010). Προχωρώντας, το αλκοόλ μπορεί να έχει προστατευτική αλλά και επιβαρυντική δράση σχετικά με την ινσουλινοαντίσταση και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η αλλαγή της δράσης του εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την προσλαμβανόμενη ποσότητα και τη συχνότητα κατανάλωσής του. Πιο συγκεκριμένα, ο βιολογικός μηχανισμός που εμπλέκεται στη σχέση μεταξύ αλκοόλης και ινσουλινοαντίστασης δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά εικάζεται πως οφείλεται στην αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας μετά από μέτρια κατανάλωση (Hendriks 2007), στην αύξηση της συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης (Rimm et al. 1999) και στην αντιφλεγμονώδη δράση του (Imhof et al. 2001). Δεδομένα από συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 20 προοπτικών ερευνών έδειξαν πως για τους άνδρες ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης διαβήτη τύπου 2 είναι 0.87 (RR 0,87), όταν καταναλώνονται 22 γραμμάρια αλκοόλης ημερησίως, δηλαδή ασκεί προστατευτική δράση, ενώ η ημερήσια κατανάλωση 60 γραμμαρίων αλκοόλης και άνω, φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου. Όσον αφορά τις γυναίκες, η ημερήσια κατανάλωση 24 γραμμαρίων αλκοόλης ήταν περισσότερο προστατευτική εν συγκρίσει με τους άντρες, αφού ο σχετικός κίνδυνος ανέρχεται στο 0,60 (RR

0,60), ενώ η επιβαρυντική επίδραση εμφανίζεται με την κατανάλωση 50 γραμμαρίων αλκοόλης ανά ημέρα, καθώς ο σχετικός κίνδυνος είναι 1,02 (RR 1,02). Επομένως παρατηρούμε πως εμφανίζεται σχέση σε σχήμα U μεταξύ της συνολικής ποσότητας αλκοόλ που προσλαμβάνεται ημερησίως και του κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 (Baliunas et al. 2009). Ακόμα, αρκετές έρευνες υποστηρίζουν πως η κατανάλωση καφέ συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2, επιδρώντας στους γλυκαιμικούς δείκτες των ατόμων και ειδικότερα στη γλυκόζη. Δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως σε ποιο συστατικό ο καφές οφείλει τις ευεργετικές του ιδιότητες, καθώς τόσο το μαγνήσιο και η καφεΐνη όσο και το χλωρογενικό οξύ έχουν συσχετισθεί με επίδραση στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αναλυτικότερα, συγκριτικά με την κατανάλωση ενός φλιτζανιού καφέ ημερησίως, η κατανάλωση 2-4 φλιτζανιών ανά ημέρα μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ 2 κατά 12 % (RR 0,87), η κατανάλωση 5-8 φλιτζανιών κατά 35% (RR 0,65), ενώ η κατανάλωση 9 και άνω φλιτζανιών κατά 35% (RR 0,65). Αναφορικά με τον καφέ φίλτρου, η συσχέτιση που προέκυψε είναι η εξής: η κατανάλωση 1-4 φλιτζανιών ανά ημέρα οδηγεί σε μείωση κατά 16% του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη, η κατανάλωση 5-8 φλιτζανιών κατά 33%, ενώ η κατανάλωση 9 φλιτζανιών και περισσότερο κατά 38% (Hjellvik et al. 2011). Επίσης, από μια άλλη έρευνα προκύπτουν τα εξής: χρησιμοποιώντας ως αναφορά την κατανάλωση 2 ή λιγότερων φλιτζανιών καφέ ημερησίως, η κατανάλωση 3-4 φλιτζανιών/ημέρα, η κατανάλωση 4-5 φλιτζανιών/ημέρα και η κατανάλωση 7 ή περισσότερων φλιτζανιών /ημέρα συνδέθηκε με μείωση των επιπέδων της συγκέντρωσης γλυκόζης 2 ώρες μετά από χορήγηση 75gr γλυκόζης κατά 0,52 mmol, 0,76 mmol, 0,87 mmol αντίστοιχα. Τέλος, αναφορικά με τη γλυκόζη νηστείας δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση (van Dam et al. 2004). Επίσης, ένας ακόμα διατροφικός παράγοντας που έχει συνδεθεί με την εκδήλωση ΣΔ 2 μέσω της προαγωγής της ινσουλινοαντίστασης, είναι τα ποτά που περιέχουν ζάχαρη. Με τον όρο ποτά με ζάχαρη εννοούμε τα φρουτοποτά, τα ενεργειακά ποτά με ζάχαρη, τα αναψυκτικά και τα βιταμινούχα ποτά. Όπως προκύπτει από μια μετα-ανάλυση, τα άτομα που καταναλώνουν 1-2 αναψυκτικά με ζάχαρη την ημέρα έχουν 26% μεγαλύτερη πιθανότητα (RR 1,26) να εκδηλώσουν διαβήτη τύπου 2 εν συγκρίσει με τα άτομα που καταναλώνουν 1 ή κανένα το μήνα. Εξαιτίας της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε γρήγορα απορροφήσιμους υδατάνθρακες (σουκρόζη, σιρόπι καλαμποκιού πλούσιου σε φρουκτόζη) σε συνδυασμό με την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων, τα ποτά με ζάχαρη είναι πιθανό να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 όχι μόνο γιατί προάγουν την ανάπτυξη παχυσαρκίας, αλλά αυξάνουν και το γλυκαιμικό φορτίο της διαίτας οδηγώντας σε ινσουλινοαντίσταση, δυσλειτουργία των β κυττάρων του παγκρέατος και φλεγμονή (Malik et al. 2010). Παρατηρούμε λοιπόν, πως οι διατροφικές συνήθειες μπορούν να έχουν τόσο θετικές όσο και αρνητικές συνέπειες στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης, και

μάλιστα τα τελευταία χρόνια οι έρευνες έχουν την τάση να μελετούν την επίδραση των διατροφικών ομάδων και προτύπων στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ 2, καθώς φαίνεται πως αποτιμούν καλύτερα τη συσχέτιση της δίαιτας με την εμφάνιση νοσημάτων (βλ. παράγραφο 1.5).

1.4.1.5 ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ- ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ

Με τον όρο γλυκαιμικός δείκτης νοείται ο λόγος του εμβαδού της καμπύλης σακχάρου αίματος, άνωθεν βασικής τιμής του υπό εξέταση υδατανθρακούχου τροφίμου ως προς το εμβαδόν της καμπύλης σακχάρου αίματος, άνωθεν βασικής τιμής του τροφίμου αναφοράς (λευκό ψωμί, 50 γρ.), πολλαπλασιασμένος με το 100 (Jenkins, Wolever et al. 1981). Το γλυκαιμικό φορτίο ενός τροφίμου ορίζεται ως: (Γλυκαιμικός Δείκτης τροφίμου /100)*(γρ. υδατανθράκων στο τρόφιμο). Η επίδραση τόσο του γλυκαιμικού δείκτη, όσο και του γλυκαιμικού φορτίου στον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχει μελετηθεί από πληθώρα ερευνών, αλλά τα αποτελέσματα είναι συχνά αντικρουόμενα. Κατά κύριο λόγο όμως, στις περισσότερες έρευνες έχει διαπιστωθεί πως δύο είναι οι κύριοι μηχανισμοί που εμπλέκουν το υψηλό γλυκαιμικό φορτίο με το ΣΔ 2. Πρώτον, η ίδια ποσότητα υδατανθράκων προερχόμενη από υψηλού γλυκαιμικού φορτίου τρόφιμα, οδηγεί σε υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης και αυξάνει την απαίτηση για ινσουλίνη. Η χρόνια αυξημένη απαίτηση για ινσουλίνη είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα τη βλάβη των β κυττάρων του παγκρέατος και κατ' επέκταση να προκαλείται δυσανοχή στη γλυκόζη. Δεύτερον, υπάρχουν ενδείξεις, πως δίαιτες υψηλού γλυκαιμικού δείκτη μπορεί να οδηγούν σε αυξημένη ινσουλινοαντίσταση μέσω της επίδρασής τους στην γλυκαιμία, στα ελεύθερα λιπαρά οξέα και στη έκκριση ρυθμιστικών ορμονών (Ludwig 2002). Μάλιστα, άτομα που υιοθετούν δίαιτα με τρόφιμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη έχουν 1,40 φορές περισσότερη πιθανότητα να εκδηλώσουν ΣΔ 2 (RR 1,40) (Barclay et al. 2008). Το γλυκαιμικό φορτίο, αντιθέτως δεν έχει συσχετισθεί τόσο έντονα με την εμφάνιση ΣΔ 2. Μια δίαιτα χαμηλή σε γλυκαιμικό φορτίο δεν μπορεί να θεωρηθεί προστατευτική, δεδομένου πως μπορεί να συνεπάγεται είτε κατανάλωση τροφίμων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη είτε κατανάλωση τροφίμων χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (Barclay et al. 2005). Ωστόσο, έχει δειχθεί πως άτομα που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο για το γλυκαιμικό φορτίο είχαν 1,27 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης ΣΔ 2 (RR 1,27) εν συγκρίσει με τα άτομα που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο. Τέλος, αναφέρεται πως δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν πως η συνολική ποσότητα υδατανθράκων σε μια δίαιτα συνιστά παράγοντα κινδύνου (Barclay et al. 2008).



Εικόνα 1.3: Βασικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων το υψηλό γλυκαιμικό φορτίο σχετίζεται με την εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Προσαρμοσμένη από Willett et al. 2002).

1.4.2 ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στη συγκεκριμένη κατηγορία ανήκουν παράγοντες που δεν είναι εφικτό να τροποποιηθούν και αναφέρονται στο γενετικό υπόβαθρο, σε φυλετικούς και αναπτυξιακούς παράγοντες.

1.4.2.1 ΦΥΛΗ ΚΑΙ ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ

Σύμφωνα με την έρευνα Nurses's Health Study η οποία πραγματοποιήθηκε σε 78.419 υγιείς γυναίκες, φάνηκε μετά από 20 χρόνια παρακολούθησης πως υπήρξαν διαφορές σχετικά με την εθνικότητα και την εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η εν λόγω έρευνα έδειξε πως ο κίνδυνος για εμφάνιση διαβήτη ήταν μεγαλύτερος στους ασιάτες, στους ισπανόφωνους λαούς και στη μαύρη φυλή, εν συγκρίσει με τη λευκή φυλή (Shai et al. 2006).

1.4.2.2 ΗΛΙΚΙΑ

Η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται και από αύξηση του επιπολασμού του διαβήτη τύπου 2. Η ανοχή στη γλυκόζη μειώνεται σταδιακά με την αύξηση της ηλικίας, ενώ συχνά παρατηρείται ταυτόχρονη ύπαρξη ινσουλινοαντίστασης. Επίσης φθίνει η λειτουργία του παγκρέατος και εγκαθίστανται προβλήματα στην έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, καθώς χάνουν την ευαισθησία τους στις ινκρετίνες. Άξιο αναφοράς όμως είναι το γεγονός πως τα τελευταία χρόνια παρατηρούνται πολλά περιστατικά ινσουλινοαντίστασης και διαβήτη τύπου 2 σε παιδιά και εφήβους (Chang and Halter 2003).

1.4.2.3 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από ισχυρή κληρονομική προδιάθεση, ισχυρότερη από εκείνη του διαβήτη τύπου 1. Περίπου το 15-25% των πρώτου βαθμού συγγενών ατόμων με ΣΔ 2 θα εκδηλώσουν είτε διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης είτε διαβήτη (Pierce et al. 1995). Όταν ένας εκ των δύο γονέων έχει διαβήτη τύπου 2, η πιθανότητα τα παιδιά του να εκδηλώσουν διαβήτη τύπου 2 στην ενήλικη ζωή τους κυμαίνεται στο 25%. Η πιθανότητα αυτή εκτοξεύεται στο 60-70%, όταν και οι δύο γονείς πάσχουν από ΣΔ 2. Άτομα με μέτριο και υψηλό οικογενειακό κίνδυνο για διαβήτη, είχαν 3,6 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της ασθένειας. Αναφέρεται ακόμα πως τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη επέδειξαν κατά 2,2 φορές μεγαλύτερη επιτυχία στο να πραγματοποιήσουν αλλαγές του τρόπου ζωής τους με σκοπό να αντιμετωπίσουν τη νόσο (Hariri et al. 2006). Πιο κάτω θα αναλυθεί λεπτομερέστερα η σχέση

πληθώρας γονιδίων με την πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλ. παράγραφο 1.7).

1.5 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ

Η χρήση των διατροφικών προτύπων στην επιδημιολογία της διατροφής

Η μελέτη του ρόλου μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων στις διάφορες ασθένειες συνιστά παραδοσιακό τρόπο ανάλυσης στη διατροφική επιδημιολογία. Ο εν λόγω τρόπος ανάλυσης έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε πολλές έρευνες, φαίνεται πως χαρακτηρίζεται από προβλήματα και μεθοδολογικούς περιορισμούς. Αναλυτικότερα, οι κυριότεροι περιορισμοί του παραδοσιακού τρόπου ανάλυσης είναι οι εξής (Hu 2002) :

1. Οι άνθρωποι δεν καταναλώνουν μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά, αλλά γεύματα με τρόφιμα που περιέχουν πολλά θρεπτικά συστατικά, τα οποία πιθανώς να έχουν συνεργιστική ή ανταγωνιστική δράση.
2. Η αλληλεπίδραση ορισμένων θρεπτικών συστατικών καθιστά δύσκολη τη μελέτη της επίδρασης μεμονωμένου θρεπτικού συστατικού σε κάποια ασθένεια.
3. Η επίδραση ενός θρεπτικού συστατικού ενδεχομένως να είναι πολύ μικρή προκειμένου να εντοπιστεί.
4. Είναι πιθανό να προκύψουν τυχαία στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις κατά τη μελέτη μεγάλου αριθμού θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων.
5. Επειδή τα θρεπτικά συστατικά συχνά σχετίζονται με κάποια διατροφικά πρότυπα, τα διατροφικά πρότυπα ίσως αποτελούν συγχυτικό παράγοντα στη μελέτη μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών.

Στην προσπάθεια να υπερκεραστούν τα προαναφερθέντα εμπόδια και οι περιορισμοί, προτάθηκε η μελέτη συνολικών διατροφικών προτύπων. Η χρήση των διατροφικών προτύπων προσφέρει πληθώρα πλεονεκτημάτων, τα οποία είναι:

1. Η συνολική επίδραση πολλών θρεπτικών συστατικών ενός διατροφικού προτύπου πιθανά είναι αρκετά μεγάλη ώστε να είναι δυνατόν να εντοπιστεί (Hu 2002).
2. Η μελέτη συνολικών διατροφικών προτύπων λαμβάνει υπόψη συνδυαστικά την κατανάλωση τροφίμων και θρεπτικών συστατικών, γεγονός που προσομοιάζει περισσότερο στην πραγματικότητα και την πολυπλοκότητα της διαίτάς μας (Randall et al. 1990; Huijbregts et al. 1997).

3. Η μελέτη διατροφικών προτύπων μπορεί να αποτελέσει σημαντικό αρωγό στην εφαρμογή προγραμμάτων δημόσιας υγείας, καθώς γίνονται περισσότερο κατανοητά στο ευρύ κοινό προκειμένου να υιοθετήσει μια ισορροπημένη διατροφή (National Research Council, 1989).
4. Η μελέτη διατροφικών προτύπων αναφορικά με κάποια ασθένεια αποτελεί αποδοτικότερο τρόπο για τη συμμόρφωση του ασθενούς με τις διατροφικές συστάσεις (Huijbregts et al. 1997).

Προκειμένου να μελετηθούν τα διατροφικά πρότυπα πρέπει να εφαρμοστούν στατιστικές μέθοδοι που έχουν προσδιοριστεί από τα διατροφικά δεδομένα, τα οποία έχουν συλλεχθεί από το εκάστοτε δείγμα. Η μεθοδολογία για τη δημιουργία διατροφικών προτύπων είναι αρκετά πρόσφατη και βρίσκεται υπό συνεχή ανάπτυξη. Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τρόποι προσέγγισης: η παραγοντική ανάλυση, η ανάλυση σε ομάδες και οι διατροφικοί δείκτες ή σκορ (Hu 2002). Ωστόσο η μελέτη των διατροφικών προτύπων παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς και μειονεκτήματα. Η προσέγγιση των προτύπων δεν μπορεί να δώσει εξηγήσεις για τους βιολογικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλονται οι παρατηρούμενες διαφορές. Αυτό συμβαίνει διότι είναι πιθανόν να είναι διαφορετική η πρόσληψη πολλών θρεπτικών συστατικών και όχι μόνο ενός, μεταξύ δυο διατροφικών προτύπων. Επομένως, η προσέγγιση αυτή δεν μπορεί να βοηθήσει στο να εντοπιστεί το θρεπτικό συστατικό εκείνο, στο οποίο μπορεί να οφείλεται η διαφορετική επίδραση των προτύπων στον κίνδυνο για τη νόσο που μελετάται. Γι αυτόν ακριβώς το λόγο θα ήταν σκόπιμο η ανάλυση των διατροφικών προτύπων να συνοδεύεται με ανάλυση μεμονωμένων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών. Από την άλλη πλευρά βέβαια, στην περίπτωση που υπάρχουν πολλοί διατροφικοί συσχετισμοί με μια ασθένεια, όπως επί παραδείγματι συναντάμε στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η μελέτη διατροφικών προτύπων φαντάζει περισσότερο χρήσιμη, δεδομένου ότι εξετάζει συνολικά τη δίαιτα πέρα από συγκεκριμένα τρόφιμα ή θρεπτικά συστατικά (Hu 2002). Αρκετές μελέτες έχουν ασχοληθεί με το συσχετισμό εμφάνισης διαφόρων ασθενειών και της υιοθέτησης αντίστοιχων διατροφικών προτύπων. Ενδεικτικά αναφέρεται η επιδημιολογική μελέτη MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) στην οποία συμμετείχαν 6814 Αφρικανοί, Ισπανόφωνοι, Κινέζοι και Αμερικανοί ενήλικες που δεν παρουσίαζαν κάποια καρδιαγγειακή νόσο. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης ύστερα από 4 έτη παρακολούθησης των εθελοντών, έδειξαν ότι υπήρξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος και της υψηλής κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών, τροφίμων ολικής αλέσεως και γαλακτοκομικών χαμηλά σε λιπαρά. Αντίθετα υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος και της υψηλής κατανάλωσης κόκκινου κρέατος, τηγανιτών τροφίμων και γλυκών (Nettleton et al. 2009). Τα αποτελέσματα της μελέτης ATTICA συμφωνούν με τα

προαναφερθέντα αποτελέσματα, δηλαδή βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος και της υψηλής κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών και της καθημερινής χρήσης ελαιόλαδου στο μαγείρεμα σε 2101 εθελοντές στην Αττική. Αντιθέτως, η υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, μαργαρίνης, γλυκών, τυριών και αλκοόλ σχετίστηκε θετικά με την εμφάνιση καρδιαγγειακού νοσήματος (Panagiotakos et al. 2009). Συνεχίζοντας, έχει γίνει προσπάθεια συσχέτισης διατροφικών προτύπων με τον καρκίνο. Συγκεκριμένα, συλλέχθηκαν στοιχεία από τη Western New York Study, μελέτη ασθενών μαρτύρων που ερευνούσε τη σχέση της δίαιτας με τον καρκίνο, και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία διατροφικών προτύπων που θα ήταν χρήσιμα για μετέπειτα επιδημιολογικές έρευνες. Μάλιστα σκοπός ήταν να συσχετισθούν τα διατροφικά πρότυπα με την πρόσληψη ενέργειας, ολικού λίπους, φυτικών ινών και βιταμινών Α και C. Η έρευνα συμπεριέλαβε 1475 άντρες και 780 γυναίκες, υγιείς, οι οποίοι συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων για την εκτίμηση της διαιτητικής τους πρόσληψης. Βάσει αυτών και με την κατάλληλη ανάλυση προέκυψαν 9 διατροφικά πρότυπα που διέφεραν μεταξύ αντρών και γυναικών. Αναφορικά με τους άντρες, τα πρότυπα συνίσταντο στα εξής: σαλάτες, φρούτα, τοπικά λαχανικά, υγιεινό πρότυπο, δυτικό ευρωπαϊκό πρότυπο, επιδόρπια, έτοιμο φαγητό, νοτιοευρωπαϊκό πρότυπο, υγιεινά τρόφιμα. Για τις γυναίκες ίσχυαν τα εξής πρότυπα: σαλάτες, νοτιοευρωπαϊκό/υγιεινό πρότυπο, φρούτα, χαμηλού κόστους τρόφιμα, επιδόρπια, τοπικά λαχανικά, υγιεινά φαγητά, σπάνια καταναλισκόμενα τρόφιμα, ακριβά τρόφιμα (Randall et al. 1990). Μια ακόμα έρευνα, η οποία ασχολήθηκε με τη συσχέτιση διατροφικών προτύπων και την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες είναι η Four-Corners Breast Cancer Study. Λεπτομερέστερα, συμμετείχαν 2281 ασθενείς και 2465 μάρτυρες και τα αποτελέσματα ήταν τα εξής: τα άτομα που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο για το δυτικό διατροφικό πρότυπο (πλήρη γαλακτοκομικά, επεξεργασμένα δημητριακά, πρόχειρο φαγητό, ζωμοί και σάλτσες, κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, πατάτες, μαργαρίνη, πολυακόρεστα λιπαρά, επιδόρπια με αυξημένη περιεκτικότητα σε ζάχαρη και λίπος), είχαν 1,32 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού, συγκρινόμενα με αυτά που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο. Το συνετό πρότυπο (γαλακτοκομικά χαμηλά σε λιπαρά, δημητριακά ολικής άλεσης, φρούτα και φρουτοχυμοί, όσπρια, λαχανικά, σούπες) συνδέθηκε με αύξηση του κινδύνου κατά 1,42 φορές για τα άτομα που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο κατανάλωσής του, συγκριτικά με τα άτομα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο. Αντιστοίχως, το μεξικάνικο πρότυπο (μεξικάνικα τυριά, σούπες, όσπρια, φαγητά με βάση το κρέας, σάλτσες με βάση την ντομάτα) μείωνε την πιθανότητα κατά 32% και το μεσογειακό πρότυπο (πουλερικά,

οινοπνευματώδη ποτά, θαλασσινά, λαχανικά, πράσινες σαλάτες, σάλτσες για σαλάτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά) κατά 24% (Murtaugh et al. 2008).

Όσον αφορά το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, λίγες έρευνες έχουν διεξαχθεί σχετικά με διατροφικά πρότυπα και την πιθανότητα εμφάνισής του. Μια μεγάλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε, η οποία προαναφέρθηκε παραπάνω είναι η έρευνα MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Συγκεκριμένα, συμμετείχαν 5011 άτομα, χωρίς να πάσχουν από διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσο και η διαιτητική τους πρόσληψη εκτιμήθηκε από ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης 120 τροφίμων. Έπειτα από 5 έτη παρακολούθησης, προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα: τα άτομα που είχαν υψηλό σκορ στο διατροφικό πρότυπο «ολική άλεση και φρούτα», το οποίο περιείχε τρόφιμα ολικής άλεσης, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, φρούτα, ξηρούς καρπούς/σπόρους και γαλακτοκομικά χαμηλά σε λιπαρά, είχαν μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά 15%. Αντιθέτως, υψηλό σκορ στο διατροφικό πρότυπο «φασόλια, ντομάτες, επεξεργασμένα δημητριακά», το οποίο περιείχε ντομάτες, φασόλια, επεξεργασμένα δημητριακά, κόκκινο κρέας και γαλακτοκομικά υψηλά σε λιπαρά, σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 κατά 18%. Επίσης, δημιουργήθηκε ένα διατροφικό πρότυπο εκ των προτέρων που περιλάμβανε 10 διατροφικές ομάδες. Οι ομάδες αυτές ήταν: τρόφιμα ολικής άλεσης, λαχανικά, ξηροί καρποί/σπόροι, καφές, γαλακτοκομικά χαμηλά σε λιπαρά, τα οποία ήταν σταθμισμένα με +1,0. Οι υπόλοιπες ομάδες, δηλαδή γαλακτοκομικά πλούσια σε λιπαρά, κόκκινο κρέας, επεξεργασμένο κρέας, πατάτες, σόδα ήταν σταθμισμένα με -1,0. Υψηλό σκορ στο συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 (Nettleton et al. 2008). Αναφέρεται ακόμα πως σε μελέτη που διεξήχθη σε 486 γυναίκες ηλικίας 40 έως 60 χρονών προέκυψε πως τα άτομα που βρίσκονταν στο υψηλότερο πεμπτημόριο για το υγιεινό διαιτητικό πρότυπο (αυξημένη κατανάλωση φρούτων, ντοματών, πουλερικών, οσπρίων, πράσινων φυλλωδών και λοιπών λαχανικών, τσαγιού, χυμών φρούτων, τροφίμων ολικής άλεσης) είχαν 53% λιγότερη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης, συγκριτικά με τα άτομα που βρίσκονταν στο χαμηλότερο πεμπτημόριο. Επιπλέον, τα άτομα που ανήκαν στο υψηλότερο πεμπτημόριο για το Δυτικό διαιτητικό πρότυπο (αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών, κόκκινου κρέατος, βουτύρου, επεξεργασμένου κρέατος, γαλακτοκομικών υψηλών σε λιπαρά, γλυκών, πίτσας, πατατών, αβγών, υδρογονωμένων λιπαρών, αναψυκτικών και χαμηλή κατανάλωση λαχανικών και γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά), είχαν 33% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης εν συγκρίσει με τα άτομα που ανήκαν στο χαμηλότερο πεμπτημόριο (Esmailzadeh et al. 2007).

1.6 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι αποτέλεσμα περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Όπως προαναφέρθηκε στο οικογενειακό ιστορικό (παράγραφος 1.4.2.3) υπάρχει έντονη γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, γεγονός που έχει μελετηθεί από πληθώρα ερευνών, στην προσπάθειά τους να κατανοήσουν τη συσχέτιση του γενετικού υποβάθρου με την εκδήλωση της εν λόγω νόσου. Έχουν βρεθεί αρκετά γονίδια που επιδρούν στα επίπεδα γλυκαιμικών δεικτών, δηλαδή γλυκόζης και ινσουλίνης, είτε οδηγώντας σε αύξηση των επιπέδων τους είτε σε μείωση. Η μελέτη διαφόρων πολυμορφισμών θα συμβάλλει στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ινσουλινοαντίστασης και του διαβήτη τύπου 2, στην υιοθέτηση έγκαιρων στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας, ενώ θα στρέψει την επιστημονική κοινότητα προς καινοτόμες και εξατομικευμένες ιατρικές πρακτικές, βάσει του κινδύνου κάθε ατόμου (McCarthy 2010).

Λεπτομερέστερα, από μια μεγάλη μετα-ανάλυση (Dupuis et al. 2010) βρέθηκαν νέοι γενετικοί τύποι οι οποίοι εμπλέκονται στην ομοιόσταση της γλυκόζης, στα επίπεδα ινσουλίνης και σχετίζονται με κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η εν λόγω μετα-ανάλυση αποτελείται από 21 μελέτες σάρωσης ανθρώπινου γονιδιώματος (GWAS) και συνέδεσε 16 διαφορετικούς πολυμορφισμούς με τη γλυκόζη και την ινσουλίνη νηστείας, με τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (δίωρη γλυκόζη και ινσουλίνη), καθώς και με την πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Οι τιμές της γλυκόζης νηστείας είναι ιδιαίτερα σημαντικές, δεδομένου πως βοηθούν στην ανεύρεση προδιαβητικών ατόμων, ενώ η διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης είναι δείκτης της ανεπαρκούς λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος αλλά και της ελαττωμένης μάζας τους.

Η επίδραση στις τιμές των γλυκαιμικών δεικτών που θα αναφερθεί πιο κάτω αφορά κάθε φορά την ύπαρξη ενός αλληλόμορφου κινδύνου (ετεροζυγώτες). Πιο συγκεκριμένα, ο πολυμορφισμός rs560887 που βρίσκεται κοντά στο γονίδιο G6PC2 οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης νηστείας κατά 0,075mmol/l, μείωση της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,007 pmol/l, αύξηση της γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,017 mmol/l και μείωση της ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,031 pmol/l. Το εν λόγω γονίδιο κωδικοποιεί το ένζυμο φωσφατάση της 6- φωσφογλυκόζης που καταλύει την υδρόλυση της 6 φωσφογλυκόζης κατά τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονολυτική πορεία, οδηγώντας σε απελευθέρωση γλυκόζης στο αίμα (Martin et al. 2001). Συνεχίζοντας, ο πολυμορφισμός rs10830963 κοντά στο γονίδιο MTNR1B συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,067mmol/l,

με μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,006 pmol/l, με αύξηση της δώρης γλυκόζης κατά 0,056 mmol/l και με αύξηση της δώρης ινσουλίνης κατά 0,034 pmol/l. Το συγκεκριμένο γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που συνιστά τον υποδοχέα της μελατονίνης (ορμόνη που παράγεται από την επίφυση) και εμπλέκεται στον κirkάδιο ρυθμό (Dupuis et al. 2010). Ο επόμενος πολυμορφισμός που έχει συσχετισθεί με τους γλυκαιμικούς δείκτες είναι ο rs4607517 με κοντινότερο γονίδιο το GCK. Αποτέλεσμα του πολυμορφισμού είναι αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,062 mmol/l, αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,004 pmol/l, αύξηση των επιπέδων δώρης γλυκόζης κατά 0,097 mmol/l και μείωση των επιπέδων δώρης ινσουλίνης κατά 0,012 pmol/l (Dupuis et al. 2010). Προϊόν του γονιδίου αυτού είναι η γλυκοκινάση, μια πρωτεΐνη που εκφράζεται μόνο στο ήπαρ και στα β κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης στο συκώτι και στο πάγκρεας εξαρτάται από τη δραστικότητα του ενζύμου, καθώς η γλυκοκινάση φωσφορυλιώνει τη γλυκόζη στο πρώτο στάδιο της γλυκόλυσης (Matsutani et al. 1992). Επιπρόσθετα, ο πολυμορφισμός rs2191349 κοντά στα γονίδια DGKB και TMEM195 οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,030 mmol/l, μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,002 pmol/l, μείωση των επιπέδων δώρης ινσουλίνης κατά 0,006 pmol/l. Αναφέρεται πως το γονίδιο DGKB κωδικοποιεί τον β ισότυπο της καταλυτικής περιοχής της κινάσης της διακυλογλυκερόλης, η οποία ρυθμίζει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του δευτερογενούς αγγελιαφόρου διακυλογλυκερόλη, ενώ το γονίδιο TMEM195 κωδικοποιεί τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη 195, μια φωσφοπρωτεΐνη που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ (Dupuis et al. 2010). Προχωρώντας, ο πολυμορφισμός rs780094 κοντά στο γονίδιο GCKR σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,029 mmol/l, με αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,032 pmol/l και με μείωση των επιπέδων δώρης γλυκόζης κατά 0,091 mmol/l (Dupuis et al. 2010). Το συγκεκριμένο γονίδιο κωδικοποιεί μια ρυθμιστική πρωτεΐνη που αναστέλλει τη γλυκοκινάση στο ήπαρ και στα βήτα κύτταρα του παγκρέατος (Farrelly et al. 1999). Ο πολυμορφισμός rs11708067 κοντά στο γονίδιο ADCY5 οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,027 mmol/l, σε μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,011 pmol/l, σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,094 mmol/l, σε αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά 0,008 pmol/l. Το εν λόγω γονίδιο κωδικοποιεί την αδενυλική κυκλάση 5, η οποία καταλύει την παραγωγή της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) (Dupuis et al. 2010). Περισσότερες λεπτομέρειες γι' αυτό το γονίδιο θα αναλυθούν στην παράγραφο 1.8. Ο επόμενος πολυμορφισμός που επηρεάζει τους γλυκαιμικούς δείκτες είναι ο rs7944584. Το κοντινότερο γονίδιο είναι το MADD που κωδικοποιεί τη μιτογόνο ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση, η

οποία εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό των β κυττάρων του παγκρέατος, συμβάλλει στη διατήρηση της μάζας των β κυττάρων και στην έκκριση ινσουλίνης. Ο προαναφερθείς πολυμορφισμός έχει ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,021 mmol/l, αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,002 pmol/l, μείωση των επιπέδων δίωρης γλυκόζης κατά 0,017 mmol/l, μείωση των επιπέδων δίωρης ινσουλίνης κατά 0,019 pmol/l (Dupuis et al. 2010). Επίσης, ο πολυμορφισμός rs10885122 κοντά στο γονίδιο ADRA2A έχει ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,022 mmol/l, αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,001 pmol/l, αύξηση των επιπέδων δίωρης γλυκόζης κατά 0,017 mmol/l, μείωση των επιπέδων δίωρης ινσουλίνης κατά 0,051 pmol/l. Το εν λόγω γονίδιο κωδικοποιεί έναν αδρενεργικό υποδοχέα που εκφράζεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος και η ενεργοποίησή του πιθανώς τροποποιεί την απελευθέρωση ινσουλίνης (Dupuis et al. 2010). Εν συνεχεία, ο πολυμορφισμός rs174550 κοντά στο γονίδιο FADS1 οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,017 mmol/l, μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,011 pmol/l, αύξηση των επιπέδων δίωρης γλυκόζης κατά 0,013 mmol/l, μείωση των επιπέδων δίωρης ινσουλίνης κατά 0,003 pmol/l. Το συγκεκριμένο γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, τη δεσατουράση 1 των λιπαρών οξέων. Ένα από τα προϊόντα της δράσης του ενζύμου αυτού είναι το αραχιδονικό οξύ, το οποίο αυξάνει τη μεσολαβούμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης (Dupuis et al. 2010). Ο επόμενος πολυμορφισμός rs11605924 κοντά στο γονίδιο CRY2 συνδέεται με αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,015 mmol/l, με αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,001 pmol/l, με αύξηση των επιπέδων δίωρης γλυκόζης κατά 0,023 mmol/l και με αύξηση των επιπέδων δίωρης ινσουλίνης κατά 0,006 pmol/l. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί το κρυπτόχρωμα 2 που εμπλέκεται στον κirkάδιο ρυθμό και μηδενική μετάλλαξη οδηγεί σε διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (Dupuis et al. 2010). Από τη μετα-ανάλυση αυτή επίσης προέκυψε πως ο πολυμορφισμός rs11920090 κοντά στο γονίδιο SLC2A2 συνδέεται με αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,020 mmol/l, με αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,002 pmol/l, με αύξηση των επιπέδων δίωρης γλυκόζης κατά 0,015 mmol/l και με μείωση των επιπέδων δίωρης ινσουλίνης κατά 0,022 pmol/l. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί το μεταφορέα GLUT 2 που είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά της γλυκόζης μέσα στα β κύτταρα του παγκρέατος και για την πυροδότηση της έκκρισης ινσουλίνης (Dupuis et al. 2010). Ο επόμενος πολυμορφισμός που έχει μελετηθεί είναι ο rs7034200 κοντά στο γονίδιο GLIS3 και συνδέεται με αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,018 mmol/l, με μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,014 pmol/l, με αύξηση των επιπέδων δίωρης γλυκόζης κατά 0,037 mmol/l και με αύξηση των επιπέδων δίωρης ινσουλίνης κατά 0,010 pmol/l. Το γονίδιο κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα που συμμετέχει στην

οντογένεση των β παγκρεατικών κυττάρων (Dupuis et al. 2010). Συνεχίζοντας, ο πολυμορφισμός rs340874 κοντά στο γονίδιο PROX 1 προκαλεί αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,013 mmol/l, μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,002 pmol/l, αύξηση δίωρης γλυκόζης κατά 0,030 mmol/l και μείωση της δίωρης ινσουλίνης κατά 0,007 pmol/l. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που έχει ρόλο συγκαταστολέα του ηπατοκυτταρικού πυρηνικού παράγοντα 4a 64, ο οποίος επηρεάζει την ανάπτυξη των βήτα κυττάρων του παγκρέατος (Dupuis et al. 2010). Ο πολυμορφισμός rs11071657 κοντά στο γονίδιο C2CD4B σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,008 mmol/l, με μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,009 pmol/l, με μείωση της δίωρης γλυκόζης κατά 0,065 mmol/l και με μείωση της δίωρης ινσουλίνης κατά 0,006 pmol/l. Το γονίδιο αυτό εκφράζεται στο πάγκρεας, αλλά ο ρόλος του στην ομοιόσταση της γλυκόζης παραμένει ασαφής (Dupuis et al. 2010). Επιπρόσθετα, ο πολυμορφισμός rs13266634 κοντά στο γονίδιο SLC30A8 συνδέεται με αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,027 mmol/l, με μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,004 pmol/l, με αύξηση των επιπέδων δίωρης γλυκόζης κατά 0,093 mmol/l και με μείωση των επιπέδων δίωρης ινσουλίνης κατά 0,011 pmol/l. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη μεταφορέα ψευδαργύρου, η οποία είναι υπεύθυνη για την εκροή του από το κύτταρο και εκφράζεται στο πάγκρεας (Seve et al. 2004). Ακόμα ένας πολυμορφισμός, ο rs35767 κοντά στο γονίδιο IGF1 έχει συσχετισθεί με τους γλυκαιμικούς δείκτες, καθώς το εν λόγω γονίδιο κωδικοποιεί τον ινσουλινομιμητικό παράγοντα ανάπτυξης 1 και μηδενικές μεταλλάξεις σε αυτό έχουν συνδεθεί με διαταραγμένη ομοιόσταση γλυκόζης και με ινσουλινοαντίσταση. Η ύπαρξη του πολυμορφισμού αυτού οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,012 mmol/l, σε αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,010 pmol/l, σε αύξηση των επιπέδων δίωρης γλυκόζης κατά 0,027 mmol/l και σε αύξηση των επιπέδων δίωρης ινσουλίνης κατά 0,015 pmol/l (Dupuis et al. 2010). Ένα ακόμα γονίδιο έχει συσχετισθεί ιδιαίτερα με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αυτό είναι το TCF7L2. Αρκετοί πολυμορφισμοί κοντά σε αυτό φαίνεται πως επιδρούν στα επίπεδα γλυκαιμικών δεικτών, όπως ο πολυμορφισμός rs7903146 που οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,012 mmol/l, σε μείωση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας κατά 0,012 pmol/l, σε αύξηση των επιπέδων δίωρης γλυκόζης κατά 0,118 mmol/l και σε αύξηση των επιπέδων δίωρης ινσουλίνης κατά 0,010pmol/l. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη μεταγραφικό παράγοντα, η οποία ρυθμίζει το γονίδιο της προγλυκαγόνης που με τη σειρά του κωδικοποιεί το γλυκαγονοειδές πεπτίδιο 1 (GLP-1), το οποίο εμπλέκεται στην ομοιόσταση της γλυκόζης αίματος (Tong et al. 2009).

Συνοψίζοντας, οι προαναφερθέντες πολυμορφισμοί επιδρούν στα επίπεδα των γλυκαιμικών δεικτών, δηλαδή της γλυκόζης νηστείας, της δώρης γλυκόζης, της ινσουλίνης νηστείας και της δώρης ινσουλίνης. Ωστόσο δεν έχουν συνδεθεί όλα αυτά τα γονίδια με τον ίδιο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Συγκεκριμένα, ο πολυμορφισμός rs7903146 κοντά στο γονίδιο TCF7L2 έχει συσχετισθεί με 1,4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη στους ετεροζυγώτες (Seve et al. 2004), ενώ οι ομοζυγώτες έχουν 1,968 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα (Tong et al. 2009). Επίσης, ο πολυμορφισμός rs11708067 κοντά στο γονίδιο ADCY5 σχετίζεται με 1,12 μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, ενώ ο πολυμορφισμός rs13266634 κοντά στο γονίδιο SLC30A8 με 1,15 μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης. Οι υπόλοιποι πολυμορφισμοί συνδέονται με αύξηση του κινδύνου από 1- 9% (Seve et al. 2004).

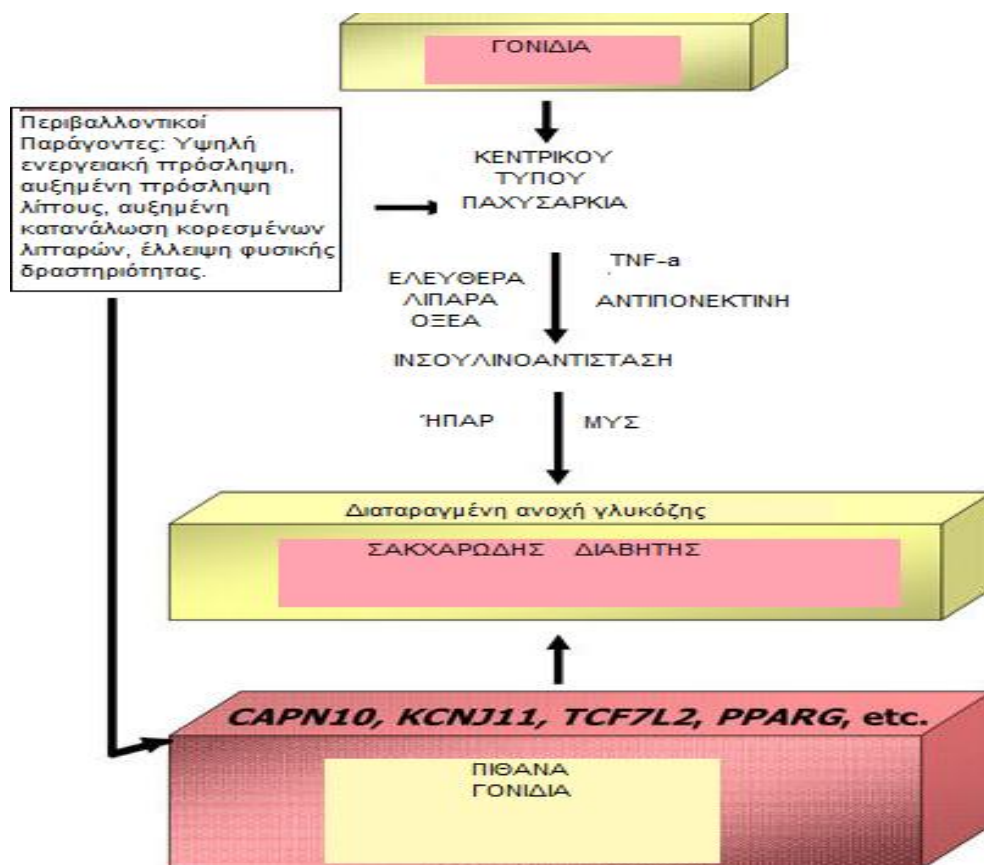
Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται στην πρώτη στήλη οι κυριότεροι πολυμορφισμοί που έχουν συνδεθεί με τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης, στη δεύτερη στήλη τα κοντινότερα γονίδια στους εν λόγω πολυμορφισμούς και στην τρίτη στήλη τα φυσιολογικά αλληλόμορφα και τα αλληλόμορφα κινδύνου.

SNP	Κοντινότερο γονίδιο/α	Αλληλόμορφα (κινδύνου /φυσιολογικό)
rs560887	G6PC2	C/T
rs10830963	MTNR1B	G/C
rs4607517	GCK	A/G
rs2191349	DGKB-TMEM195	T/G
rs780094	GCKR	C/T
rs11708067	ADCY5	A/G
rs7944584	MADD	A/T
rs174550	FADS1	T/C
rs11605924	CRY2	A/C
rs11920090	SLC2A2	T/A
rs7034200	GLIS3	A/C
rs340874	PROX1	C/T
rs11071657	C2CD4B	A/G
rs13266634	SLC30A8	C/T
rs7903146	TCF7L2	T/C
rs35767	IGF1	G/A
rs10885122	ADRA2A	G/T

Πίνακας 1.4

1.7 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί ιδιαίτερα ο κλάδος της διατροφογενετικής. Ως διατροφογενετική ορίζεται ο τρόπος με τον οποίο η γενετική ποικιλομορφία επηρεάζει την αλληλεπίδραση μεταξύ βιοδραστικών διαιτητικών συστατικών και υγείας-ασθένειας. Επίσης, περιλαμβάνει τον εντοπισμό των αλληλομόρφων των γονιδίων που σχετίζονται με διαφοροποιημένη φυσιολογική απόκριση στα θρεπτικά συστατικά (DeBusk et al. 2005). Η εξέλιξη και η ερμηνεία της διατροφογενετικής μπορεί να συμβάλλει στην υιοθέτηση εξατομικευμένων ιατρικών πρακτικών και διατροφικών παρεμβάσεων, να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης ορισμένων ασθενειών και εν γένει να αποτελέσει αρωγό στην πρόληψη και τη θεραπεία τους (Qi and Liang 2010). Είναι πλέον γνωστό πως οι ανθυγιεινές συνήθειες δεν επηρεάζουν όλα τα άτομα στον ίδιο βαθμό και γι' αυτό ευθύνεται το γενετικό υπόβαθρό τους (Qi et al. 2008).



Εικόνα 1.4: Συσχέτιση μεταξύ γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα γονίδια σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση και τελικά σε διαβήτη. Οι περιβαλλοντικοί

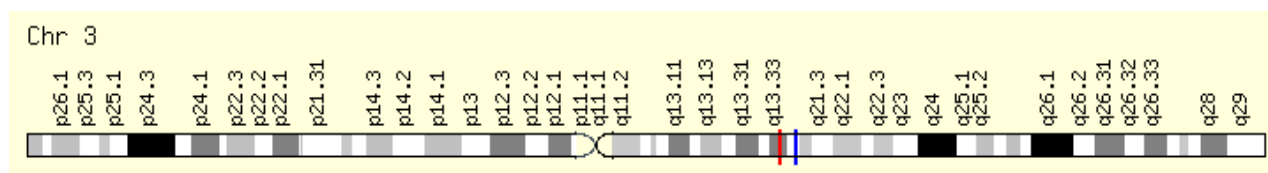
παράγοντες μπορούν επίσης να δράσουν σε συνεργασία με τα γονίδια κινδύνου για ΣΔ 2 και να προκαλέσουν άμεσα την παθογένεση του ΣΔ 2 (προσαρμοσμένη από Dedoussis et al. 2007).

Όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και διατροφικών παραγόντων που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αρκετές έρευνες στρέφονται σε αυτόν τον τομέα και ολόένα και περισσότερα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την παραπάνω συσχέτιση. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα μιας έρευνας (Florez et al. 2006) έδειξαν πως η ύπαρξη του πολυμορφισμού rs12255372 του γονιδίου TCF7L2 φάνηκε να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ 2 στα άτομα παρέμβασης (μειωμένη πρόσληψη ολικού και κορεσμένου λίπους, αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών, μέτρια άσκηση για μισή ώρα την ημέρα), εν συγκρίσει με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και για τον πολυμορφισμό rs7903146. Επίσης, μια πρόσφατη μελέτη των Fisher και συνεργατών, εξήγαγε το συμπέρασμα πως κατανάλωση 50 γραμμαρίων τροφίμων ολικής άλεσης την ημέρα οδηγούν σε μείωση κατά 14% του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 στους ομοζυγώτες για το φυσιολογικό αλληλόμορφο, ενώ στους φέροντες το αλληλόμορφο κινδύνου, φάνηκε πως τα ευεργετικά αποτελέσματα της κατανάλωσης τροφίμων ολικής άλεσης έπαυαν να υφίστανται (Fisher et al. 2009).

Αναφορικά με το γονίδιο TCF7L2 διεξήχθη μια ακόμα έρευνα σε γυναίκες η, οποία προσπάθησε να εξακριβώσει τη σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού rs12255372 κοντά στο συγκεκριμένο γονίδιο και της πιθανότητας εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με το γλυκαιμικό φορτίο, τον γλυκαιμικό δείκτη, το περιεχόμενο φυτικών ινών στα δημητριακά και τους συνολικούς υδατάνθρακες στη δίαιτα. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως άτομα ομόζυγα για το αλληλόμορφο κινδύνου (TT) που ακολουθούσαν δίαιτα υψηλού γλυκαιμικού φορτίου ή υψηλού γλυκαιμικού δείκτη είχαν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ 2. Ανάμεσα στα άτομα που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο για το γλυκαιμικό φορτίο και το γλυκαιμικό δείκτη, τα άτομα που έφεραν δύο αντίγραφα του αλληλομόρφου κινδύνου είχαν 2,71 και 2,69 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης ΣΔ 2 αντίστοιχα, συγκριτικά με τα άτομα που είχαν γονότυπο GG (Cornelis et al. 2009). Επιπλέον, βρέθηκε πως τα άτομα με γονότυπο TT είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 όταν βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης φυτικών ινών από τα δημητριακά, καθώς αυξημένη πρόσληψη αυτών μετριάζει τον κίνδυνο πιθανώς επηρεάζοντας την ποιότητα των υδατανθράκων, μειώνοντας την ποσότητα ή το ποσοστό των υδατανθράκων που απορροφώνται και βελτιώνοντας την ινσουλινοευαισθησία (Montonen et al. 2003). Να σημειωθεί πως δεν προέκυψε συσχέτιση για το σύνολο των υδατανθράκων της δίαιτας με τον υπό εξέταση πολυμορφισμό.

Μια άλλη έρευνα έδωσε έμφαση στην αλληλεπίδραση της κατανάλωσης τροφίμων ολικής άλεσης με γενετικούς τόπους που επηρεάζουν τη γλυκόζη και την ινσουλίνη νηστείας. Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση εστίασε στην ανάλυση 14 ερευνών και κατέληξε στο συμπέρασμα πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των τροφίμων ολικής άλεσης και του πολυμορφισμού rs780094 κοντά στο γονίδιο GCKR σε σχέση με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας. Φάνηκε πως παρουσία του αλληλομόρφου κινδύνου η ινσουλίνη νηστείας κυμαίνεται σε υψηλότερα επίπεδα μετά την κατανάλωση τροφίμων ολικής άλεσης, εν συγκρίσει με τα άτομα που φέρουν το φυσιολογικό αλληλόμορφο (Nettleton et al. 2010). Συνεχίζοντας, μια έρευνα, η οποία διερεύνησε τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων και διατροφικών προτύπων, δημιούργησε ένα γενετικό σκορ για να εκφραστεί η γενετική προδιάθεση. Οι γενετικοί τόποι που εμπερικλείονταν ήταν οι εξής :HHEX, CDKAL1, IGF2BP2, SLC30A8, WFS1, CDKN2A/B, TCF7L2, PPARG και KCNJ11 (Cornelis et al. 2009). Οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σε χαμηλού, μεσαίου και υψηλού γενετικού κινδύνου. Φάνηκε λοιπόν πως το γενετικό σκορ αλληλεπιδρά με το δυτικού τύπου διατροφικό πρότυπο (van Dam et al. 2002), δηλαδή σε όσο υψηλότερο τεταρτημόριο βρίσκεται κάποιο άτομο με υψηλό γενετικό σκορ τόσο μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Qi et al. 2009). Μια ακόμα σημαντική αλληλεπίδραση γονιδίου και θρεπτικού συστατικού είναι η σχέση του πολυμορφισμού Pro12Ala στον PPAR γ γενετικό τόπο με την αναλογία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων προς κορεσμένων. Αναλυτικότερα, μεγάλη είναι η σημασία του PPAR γ στην ινσουλινευαισθησία και την παχυσαρκία (Barroso et al. 1999). Έχει προταθεί η θεωρία πως τα λιπαρά οξέα αποτελούν προσδέτες του PPAR γ , ενώ η ικανότητά σύνδεσης με αυτόν εξαρτάται από το μήκος τους και το βαθμό αποκορεσμού τους (Kliwer et al. 1997; Desvergne and Wahli 1999). Μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ του λόγου πολυακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα και της ινσουλίνης νηστείας, ως προς τον πολυμορφισμό Pro12Ala και προέκυψε το εξής: όσο ο λόγος αυξάνεται υπάρχει η τάση η ινσουλίνη νηστείας να μειώνεται στους φορείς του σπάνιου αλληλομόρφου, αλλά όχι στους ομοζυγώτες για το κοινό αλληλόμορφο (Luan et al. 2001). Αναφέρεται επίσης, πως πρόσφατη έρευνα μελέτησε τη σχέση του πολυμορφισμού G972R στο γονίδιο IRS-1 με την ινσουλινευαισθησία και τον τύπο της δίαιτας. Διαπιστώθηκε πως τα ετερόζυγα άτομα (GR) είχαν μεγαλύτερη ινσουλινευαισθησία όταν ακολουθούσαν δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες (57% της συνολικής ενέργειας) συγκριτικά με τους ομοζυγώτες (GG) (Marin et al. 2011).

1.8 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ADCY5



Το γονίδιο ADCY5, δηλαδή το γονίδιο της αδενυλικής κυκλάσης 5 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3 (3q13.2-q21), αποτελείται από 21 εξώνια και έχει μήκος 167 kb. Κωδικοποιεί την αδενυλική κυκλάση 5, η οποία ανήκει στην οικογένεια των ενζύμων των αδενυλικών κυκλάσεων που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στην καρδιά και στους όρχεις, σε μέτριο βαθμό στον εγκέφαλο, στον προστάτη, στις ωοθήκες, στο λεπτό έντερο, στο παχύ έντερο και σε μικρό βαθμό στους πνεύμονες και το ήπαρ. Οι αδενυλικές κυκλάσες συνιστούν ένζυμα που μετατρέπουν την 5'τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) σε 3', 5' μονοφωσφορική αδενοσίνη και σε πυροφωσφορικό οξύ. Στα θηλαστικά υπάρχουν δέκα διαφορετικές ισομορφές αδενυλικής κυκλάσης, οι εννέα εξ' αυτών συνδέονται στη μεμβράνη κυττάρων σε ιστούς όπως οι νευρώνες και οι μύες και η μία ισομορφή που είναι διαλυτή, εκφράζεται κυρίως στους όρχεις. Οι δέκα ισομορφές της αδενυλικής κυκλάσης μπορούν να διαιρεθούν σε πέντε διακριτές κατηγορίες βάσει των λειτουργικών τους γνωρισμάτων. Με αυτόν το διαχωρισμό προκύπτουν οι AC1, AC3 και AC8 που είναι ευαίσθητες στο σύμπλοκο ασβεστίου-καλμοδουλίνης, οι AC2, AC4 και AC7 που διεγείρουν τις υπομονάδες β και γ της πρωτεΐνης G, οι AC5 και AC6 που διαφέρουν καθώς δεν αναστέλλεται η δράση τους από ιόντα ασβεστίου, η AC9 που δεν είναι ευαίσθητη στη φορσκολίνη (forskolin) και η sAC, η διαλυτή δηλαδή μορφή, που είναι παρόμοια με εκείνη των κυανοβακτηρίων. Οι αδενυλικές κυκλάσες ρυθμίζονται μέσω μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων, όπως η φωσφορυλίωση, οι πρωτεΐνες G, το ασβέστιο, η καλμοδουλίνη, η φορσκολίνη, το πυροφωσφορικό οξύ (Ludwig and Seuwen 2002). Διαταραχές στη λειτουργία της αδενυλικής κυκλάσης έχουν ενοχοποιηθεί για εθισμό στο αλκοόλ και τα οπιοειδή, ενώ συνδέονται με διάφορες ασθένειες όπως το αδένωμα του θυρεοειδούς και η χονδροδυσπλασία (Sodeman W and Sodeman T 1985). Όσον αφορά την αδενυλική κυκλάση 5, όταν αυτή δεσμευτεί στον αντίστοιχο υποδοχέα στα βήτα κύτταρα του παγκρέατος, το γλυκαγονοειδές πεπτίδιο 1 (GLP 1), μέσω της μεσολάβησης του cAMP, επάγει την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A, με αποτέλεσμα τη μεταγραφή του γονιδίου της προινσουλίνης και τη διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης (Drucker 2007).

1.8.1 ΓΟΝΙΔΙΟ ADCY5 ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Το εν λόγω γονίδιο έχει συνδεθεί πρόσφατα με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Λίγες είναι οι έρευνες που απαρτίζουν την υπάρχουσα βιβλιογραφία και αυτές κυρίως επικεντρώνονται στη συσχέτιση του γονιδίου ADCY5 με τη γλυκόζη νηστείας, τη δίωρη γλυκόζη και την έκκριση ινσουλίνης. Επίσης, το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει εστιασθεί και στη σχέση που υπάρχει μεταξύ διαφόρων πολυμορφισμών στο συγκεκριμένο γονίδιο και στο βάρος γέννησης των βρεφών που φέρουν τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς. Αναλυτικότερα, οι εν λόγω πολυμορφισμοί οδηγούν σε χαμηλότερο βάρος γέννησης, το οποίο έχει συνδεθεί με τη μετέπειτα εκδήλωση χρόνιων ασθενειών, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, υψηλή αρτηριακή πίεση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Barker et al. 1993; Jarvelin et al. 2004). Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτές τις διαδικασίες δεν είναι ακόμα πλήρως αποσαφηνισμένοι. Ο πολυμορφισμός rs9883204 κοντά στο γονίδιο ADCY5 σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κατά 1,12 φορές, με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,027 mmol/l και με διαταραγμένη λειτουργία των β κυττάρων του παγκρέατος, γεγονός που υποδεικνύει κάποια διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης (Freathy et al. 2010). Μια πρόσφατη έρευνα μελέτησε την επίδραση πολυμορφισμών κοντά στο γονίδιο ADCY5 στις τιμές της δίωρης γλυκόζης αίματος. Τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά την από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη αποτελούν κλινικούς δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο πολυμορφισμός ο οποίος συσχετίστηκε σημαντικά με τη δίωρη γλυκόζη ήταν ο rs2877716. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου C παρουσιάζεται αύξηση των επιπέδων δίωρης γλυκόζης κατά 0,09 mmol/l. Προκειμένου να ξεκαθαριστεί αν αυτή η συσχέτιση αντανακλά διαφορές στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας ή επηρεάζεται κατά κύριο λόγο η απόκριση του οργανισμού στην πρόκληση με γλυκόζη, επαναλήφθηκε η ανάλυση συμπεριλαμβάνοντας τη γλυκόζη νηστείας ως συμμεταβλητή. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο αναφερόμενος πολυμορφισμός σχετίζεται τόσο με τη δίωρη γλυκόζη, όσο και με τη γλυκόζη νηστείας. Επιπρόσθετα, το C αλληλόμορφο κινδύνου συσχετίστηκε και με χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, ενώ τα άτομα που φέρουν το C αλληλόμορφο έχουν 1,12 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν διαβήτη τύπου 2, εν συγκρίσει με τα άτομα που φέρουν το φυσιολογικό αλληλόμορφο (Saxena et al. 2010).

1.8.2 Ο ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ rs11708067 ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ADCY5

Μια μεγάλη μετα-ανάλυση των Dupuis και συνεργατών εξέτασε την επίδραση διαφόρων πολυμορφισμών στα επίπεδα γλυκαιμικών δεικτών σε μη διαβητικά άτομα. Ο πολυμορφισμός rs11708067 κοντά στο γονίδιο ADCY5 συσχετίστηκε σημαντικά με τη γλυκόζη νηστείας, με τη δίωρη γλυκόζη και με τον κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα που φέρουν ένα αντίγραφο του αλληλομόρφου κινδύνου A έχουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,027 mmol/l, αυξημένα επίπεδα δίωρης γλυκόζης κατά 0,094 mmol/l και 1,12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 συγκριτικά με τα άτομα που φέρουν δύο αντίγραφα του φυσιολογικού αλληλομόρφου G. Επίσης, ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός σχετίστηκε και με μείωση στις τιμές του δείκτη HOMA-B, ο οποίος είναι ενδεικτικός της λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος, κατά 0,023. Η μείωση που παρατηρήθηκε στα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας κατά 0,011 pmol/l και στη δίωρη ινσουλίνη κατά 0,008 pmol/l δεν πληρούσε τα κριτήρια της στατιστικής σημαντικότητας (Dupuis et al. 2010). Παρατηρείται, επομένως η ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ του εν λόγω πολυμορφισμού και των επιπέδων γλυκαιμικών δεικτών. Να σημειωθεί πως ο πολυμορφισμός rs11708067 βρίσκεται σε ισχυρή ανισορροπία σύνδεσης με έναν άλλον πολυμορφισμό στο ίδιο γονίδιο, ο οποίος αναφέρθηκε παραπάνω, ο rs2877716. Δεδομένου του ρόλου του γονιδίου της αδενυλικής κυκλάσης 5 στον κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ 2 κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διεξαγωγή ερευνών που θα ασχοληθούν με αυτό το ζήτημα, ώστε να διαλευκανθεί πλήρως η συσχέτιση και να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Τα επίπεδα γλυκαιμικών δεικτών εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες και ανάμεσα σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται τόσο γενετικοί, όσο και διατροφικοί παράγοντες. Τα τελευταία έτη, μελετώντας το ρόλο διαφόρων πολυμορφισμών, γίνεται σημαντική προσπάθεια να εντοπιστούν τα γονίδια εκείνα τα οποία εμπλέκονται στην αύξηση της γλυκόζης νηστείας Πέρα από τους πολυμορφισμούς που δρουν ανεξάρτητα επηρεάζοντας τη γλυκόζη νηστείας και κατ' επέκταση την πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αναμένεται ότι κάποιοι πολυμορφισμοί ενδεχομένως αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθιστώντας κάποια αλληλόμορφα σημαντικά μόνο υπό συγκεκριμένο καθεστώς έκθεσης του ατόμου στους παράγοντες αυτούς. Από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες σημαντικός είναι ο ρόλος της διαίτας, καθώς η έκθεση στην περίπτωση αυτή συμβαίνει σε καθημερινή βάση.

Με βάση όσα προαναφέρθηκαν σκοπός της παρούσας μελέτης που αποτελεί μέρος της μελέτης THISEAS (**THISEAS** – **T**he **H**ellenic study of **I**nteractions between **S**nps and **E**ating in **A**therosclerosis **S**usceptibility) είναι (α) η συσχέτιση του πολυμορφισμού rs11708067 του γονιδίου ADCY5 με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, (β) η μελέτη της αλληλεπίδρασης του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με τα διατροφικά πρότυπα ως προς τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε υγιείς ενήλικες. Γι' αυτόν το σκοπό, θα μελετηθεί η επίδραση ενός διατροφικού σκορ, ώστε να καθοριστεί κατά πόσον υψηλότερο σκορ στο Υγιεινό Διατροφικό Πρότυπο μετριάξει την αύξηση στη γλυκόζη που προκαλείται από τον υπό μελέτη πολυμορφισμό.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 ΔΕΙΓΜΑ

Το δείγμα της έρευνας συνίστατο από 829 άτομα. Η συλλογή του δείγματος πραγματοποιήθηκε από (α) τα Κέντρα Ανοιχτής Προστασίας Ηλικιωμένων (Κ.Α.Π.Η) της Καλλιθέας, Μοσχάτου και Νέας Σμύρνης και (β) από τα νοσηλευτικά ιδρύματα Ωνάσειο Καρδιολογικό Κέντρο, ΓΝΑ Αττικό, ΓΝΑ Νίκαια και Ευρωκλινική. Η συμμετοχή των ηλικιωμένων στη μελέτη ήταν εθελοντική ύστερα από ενυπόγραφη συναίνεσή τους. Ο σχεδιασμός και η διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης είχε την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου. Τα άτομα που επιλέχθηκαν για τη συμμετοχή στη μελέτη πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής, δηλαδή ανήκαν στη λευκή φυλή, βρίσκονταν σε κατάσταση νηστείας και δεν είχαν ήδη εκδηλωμένο σακχαρώδη διαβήτη (είτε δεν αυτοανέφεραν την ύπαρξή του, είτε δε λάμβαναν αντιδιαβητική φαρμακευτική αγωγή, είτε είχαν γλυκόζη νηστείας ≤ 126 mg/dL).

3.2 ΣΥΛΛΟΓΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια συνεντεύξεων από ομάδα ειδικά εκπαιδευμένου προσωπικού. Τα δεδομένα αυτά αφορούσαν: ιατρικό και οικογενειακό ιστορικό, ανθρωπομετρικά στοιχεία, δεδομένα του τρόπου ζωής, όπως διαιτητικές συνήθειες, εκτίμηση επιπέδου φυσικής δραστηριότητας, δημογραφικά στοιχεία. Από ιατρούς πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μετά από δωδεκάωρη νηστεία. Απομονώθηκε βιολογικό υλικό (DNA, πλάσμα/ορός) και πραγματοποιήθηκαν βασικές εργαστηριακές αναλύσεις βιομορίων. Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια παρακάτω.

3.2.1 ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Από τους συμμετέχοντες λήφθηκε αναλυτικό ιατρικό ιστορικό και έγινε αναλυτική καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής πριν και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Ως μη διαβητικά ορίστηκαν τα άτομα με γλυκόζη νηστείας ≤ 126 mg /dl ή όσα δε λάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη.

3.2.2 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Λήφθηκε αναλυτικό οικογενειακό ιστορικό για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, για τους πρώτου βαθμού συγγενείς. Επιπλέον, λήφθηκε οικογενειακό ιστορικό για στεφανιαία νόσο, υπέρταση, θρόμβωση, υπερχοληστερολαιμία, καρκίνο.

3.2.3 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

Για κάθε εθελοντή συμπληρώθηκε ερωτηματολόγιο που αφορούσε σε δημογραφικούς παράγοντες (ημερομηνία γέννησης, κάπνισμα, επίπεδο μόρφωσης, κοινωνικοοικονομικό επίπεδο). Οι νυν και οι πρώην καπνιστές θεωρήθηκε πως είχαν θετικό ιστορικό καπνίσματος.

3.2.4 ΑΙΜΟΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ:

Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε ύστερα από 12ωρη νηστεία. Η εργαστηριακή ανάλυση περιελάμβανε πλήρη εξέταση αίματος καθώς και εκτίμηση των επιπέδων βιομορίων, όπως γλυκόζης, ινσουλίνης, ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης, HDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων.

3.2.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

Στους εθελοντές πραγματοποιήθηκαν οι εξής μετρήσεις:

(α) Ύψος

Το ύψος μετρήθηκε στο πλησιέστερο 0,5 cm με σταθερό κατακόρυφο αναστημόμετρο και μετρήθηκε από την κορυφή του κρανιακού θόλου μέχρι το επίπεδο των πελμάτων. Οι εξεταζόμενοι τοποθετούνταν στο αναστημόμετρο όρθιοι, χωρίς παπούτσια και κάλτσες, με τις πτέρνες ενωμένες, τα γόνατα ίσια, τους ώμους χαλαρούς και τις παλάμες να ακουμπούν στους μηρούς. Οι πτέρνες, οι γλουτοί, το θωρακικό κύρτωμα της σπονδυλικής στήλης και η οπίσθια επιφάνεια του κρανίου να εφάπτονται στον κατακόρυφο άξονα του οργάνου. Επίσης, ζητήθηκε από τους εξεταζόμενους να τοποθετούν το κεφάλι τους στη θέση Frankfort horizontal plane, δηλαδή σε θέση ώστε η ευθεία γραμμή μεταξύ του χαμηλότερου σημείου του οφθαλμικού κόγχου και της χόνδρινης προβολής μπροστά από το εξωτερικό άνοιγμα του πτερυγίου του αυτιού να είναι οριζόντια. Σε αυτή τη θέση, οι εξεταζόμενοι έπαιρναν μια αργή και βαθιά εισπνοή, ώστε να εκταθεί η σπονδυλική στήλη, και την κρατούσαν μέχρι να ολοκληρωθεί η μέτρηση (Μανιός 2006).

(β) Βάρος

Το σωματικό βάρος των εθελοντών μετρήθηκε με ηλεκτρονικό ζυγό ακριβείας στο πλησιέστερο 0,5 kg με ελαφρύ ρουχισμό και χωρίς παπούτσια. Οι εξεταζόμενοι τοποθετούνταν στο ζυγό όρθιοι, ακίνητοι στο κέντρο της πλατφόρμας του ζυγού και ζητήθηκε να κοιτάζουν μπροστά χωρίς να στηρίζονται κάπου.

(γ) Δείκτης μάζας σώματος

Ο δείκτης μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ-Body Mass Index, BMI) υπολογίστηκε με τον τύπο $\Delta.Μ.Σ. = \text{Βάρος (kg)} / \text{Ύψος (m}^2\text{)}$. Με βάση την τιμή Δ.Μ.Σ., οι εθελοντές χαρακτηρίστηκαν ως λιποβαρείς ($\Delta.Μ.Σ. < 18,5 \text{ kg/m}^2$), φυσιολογικού βάρους ($18,5 \text{ kg/m}^2 < \Delta.Μ.Σ. < 24,9 \text{ kg/m}^2$), υπέρβαροι ($25,0 \text{ kg/m}^2 < \Delta.Μ.Σ. < 29,9 \text{ kg/m}^2$) ή παχύσαρκοι ($\Delta.Μ.Σ. > 30,0 \text{ kg/m}^2$).

(ε) Περιφέρεια μέσης και γλουτών

Οι περιφέρειες μέσης και γλουτών μετρήθηκαν με μη ελαστική βαθμονομημένη ταινία στο πλησιέστερο 0,1 cm. Οι εξεταζόμενοι τοποθετούνταν όρθιοι με τα πόδια ενωμένα. Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε στη πιο στενή περιοχή της μέσης μεταξύ της τελευταίας πλευράς και του ομφαλού. Σε παχύσαρκα άτομα, η μέτρηση έγινε στη περιοχή του ομφαλού. Η μέτρηση λήφθηκε στο τέλος μια φυσιολογικής εκπνοής. Η περιφέρεια γλουτών μετρήθηκε στη μέγιστη περιφέρεια των ισχίων. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με την ταινία σε παράλληλο επίπεδο. Έγιναν δυο μετρήσεις και σε περίπτωση που διέφεραν περισσότερο από 1 cm λήφθηκε και τρίτη. Το αποτέλεσμα ήταν ο μέσος όρος των μετρήσεων (Μανιός 2006)

3.2.6 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ

Η διατροφική αξιολόγηση έγινε με τη μέθοδο του Ερωτηματολογίου Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων (Food Frequency Questionnaire, FFQ). Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται συχνά για τη διερεύνηση του ρόλου συστατικών της δίαιτας σε χρόνια νοσήματα (Liu et al. 2000; Hu et al. 2002; Heidemann et al. 2008; Kim et al. 2009). Με τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων αξιολογείται η συχνότητα, και κάποιες φορές η ποσότητα, κατανάλωσης τροφίμων και ποτών κατά τη διάρκεια ενός ορισμένου χρονικού διαστήματος (συνήθως κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους) (Cade et al. 2002).

Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που χρησιμοποιήθηκε συντάχθηκε ειδικά για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, σύμφωνα με αντίστοιχα ερωτηματολόγια που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς δεν υπήρχε κάποιο διαθέσιμο ερωτηματολόγιο για τον ελληνικό πληθυσμό. Η διαδικασία δημιουργίας του ερωτηματολογίου περιέλαβε μια πιλοτική μελέτη στην οποία συμπληρώθηκαν 3ήμερα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων από 30 εθελοντές για να εντοπιστούν τα συχνότερα καταναλισκόμενα τρόφιμα και ποτά στον ελληνικό πληθυσμό, τα οποία στη συνέχεια ομαδοποιήθηκαν για να συμπεριληφθούν στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου. Τελικά, με το ερωτηματολόγιο που δημιουργήθηκε αξιολογήθηκε η συχνότητα και η ποσότητα κατανάλωσης 172 τροφίμων και ποτών κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους. Το εύρος που χρησιμοποιήθηκε για τη συχνότητα κατανάλωσης ήταν αντίστοιχο του ερωτηματολογίου των Willett και συνεργατών (Willett et al. 1985). Οι ερωτώμενοι κλήθηκαν να συμπληρώσουν αν η συχνότητα κατανάλωσης για κάθε τρόφιμο ή ποτό ήταν: ποτέ, σπάνια, 1-3 φορές/μήνα, 1-2 φορές/εβδομάδα, 3-4 φορές/εβδομάδα, 5-6 φορές/εβδομάδα, καθημερινά και πόσες φορές την ημέρα. Για τον προσδιορισμό της ποσότητας κατανάλωσης χρησιμοποιήθηκαν τυπικές αποδεκτές μερίδες μετρημένες σε συχνά χρησιμοποιούμενες μεζούρες (π.χ. ένα φλιτζάνι γάλα), ενώ σε κάποια τρόφιμα για τον προσδιορισμό της ποσότητας χρησιμοποιήθηκαν φωτογραφίες με βάση τη μερίδα που ορίζεται από την αγορανομία. Έτσι, φωτογραφήθηκαν τρεις ποσότητες: μισή μερίδα, μία μερίδα και μιάμιση μερίδα, και οι ερωτώμενοι κλήθηκαν να συμπληρώσουν τη ποσότητα που συνήθως κατανάλωναν. Για τα εποχιακά τρόφιμα, ζητήθηκε από τους εθελοντές να συμπληρώσουν τους μήνες κατανάλωσης/ έτος. Σημειώνεται ότι μόνο για τα 598 άτομα από τα 829 άτομα της μελέτης υπήρξαν διατροφικά δεδομένα.

3.2.7 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας καταγράφηκε ως συχνότητα και διάρκεια (ώρες/εβδομάδα) δραστηριοτήτων στο σπίτι και δραστηριοτήτων αναψυχής. Η ποσοτικοποίηση της έντασης της φυσικής δραστηριότητας θα πραγματοποιηθεί με την μετατροπή σε μεταβολικά ισοδύναμα (Metabolic Equivalent Task- MET). Χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο HPAQ (Hellenic Physical Activity Questionnaire), το οποίο περιλαμβάνει ερωτήσεις αναφορικά με τη φυσική δραστηριότητα στην εργασία, τη φυσική δραστηριότητα στο σπίτι, τη φυσική δραστηριότητα για ψυχαγωγία, όπως αυτή διαμορφώθηκε τις τελευταίες 7 ημέρες.

3.2.8 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΟΡΟΥ

Για την απομόνωση πλάσματος φυγοκεντρούνται τα φιαλίδια με το αντιπηκτικό Na_2EDTA . Τα αντιπηκτικά EDTA δεσμεύουν τα ιόντα Ca^{+2} του αίματος εμποδίζοντας την πήξη του. Η φυγοκέντρωση πραγματοποιείται σε 3000 rpm (στροφές ανά λεπτό) για 10 λεπτά, στους 4°C . Μετά τη φυγοκέντρωση του φιαλιδίου παρατηρείται διαχωρισμός των συστατικών του αίματος. Η κατανομή των διαχωρισμένων πλέον συστατικών του αίματος έχει ως εξής: Χαμηλότερα στο φιαλίδιο απαντώνται τα ερυθροκύτταρα και ψηλότερα απαντάται το πλάσμα με τα αιωρούμενα σε αυτό αιμοπετάλια ενώ ανάμεσα στα ερυθροκύτταρα και το πλάσμα παρατηρείται μια λεπτή στοιβάδα η οποία περιέχει τα λευκοκυττάρια του αίματος. Το διαχωρισμένο πλέον πλάσμα του αίματος απομακρύνεται με αυτόματη πιπέτα ή πιπέτα Pasteur προσεκτικά για να μην διαταραχτεί η στοιβάδα των λευκοκυττάρων και αποθηκεύεται σε σωληνάρια (screw cap tubes) στους -80°C . Το αίμα που παραμένει στο φιαλίδιο με το αντιπηκτικό αποθηκεύεται στους -20°C για την μετέπειτα απομόνωση του DNA από τα λευκοκύτταρα.

Για την απομόνωση ορού φυγοκεντρούνται τα φιαλίδια χωρίς το αντιπηκτικό με τα δείγματα αίματος σε 3000 rpm (στροφές ανά λεπτό) για 10 λεπτά, στους 4°C . Μετά τη φυγοκέντρωση του φιαλιδίου παρατηρείται ο διαχωρισμός του ορού από τα υπόλοιπα συστατικά του αίματος, ο οποίος και απομακρύνεται με αυτόματη πιπέτα ή πιπέτα Pasteur και αποθηκεύεται σε σωληνάρια (screw cap tubes) στους -80°C .

3.2.9 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ DNA

Η απομόνωση DNA έγινε από λευκοκύτταρα περιφερικού αίματος από ολικό αίμα όγκου 3 ml με τη μέθοδο NaCl (Miller et al. 1988). Το δείγμα αίματος μετά την λήψη του τοποθετήθηκε σε φιαλίδιο που περιείχε Na_2EDTA ως αντιπηκτικό.

3.2.9.1 Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος χρησιμοποιεί τα εμπύρηννα κύτταρα του αίματος ως πηγή DNA. Η εκχύλιση και ο καθαρισμός του DNA περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- Ωσμωτική λύση των ερυθροκυττάρων και συλλογή των εμπύρηνων λευκών αιμοσφαιρίων.

- Διάσπαση των κυτταρικών μεμβρανών των λευκοκυττάρων και συλλογή των πυρήνων με φυγοκέντρηση.
- Λύση των πυρηνικών μεμβρανών.
- Επώαση του πυρηνικού υλικού με πρωτεϊνάση για την άμεση καταστροφή των νουκλεασών.
- Απομάκρυνση της πρωτεϊνάσης και των πρωτεϊνών παρουσία κορεσμένου διαλύματος NaCl.
- Κατακρήμνιση του DNA που βρίσκεται στο διάλυμα αυτό με προσθήκη αλκοόλης.
- Διάλυση σε απεσταγμένο νερό.

3.2.9.2 Αναλυτική πορεία

Η μέθοδος ολοκληρώνεται σε διάστημα 2 ημερών. Τα βήματα που ακολουθούνται κάθε πειραματική ημέρα περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω:

Ημέρα 1^η

1. Απομάκρυνση πλάσματος μετά από φυγοκέντρηση (10min, 3000rpm).
2. Μεταφορά 3ml κυττάρων αίματος σε σωληνάριο πολυπροπυλενίου (Falcon) 15ml.
3. Προσθήκη διαλύματος Lysis I (αραιωμένο 1x) μέχρι τελικό όγκο 15ml.
4. Ισχυρή ανακίνηση και επώαση σε πάγο για 20min (ανακίνηση και κατά τη διάρκεια των 20min).
5. Φυγοκέντρηση (10min, 2000rpm, 20°C).
6. Απομάκρυνση υπερκείμενου.
7. Προσθήκη 10-12ml Lysis I (αραιωμένο 1x) και ισχυρή ανακίνηση για διάλυση ιζήματος.
8. Φυγοκέντρηση (10min, 2500rpm, 20°C).
9. Απομάκρυνση υπερκείμενου.
10. Προσθήκη 1.5ml διαλύματος LysisII και ισχυρή ανακίνηση.
11. Προσθήκη 25μl πρωτεϊνάσης K (20mg/ml).
12. Προσθήκη 75μl SDS 20% και ήπια ανάδευση.
13. Επώαση στους 56°C σε υδατόλουτρο για 12 ώρες.

Ημέρα 2η

1. Προσθήκη 0,5ml NaCl 6M και ισχυρή ανακίνηση για 15-20sec.
2. Φυγοκέντρηση (10min, 3000rpm, 20°C). Με την φυγοκέντρηση, παρουσία της μεγάλης συγκέντρωσης άλατος που αποδιατάσσει τις πρωτεΐνες, γίνεται κατακρήμνιση των πρωτεϊνών. Το DNA είναι διαλυτό σε διαλύματα αλάτων.
3. Ισχυρή ανακίνηση για διάλυση του ιζήματος και φυγοκέντρηση (10min, 3000rpm, 20°C).
4. Μεταφορά υπερκείμενου σε σωλήνα Falcon 50ml που περιέχει 12-15ml αιθανόλης 96% και ήπια ανάδευση. Σε αυτή τη φάση γίνεται ορατό το DNA. Συγκέντρωση DNA σε κουβάρι σε roller bench.
5. Απομάκρυνση DNA από το διάλυμα με πιπέτα με κίτρινο tip σε eppendorf 1.5ml στο οποίο έχουμε προηγουμένως τοποθετήσει 1ml αιθανόλης 70%.
6. Προσθήκη 4-5 σταγόνων οξικού αμμωνίου 10M.
7. Φυγοκέντρηση (15min, 14000g, 20°C) .
8. Άδειασμα υπερκείμενου και στέγνωμα για 20-30min έως ότου δεν υπάρχουν υπολείμματα αιθανόλης.
9. Προσθήκη 0,5ml απεσταγμένου νερού.
10. Διαλυτοποίηση DNA με παραμονή σε θερμοκρασία δωματίου για 1 εβδομάδα.

3.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

3.3.1 ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ

Σκοπός είναι η δημιουργία ενός υγιεινού διατροφικού σκορ (Healthy Diet Score) που αντανακλά τις διαιτητικές συστάσεις με σκοπό τη διατήρηση καλής υγείας. Το σκορ αυτό πρέπει να μπορεί να εφαρμοσθεί σε πολλαπλές, μεγάλες προοπτικές έρευνες σε όλες τις περιοχές των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, της βόρειας Ευρώπης και της μεσογειακής Ευρώπης. Προκειμένου να δημιουργηθεί το διατροφικό σκορ, αξιολογήθηκαν τα ακόλουθα: Οι ειδικές διατροφικές συστάσεις, τα αποτελέσματα ερευνών αναφορικά με τη συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων διατροφικών παραγόντων και προτύπων με το διαβήτη και τους παράγοντες κινδύνου του, η ποιότητα και η διαθεσιμότητα των δεδομένων από τις συμμετέχουσες ομάδες, τα τοπικώς χρησιμοποιούμενα διατροφικά πρότυπα.

Δημιουργήθηκαν δύο Διατροφικά Πρότυπα, το Υγιεινό και το Ανθυγιεινό Πρότυπο.

Το Υγιεινό Πρότυπο περιλαμβάνει τις εξής ομάδες:

- 1) Τρόφιμα ολικής άλεσης
- 2) Φρούτα (περιλαμβάνεται και ο φρέσκος φυσικός χυμός)
- 3) Λαχανικά (δεν περιλαμβάνει τις πατάτες και τα όσπρια)
- 4) Ψάρι (δεν περιλαμβάνεται το τηγανητό)
- 5) Ξηροί καρποί

Το Ανθυγιεινό Πρότυπο περιλαμβάνει τις εξής ομάδες:

- 1) Κόκκινο κρέας και επεξεργασμένο κρέας
- 2) Ποτά με ζάχαρη (σόδα με ζάχαρη, χυμοί με τεχνητό άρωμα φρούτων)
- 3) Τηγανητές πατάτες
- 4) Επιδόρπια/ Γλυκά

3.3.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

A) Διαιτητική πρόσληψη: Η αξιολόγηση της ενεργειακής πρόσληψης πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του προγράμματος Nutritionist pro 10.

B) Αλκοόλ: Η αξιολόγηση της πρόσληψης αλκοόλ έγινε βάσει της εκτίμησης των γραμμαρίων αιθανόλης ανά ημέρα.

Γ) Διατροφικό Σκορ: Το σκορ για το Υγιεινό πρότυπο προκύπτει από το άθροισμα των επιμέρους τεταρτημορίων, δηλαδή το 1^ο τεταρτημόριο αντιστοιχεί σε 0 βαθμούς, το 2^ο τεταρτημόριο σε 1 βαθμό, το 3^ο τεταρτημόριο σε 2 βαθμούς και το 4^ο τεταρτημόριο σε 3 βαθμούς. Το σκορ για το Ανθυγιεινό πρότυπο προκύπτει από το άθροισμα των επιμέρους τεταρτημορίων, δηλαδή το 1^ο τεταρτημόριο αντιστοιχεί σε 3 βαθμούς, το 2^ο τεταρτημόριο σε 2 βαθμούς, το 3^ο τεταρτημόριο σε 1 βαθμούς και το 4^ο τεταρτημόριο σε 0 βαθμούς.

Κάθε εθελοντής έλαβε το ατομικό του Διατροφικό Σκορ. Το μέγιστο σκορ που μπορούσε να επιτευχθεί είναι 27 βαθμοί, ενώ το ελάχιστο οι 0 βαθμοί.

3.3.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Η εκτίμηση της φυσικής δραστηριότητας για κάθε εθελοντή θα εκφραστεί σε MET- λεπτά/εβδομάδα.

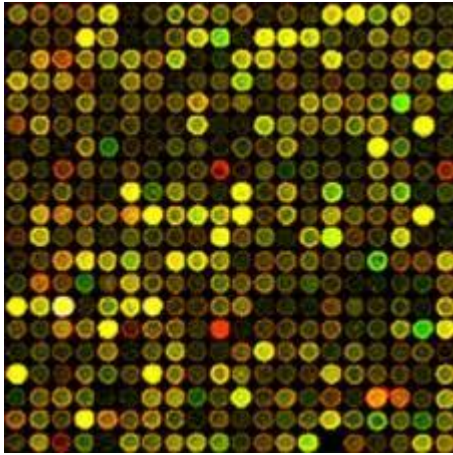
3.3.4 ΓΟΝΟΤΥΠΗΣΗ ΣΕ ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ (METABOCHIP)

Το MetaboChip αποτελεί μια μικροσυστοιχία γονοτύπησης από την Illumina. Ο σχεδιασμός της μικροσυστοιχίας επιτρέπει τον οικονομικά αποδοτικό έλεγχο ~200.000 πολυμορφισμών ανά δείγμα. Οι πολυμορφισμοί που αναλύονται από το MetaboChip έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί γενετικοί δείκτες μεταβολικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων, μέσω μετα-αναλύσεων μελετών σάρωσης ολικού γονιδιώματος. Στο σχεδιασμό του MetaboChip συμμετείχαν αντιπρόσωποι αρκετών διεθνών συνεργασιών μετα-αναλύσεων σάρωσης ολικού γονιδιώματος (GWA meta-analysis Consortia) όπως: CARDIoGRAM (στεφανιαία αρτηριακή νόσος), DIAGRAM (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2), GIANT (ύψος και βάρος), MAGIC

(γλυκαιμικά χαρακτηριστικά), Lipids (λιπίδια), ICBP-GWAS (αρτηριακή πίεση), and QT-IGC (QT διάστημα).

Το Metabochip υποστηρίζει τη γονοτυπική ανάλυση πολυμορφισμών, οι οποίοι έχουν επιλεγεί με βάση τα παρακάτω κριτήρια:

1. Σημαντική συσχέτιση με μεταβολικά και καρδιαγγειακά νοσήματα και χαρακτηριστικά σε GWA μετα-αναλύσεις. Τα νοσήματα και χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν το διαβήτη τύπου 2, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και γλυκόζης 2ωρου, τα επίπεδα HbA1c, την ηλικία διάγνωσης διαβήτη τύπου 2, το έμφραγμα μυοκαρδίου, τη στεφανιαία αγγειακή νόσο, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL-C, HDL-C και τριγλυκεριδίων, τις τιμές του δείκτη μάζας σώματος, της περιφέρειας μέσης και του λόγου περιφέρειας μέσης/γλουτών, του ύψους, του ποσοστού σωματικού λίπους, του αριθμού αιμοπεταλίων, του μέσου όγκου αιμοπεταλίων και του αριθμού λευκών κυττάρων.
2. Σημαντικότητα γενετικών περιοχών σε επίπεδο ολικού γονιδιώματος από μετα-αναλύσεις.
3. Σημαντική συσχέτιση σε επίπεδο ολικού γονιδιώματος με οποιοδήποτε ανθρώπινο χαρακτηριστικό.
4. Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον για τους διεθνείς οργανισμούς μετα-αναλύσεων.
5. Ικανότητα επισήμανσης (tag) αριθμού αντιγράφων πολυμορφισμών (Copy Number Polymorphisms – CNPs) και κοινών πολυμορφισμών στην περιοχή HLA, πολυμορφισμών που επισημαίνουν το X και Y χρωμόσωμα, καθώς και το μιτοχονδριακό DNA.



Εικόνα 1 . Μικροσυστοιχίες σε μεγέθυνση

Εικόνα 2. Microarray printer



3.3.5 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα διατροφικά πρότυπα, οι συμπεριφορικοί δείκτες και η αλληλεπίδραση μεταξύ των διατροφικών προτύπων και του πολυμορφισμού του γονιδίου ADCY5 θα ελεγχθούν με τα στατιστικά προγράμματα PLINK 1.07 και PASW (SPSS) 18.0 (principal component analysis, PCA). Επιπλέον, θα χρησιμοποιηθούν μοντέλα γραμμικής και λογαριθμικής παλινδρόμησης, όπου θα εκτιμηθεί η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού με περιβαλλοντικούς παράγοντες και θα συμπεριληφθούν στην ανάλυση και συγχυτικοί παράγοντες (ηλικία, φύλο, ΔΜΣ). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για την επίδραση του Διατροφικού Σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ορίστηκε το $p < 0,05$.

Ως εξαρτημένες μεταβλητές θεωρήθηκαν η συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας (mmol/L, συνεχής). Για την εκτίμηση της επίδρασης του Διατροφικού Σκορ στα επίπεδα γλυκόζης χρησιμοποιήθηκαν τρία μοντέλα. Το πρώτο μοντέλο περιλαμβάνει ως συμμεταβλητές το φύλο, την ηλικία (συνεχής) και την ολική ενεργειακή πρόσληψη (θερμίδες ανά ημέρα, συνεχής). Το δεύτερο μοντέλο ανάλυσης χρησιμοποιεί ως συμμεταβλητές τις προαναφερθείσες του πρώτου μοντέλου και επιπρόσθετα το επίπεδο εκπαίδευσης, το κάπνισμα, τη φυσική δραστηριότητα, την πρόσληψη αλκοόλ (γραμμάρια αιθανόλης ανά ημέρα, συνεχής). Το τρίτο μοντέλο περιλαμβάνει τις συμμεταβλητές του δεύτερου μοντέλου και επιπλέον το Δείκτη Μάζας Σώματος (kg/m^2 , συνεχής).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην έρευνα THISEAS έλαβαν μέρος συνολικά 829 άτομα. Ωστόσο μόνο για τα 598 άτομα υπήρξαν διατροφικά δεδομένα. Πιο συγκεκριμένα, ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 55,8 έτη, το 48,5% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες, ποσοστό που αναλογεί σε 290 άτομα, ενώ οι άντρες απάρτιζαν το 51,5 % των συμμετεχόντων, δηλαδή ο αριθμός τους ανερχόταν στα 308 άτομα. Στην έναρξη της μελέτης, έγιναν μετρήσεις γλυκόζης αίματος νηστείας με μέσο όρο τα 5,306 ($\pm 0,638$) mmol/L και ο μέσος όρος της ενεργειακής πρόσληψης, όπως προέκυψε από την ανάλυση των ερωτηματολογίων κατανάλωσης τροφίμων (FFQ), ήταν 1.777,9 ($\pm 1.022,742$) θερμίδες ανά ημέρα (Πίνακας 4.1).

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης

N	Γλυκόζη νηστείας		Ηλικία		Πρόσληψη Ενέργειας		Φύλο
	Μέσος όρος (mmol/L)	TA	Μέσος όρος (έτη)	TA	Μέσος όρος (θερμίδες/ημέρα)	TA	
598	5,306	0,638	55.853	13.633	1777.904	1.022,742	48,50

TA: Τυπική Απόκλιση, N: αριθμός ατόμων μελέτης

Στον πίνακα 4.2 παρουσιάζεται η συχνότητα του πολυμορφισμού rs11708067 στο δείγμα των 829 ατόμων της μελέτης. Το σπάνιο αλληλόμορφο είναι το αλληλόμορφο κινδύνου A με συχνότητα 0,18. Ο αριθμός των ατόμων που είχαν γονότυπο GG ανερχόταν στα 559 άτομα, ενώ τα άτομα με γονότυπο AG και AA ήταν 242 και 28 αντίστοιχα.

Πίνακας 4.2: Συχνότητα του πολυμορφισμού rs11708067 στο δείγμα

Δείγμα	Πολυμορφισμός	Συχνότητα αλληλομόρφου κινδύνου A	Αριθμός ατόμων ανά γονότυπο		
			GG	AG	AA
829	rs11708067	0,18	559	242	28

Το Διατροφικό Σκορ που προέκυψε μπορούσε να λάβει τιμές από 0 βαθμούς έως και 27 βαθμούς. Ο μέσος όρος του Διατροφικού Σκορ στο δείγμα της μελέτης ήταν οι 11,94 βαθμοί, η χαμηλότερη τιμή που εμφανίστηκε ήταν το σκορ 0, ενώ η υψηλότερη τιμή που εμφανίστηκε ήταν το σκορ 26 βαθμοί. (Πίνακας 4.3)

Πίνακας 4.3: Περιγραφικά χαρακτηριστικά διατροφικού σκορ

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΣΚΟΡ	
Μέσος Όρος	11,94
Διάμεσος	12,00
Χαμηλότερη Τιμή	0,00
Υψηλότερη Τιμή	26,00

Πίνακας 4.4: Διαιτητική πρόσληψη πληθυσμού μελέτης

Διατροφικές ομάδες (μερίδες/ημέρα)	Περιλαμβανόμενα τρόφιμα	Μέσος Όρος	Διάμεσος	ΤΑ	Χαμηλότερη τιμή	Υψηλότερη τιμή	IQR
Τρόφιμα ολικής άλεσης	Ψωμί ολικής άλεσης, ρύζι ή ζυμαρικά ολικής άλεσης, δημητριακά πρωινού	1,366	0,840	1,598	0,000	8,536	2,446
Ψάρια (εξαιρούνται τα τηγανητά)	Τόνος σε κονσέρβα, ψάρια με σκούρο κρέας, ψάρια με λευκό κρέας	0,502	0,411	0,465	0,000	4,201	0,459
Φρούτα	Όλα τα είδη φρούτων, φρέσκος χυμός φρούτων	1,658	1,376	1,510	0,000	7,569	1,630
Λαχανικά (εξαιρούνται όσπρια και πατάτες)	Μαγειρεμένα ή φρέσκα λαχανικά, ντομάτες, μπρόκολο, μαρούλι και λοιπά φυλλώδη λαχανικά	3,525	2,583	3,100	0,000	15,131	4,232
Ξηροί καρποί/Σπόροι	Ξηροί καρποί παντός είδους, φυστικοβούτυρο	0,590	0,200	1,030	0,000	5,629	0,667
Κόκκινο κρέας/Επεξεργασμένο κρέας	Αρνί, μοσχάρι, χοιρινό, λουκάνικο, σαλάμι, μπέικον, σुकώτι	1,195	0,891	1,184	0,000	7,714	0,893
Επιδόρπια και Γλυκά	Κέικ, μπισκότα, σοκολάτες, ελληνικά γλυκά, παγωτό	0,937	0,541	1,183	0,000	8,450	0,949
Ποτά με ζάχαρη	Αναψυκτικά με ζάχαρη, φρουτοχυμοί	0,335	0,000	0,711	0,000	6,000	0,286
Τηγανητές Πατάτες	Τηγανητές πατάτες	0,259	0,066	0,470	0,000	3,933	0,429

ΤΑ: Τυπική απόκλιση, IQR : interquartile range

Στον Πίνακα 4.4 παρουσιάζεται η μέση κατανάλωση μερίδων όλων των διατροφικών ομάδων που απαρτίζουν τα υπό μελέτη διατροφικά πρότυπα. Αναλυτικότερα, διαφαίνονται οι ημερήσιες μερίδες κατανάλωσης των πέντε διατροφικών ομάδων που συνιστούν το Υγιεινό Διατροφικό Πρότυπο, δηλαδή τρόφιμα ολικής άλεσης, ψάρια, φρούτα, λαχανικά και ξηροί καρποί/σπόροι, καθώς και των τεσσάρων διατροφικών ομάδων που αποτελούν το Ανθυγιεινό Διατροφικό Πρότυπο, δηλαδή κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, επιδόρπια και γλυκά, ποτά με ζάχαρη, τηγανιτές πατάτες.

Συνεχίζοντας, στους επόμενους πίνακες παρουσιάζεται η κατανομή των ατόμων σε τεταρτημόρια βάσει της ημερήσιας κατανάλωσης των ομάδων τροφίμων που προαναφέρθηκαν.

Πίνακας 4.5.1: Κατανομή ατόμων στο 1^ο τεταρτημόριο (Q1)

Διατροφικές ομάδες (μερίδες/ημέρα)	N	Μέσος Όρος	Διάμεσος	Εύρος
Τρόφιμα ολικής άλεσης	170	0,00042	0,000	0,071
Ψάρια (εξαιρούνται τα τηγανητά)	166	0,092	0,107	0,193
Φρούτα	161	0,353	0,321	0,875
Λαχανικά (εξαιρούνται όσπρια και πατάτες)	155	1,189	1,096	2,755
Ξηροί καρποί/Σπόροι	145	0,000		
Κόκκινο κρέας/Επεξεργασμένο κρέας	138	0,255	0,207	0,533
Επιδόρπια και Γλυκά	95	0,073	0,067	0,200
Ποτά με ζάχαρη	174	0,000		
Τηγανητές Πατάτες	163	0,000		

Πίνακας 4.5.2: Κατανομή ατόμων στο 2^ο τεταρτημόριο (Q2)

Διατροφικές ομάδες (μερίδες/ημέρα)	N	Μέσος Όρος	Διάμεσος	Εύρος
Τρόφιμα ολικής άλεσης	120	0,370	0,307	0,576
Ψάρια (εξαιρούνται τα τηγανητά)	137	0,272	0,266	0,229
Φρούτα	137	1,020	1,036	1,278
Λαχανικά (εξαιρούνται όσπρια και πατάτες)	136	2,652	3,196	4,066
Ξηροί καρποί/Σπόροι	38	0,099	0,095	0,161
Κόκκινο κρέας/Επεξεργασμένο κρέας	153	0,672	0,600	0,479
Επιδόρπια και Γλυκά	95	0,366	0,348	0,340
Ποτά με ζάχαρη	160	0,009	0,000	0,067
Τηγανητές Πατάτες	28	0,067		

Πίνακας 4.5.3: Κατανομή ατόμων στο 3^ο τεταρτημόριο (Q3)

Διατροφικές ομάδες (μερίδες/ημέρα)	N	Μέσος Όρος	Διάμεσος	Εύρος
Τρόφιμα ολικής άλεσης	159	1,424	1,214	1,786
Ψάρια (εξαιρούνται τα τηγανητά)	163	0,557	0,557	0,330
Φρούτα	127	1,901	1,988	2,316
Λαχανικά (εξαιρούνται όσπρια και πατάτες)	134	4,195	4,980	6,070
Ξηροί καρποί/Σπόροι	101	0,360	0,333	0,467
Κόκκινο κρέας/Επεξεργασμένο κρέας	167	1,143	1,110	0,894
Επιδόρπια και Γλυκά	94	0,802	0,348	0,340
Ποτά με ζάχαρη	117	0,200	0,214	0,660
Τηγανητές Πατάτες	81	0,169	0,133	0,267

Πίνακας 4.5.4: Κατανομή ατόμων στο 4^ο τεταρτημόριο (Q4)

Διατροφικές ομάδες (μερίδες/ημέρα)	N	Μέσος Όρος	Διάμεσος	Εύρος
Τρόφιμα ολικής άλεσης	149	3,665	3,000	6,036
Ψάρια (εξαιρούνται τα τηγανητά)	132	1,185	1,000	3,631
Φρούτα	173	3,199	3,134	6,069
Λαχανικά (εξαιρούνται όσπρια και πατάτες)	173	5,785	7,187	16,631
Ξηροί καρποί/Σπόροι	93	1,961	1,5	4,933
Κόκκινο κρέας/Επεξεργασμένο κρέας	140	2,756	2,310	6,785
Επιδόρπια και Γλυκά	93	2,540	2,081	7,275
Ποτά με ζάχαρη	147	1,194	1,000	5,719
Τηγανητές Πατάτες	105	0,783	0,500	3,505

Στον κάτωθι πίνακα φαίνεται η κύρια επίδραση του διατροφικού σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε mmol/l για τα μοντέλα 1, 2 και 3. Παρατηρούμε πως το μοντέλο 1 περιλαμβάνει ως συμμεταβλητές την ηλικία, το φύλο, την ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη. Το 2^ο Μοντέλο περιλαμβάνει ως συμμεταβλητές τις προαναφερθείσες για το Μοντέλο 1 και επιπρόσθετα το επίπεδο μόρφωσης, το κάπνισμα, τη φυσική δραστηριότητα και την πρόσληψη αλκοόλης. Το 3^ο Μοντέλο περιλαμβάνει ως συμμεταβλητές τις προαναφερθείσες του Μοντέλου 2 και επιπλέον το Δείκτη Μάζας Σώματος.

Πίνακας 4.6: Κύρια επίδραση του Διατροφικού Σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (mmol/l)(main effect)

	N	Beta	Τυπικό Σφάλμα	p-value
Μοντέλο 1 : ηλικία, φύλο, θερμίδες/ημέρα	598	-0,008	0,006	0,1360
Μοντέλο 2: Μοντέλο 1 + επίπεδο μόρφωσης, κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, πρόσληψη αλκοόλης	528	-0,003	0,006	0,6190
Μοντέλο 3: Μοντέλο 2 + Δείκτης Μάζας Σώματος	527	-0,002	0,006	0,7070

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η κύρια επίδραση του πολυμορφισμού rs11708067 στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας των εθελοντών για το μοντέλο 1.

Πίνακας 4.7: Κύρια Επίδραση του πολυμορφισμού rs11708067 στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (mmol/l)(main effect)

	N	Beta	Τυπικό Σφάλμα	p-value
Μοντέλο 1: ηλικία, φύλο, θερμίδες/ημέρα	829	-0.019	0,0385	0,63

Πίνακας 4.7: Συντελεστές παλινδρόμησης β για την επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας του Διατροφικού Σκορ, του SNP, αλλά και για την αλληλεπίδραση Διατροφικού Σκορ-SNP Μοντέλο 1).

Πολυμορφισμός (SNP)	Γονίδιο	Αλληλόμορφο κινδύνου / φυσιολογικό	N	Αλληλεπίδραση διατροφικού σκορ και SNP με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (mmol/L)			Επίδραση διατροφικού σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (mmol/L)			Επίδραση SNP στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (mmol/L)		
				B	Τυπικό Σφάλμα	p-value	B	Τ.Σ.	p-value	B	Τ.Σ.	p-value
rs11708067	ADCY5	A/G	598	-0,02378	0,01072	0,02684	0,03243	0,019	0,0883	0,3373	0,1424	0,01819

Τ.Σ :Τυπικό σφάλμα, N: αριθμός ατόμων , β:συντελεστής παλινδρόμησης

Στον πίνακα 4.7 παρατηρούμε την επίδραση του πολυμορφισμού rs11708067 του γονιδίου ADCY5 στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Βάσει των αποτελεσμάτων της εν λόγω έρευνας, η ύπαρξη ενός αλληλομόρφου κινδύνου Α αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,3373 ($\pm$ 0,019) mmol/l. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σημαντικό, καθώς $p=0,01819$. Αναφορικά με την αλληλεπίδραση του διατροφικού σκορ με τον πολυμορφισμό, φαίνεται το εξής: αύξηση του διατροφικού σκορ κατά 1 μονάδα, σε συνδυασμό με παρουσία ενός αλληλομόρφου κινδύνου οδηγεί σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,02378 ($\pm$ 0,01072) mmol/l. Η ερμηνεία αυτού του αποτελέσματος δεικνύει πως τα άτομα που φέρουν ένα αλληλόμορφο κινδύνου Α, βελτιώνοντας τις διατροφικές τους συνήθειες, δηλαδή αυξάνοντας το διατροφικό τους σκορ, μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας κατά 0,02378 mmol/ l, περιορίζοντας τις αρνητικές συνέπειες του γενετικού τους υπόβαθρου. Το εύρημα αυτό είναι επίσης σημαντικό ($p=0,02684$). Εντούτοις παρατηρούμε πως η επίδραση του διατροφικού σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η έρευνα THISEAS μελέτησε την επίδραση του πολυμορφισμού rs11708067 του γονιδίου ADCY5 στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας υγείων ενήλικων εθελοντών, εστιάζοντας στην εύρεση πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ του διατροφικού σκορ και του προαναφερθέντα πολυμορφισμού στη γλυκόζη νηστείας, ώστε να καθίσταται δυνατός ο συσχετισμός του γενετικού υπόβαθρου με τις διατροφικές συνήθειες. Επίσης, μελετήθηκε ξεχωριστά και η επίδραση του διατροφικού σκορ, όπως αυτό προέκυψε από τα δύο διατροφικά πρότυπα, το Υγιεινό Διατροφικό Πρότυπο και το Ανθυγιεινό Διατροφικό πρότυπο, στις τιμές της γλυκόζης νηστείας. Αναφερόμενοι στη συχνότητα του αλληλομόρφου κινδύνου A, εκτιμήθηκε σε 18%, τιμή που διαφέρει από τη συχνότητα που έχει προκύψει στη μετα-ανάλυση των Dupuis et al. όπου η συχνότητα ανέρχεται στο 78%. Το γεγονός αυτό οφείλεται πιθανώς στον μικρό αριθμό ατόμων του δείγματος της μελέτης, αλλά και στο γεγονός πως το δείγμα προερχόταν από τον ελλαδικό χώρο (Dupuis et al. 2010). Τα αποτελέσματα που εξήχθησαν δείχνουν πως τα άτομα που φέρουν ένα αλληλόμορφο κινδύνου (A) για τον πολυμορφισμό rs11708067 έχουν την τάση να παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά $0,3373 (\pm 0,1424)$ mmol/l, εν συγκρίσει με τα άτομα που φέρουν τα φυσιολογικά αλληλόμορφα (G) και μάλιστα το εύρημα αυτό ήταν στατιστικά σημαντικό. Επιπρόσθετα, αναφορικά με την αλληλεπίδραση του διατροφικού σκορ με τον υπό μελέτη πολυμορφισμό, παρατηρούμε πως για τα άτομα που φέρουν ένα αλληλόμορφο κινδύνου η αύξηση κατά μια μονάδα στο διατροφικό σκορ, οδηγεί σε μείωση στις τιμές γλυκόζης αίματος νηστείας κατά $0,02378 (\pm 0,01072)$ mmol/l. Το εύρημα αυτό ήταν επίσης στατιστικά σημαντικό. Ωστόσο, η επίδραση του διατροφικού σκορ στη γλυκόζη νηστείας δεν πληρούσε τα κριτήρια της στατιστικής σημαντικότητας και γι' αυτό το λόγο δεν είναι εφικτή η εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος σχετικά με το κατά πόσον άτομα που ακολουθούν πιο ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες έχουν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, συγκριτικά με τα άτομα που έχουν υιοθετήσει πιο ισορροπημένες και υγιεινές διαιτητικές πρακτικές. Από τα παραπάνω αποτελέσματα, συνεπώς, είναι έκδηλη η σημασία της γενετικής προδιάθεσης για την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ είναι κατανοητό πως μια βελτίωση των διατροφικών συνηθειών δύναται να περιορίσει, να καθυστερήσει ή και να εξαλείψει τις αρνητικές επιδράσεις των αλληλομόρφων κινδύνου.

Αρκετές είναι οι έρευνες που πραγματεύονται παραπλήσια θέματα μελέτης, δηλαδή τη συσχέτιση πολυμορφισμών με την εμφάνιση χρόνιων ασθενειών στο πέρας του χρόνου. Πιο συγκεκριμένα έχουν πραγματοποιηθεί πρόσφατες μελέτες που το αντικείμενό τους είναι η

επίδραση του πολυμορφισμού rs11708067 του γονιδίου ADCY5 στα επίπεδα γλυκαιμικών δεικτών υγείων ενηλίκων και τα αποτελέσματά τους έδειξαν πως η ύπαρξη ενός αλληλομόρφου κινδύνου αυξάνει τη γλυκόζη νηστείας κατά 0,027 mmol/l (Duru et al. 2010) και κατά 0.0736 mmol/l (Hu et al. 2009). Τα αποτελέσματα των συγκεκριμένων ερευνών συμφωνούν ποιοτικά με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, καθώς οδηγούμαστε σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας. Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός έχει συνδεθεί επίσης και με την ινσουλίνη νηστείας, καθώς τα άτομα που φέρουν το αλληλόμορφο κινδύνου έχουν την τάση να παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, αλλά και με την αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης ΣΔ 2. Το γονίδιο ADCY5 δεν είναι το μόνο που σχετίζεται με τα επίπεδα γλυκαιμικών δεικτών, καθώς υπάρχει σωρεία γονιδίων που εμπλέκονται στην αύξηση των επιπέδων γλυκόζης με χαρακτηριστικότερα τα γονίδια TCF7L2, GCKR, FADS1, G6PC2, IGF1. Αναφορικά με την επίδραση του διατροφικού σκορ στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, όπως προαναφέρθηκε, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Ωστόσο στη βιβλιογραφία υπάρχουν κάποιες έρευνες που έχουν συνδέσει τα διατροφικά πρότυπα με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ανεξάρτητα από τη γενετική προδιάθεση σε υγιή άτομα. Πιο συγκεκριμένα, στην έρευνα MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) συμμετείχαν 5011 άτομα, με ελεύθερο ατομικό ιστορικό για διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσο και η διαιτητική τους πρόσληψη εκτιμήθηκε από ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης 120 τροφίμων. Έπειτα από 5 έτη παρακολούθησης, προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα: τα άτομα που είχαν υψηλό σκορ στο διατροφικό πρότυπο «ολική άλεση και φρούτα» είχαν μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά 15%. Αντιθέτως, υψηλό σκορ στο διατροφικό πρότυπο «φασόλια, ντομάτες, επεξεργασμένα δημητριακά», σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 κατά 18% (Nettleton et al. 2008).

Η ανάλυση των διατροφικών προτύπων είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς οι άνθρωποι δεν καταναλώνουν μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά, αλλά μικτά γεύματα. Κατ' αυτόν τον τρόπο προκύπτουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφόρων θρεπτικών συστατικών, οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προς αποφυγή συγχύσεων στην ερευνητική διαδικασία (Montonen et al. 2005). Επιπροσθέτως, η μελέτη των διατροφικών προτύπων βασίζεται στο γεγονός πως δίαιτες που δίνουν έμφαση σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης, όπως τρόφιμα ολικής άλεσης, φρούτα, λαχανικά, ξηροί καρποί και σπόροι, αλλά και στα λιπαρά ψάρια σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων ασθενειών. Τουναντίον, διατροφή που στηρίζεται στο κόκκινο κρέας, σε τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε ζάχαρη και αλάτι και σε επεξεργασμένα δημητριακά φαίνεται πως συμβάλλει στην ενίσχυση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται

με χρόνιες ασθένειες (Jacobs and Steffen 2003). Τα διατροφικά πρότυπα που θεωρούνται πως προάγουν την υγεία, όπως το Υγιεινό Διατροφικό πρότυπο της παρούσας μελέτης, χαρακτηρίζονται από αυξημένη περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, αντιοξειδωτικά, ακόρεστα λιπαρά οξέα και από μειωμένη περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και ζάχαρη. Όλα αυτά τα στοιχεία έχει φανεί πως ασκούν είτε προστατευτική είτε επιβαρυντική δράση στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, δεδομένου πως εμπλέκονται στα επίπεδα γλυκόζης αίματος και στην έκκριση ινσουλίνης στην κυκλοφορία παρεμποδίζοντας ή δημιουργώντας το κατάλληλο περιβάλλον για ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και συνοδών διαταραχών στους γλυκαιμικούς δείκτες.

Εν συνεχεία, κρίνεται σκόπιμο να αναφερθεί πως υπάρχει κενό στη βιβλιογραφία αναφορικά με την αλληλεπίδραση της διατροφής με το γονίδιο ADCY5 και πώς αυτή επηρεάζει τη γλυκόζη νηστείας, αλλά και γενικότερα τα επίπεδα γλυκαιμικών δεικτών, γι' αυτό και δεν υπάρχει η δυνατότητα σύγκρισης των αποτελεσμάτων της αλληλεπίδρασης με αποτελέσματα παρόμοιων ερευνών. Ο ρόλος του εν λόγω γονιδίου είναι ιδιαίτερα σημαντικός, αφού κωδικοποιεί την αδενυλική κυκλάση 5, η οποία ανήκει στην οικογένεια των ενζύμων των αδενυλικών κυκλασών που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Όταν η αδενυλική κυκλάση 5 δεσμευτεί στον αντίστοιχο υποδοχέα στα βήτα κύτταρα του παγκρέατος, το γλυκαγονοειδές πεπτίδιο 1 (GLP 1), μέσω της μεσολάβησης του cAMP, επάγει την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A, με αποτέλεσμα τη μεταγραφή του γονιδίου της προϊνσουλίνης και τη διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης. Είναι έκδηλη, συνεπώς, η εμπλοκή του πολυμορφισμού στα επίπεδα γλυκαιμικών δεικτών, όπως επίσης και η ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω ερευνών για να υπάρχει ολοκληρωμένη και σαφέστερη εικόνα. Ωστόσο υπάρχουν αρκετές έρευνες που έχουν διεξαχθεί με σκοπό τη μελέτη της συσχέτισης της διατροφής με άλλα γονίδια, ενώ τα αποτελέσματα που προκύπτουν επιβεβαιώνουν, τις περισσότερες φορές, τις αρχικές εικασίες πως οι διαιτητικές συνήθειες μπορούν να επηρεάσουν σε συνδυασμό με τα γονίδια τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2. Ενδεικτικά αναφέρεται πως μια μετα-ανάλυση ερεύνησε την αλληλεπίδραση της κατανάλωσης τροφίμων ολικής άλεσης με γενετικούς τόπους που επηρεάζουν τη γλυκόζη και την ινσουλίνη νηστείας και κατέληξε στο συμπέρασμα πως παρουσία του πολυμορφισμού rs780094 κοντά στο γονίδιο GCKR, η ινσουλίνη νηστείας κυμαίνεται σε υψηλότερα επίπεδα μετά την κατανάλωση τροφίμων ολικής άλεσης, εν συγκρίσει με τα άτομα που φέρουν το φυσιολογικό αλληλόμορφο (Nettleton et al. 2010). Επίσης, μια μελέτη, η οποία διερεύνησε τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων και διατροφικών προτύπων, δημιούργησε ένα γενετικό σκορ για να εκφραστεί η γενετική προδιάθεση, περιλαμβάνοντας τους εξής γενετικούς τόπους :HHEX, CDKAL1, IGF2BP2, SLC30A8, WFS1, CDKN2A/B, TCF7L2,

PPARG και KCNJ11 (Cornelis et al. 2009). Οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σε χαμηλού, μεσαίου και υψηλού γενετικού κινδύνου. Φάνηκε λοιπόν πως το γενετικό σκορ αλληλεπιδρά με το δυτικού τύπου διατροφικό πρότυπο (van Dam et al. 2002), δηλαδή σε όσο υψηλότερο τεταρτημόριο βρίσκεται κάποιο άτομο με υψηλό γενετικό σκορ τόσο μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 .

Η παρούσα έρευνα παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς. Δεδομένου πως η εν λόγω έρευνα ανήκει στις αναδρομικές μελέτες κοορτής, υπάρχουν κάποια μειονεκτήματα που συνοδεύουν αυτήν την κατηγορία μελετών. Χαρακτηριστικότερο παράδειγμα συνιστά το πιθανό σφάλμα που μπορεί να προκύψει κατά τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, καθώς η κατανάλωση πληθώρας τροφίμων το τελευταίο έτος εναπόκειται στη μνήμη των ερωτώμενων. Είναι λοιπόν ιδιαίτερα πιθανό να υπάρχει κάποια αλλοίωση της πραγματικής πρόσληψης, αφού οι ερωτώμενοι έπρεπε να ανακαλέσουν από τη μνήμη τους τη συχνότητα κατανάλωσης 172 τροφίμων. Επίσης τ' αποτελέσματα της έρευνας περιορίζονται λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων (598 άτομα), αλλά και από το γεγονός ότι μέρος έλαβαν όνο άτομα της λευκής φυλής. Επιπλέον, λόγω της χρήσης της τεχνικής PCA μπορεί να μην περιλήφθηκαν στην ανάλυση κάποια διατροφικά πρότυπα, αφού η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες ερευνά τυχόν συσχετίσεις μεταξύ των αρχικών μεταβλητών του προβλήματος, που εν προκειμένω ήταν οι διατροφικές ομάδες και προσπαθεί να τις εκμεταλλευτεί προκειμένου να δημιουργήσει νέες μεταβλητές, λιγότερες από τις αρχικές, οι οποίες αφενός μεν να διατηρούν το μεγαλύτερο μέρος της αρχικής πληροφορίας και αφετέρου να είναι ασυσχέτιστες μεταξύ τους, δηλαδή τα διατροφικά πρότυπα. Επιλέγοντας να διατηρήσουμε λιγότερες κύριες συνιστώσες από όσες μεταβλητές είχαμε αρχικά, χάνουμε αναπόφευκτα ένα μέρος της ερμηνευόμενης μεταβλητότητας και κατά συνέπεια της αρχικής πληροφορίας που διαθέταμε. Τέλος είναι πιθανή η ύπαρξη υπολειπόμενης συγχυτικής επίδρασης, καθώς μπορεί να μην εξαλείφθηκαν εντελώς οι επιδράσεις όλων των συγχυτικών παραγόντων κάτι το οποίο θα μπορούσε να επηρεάσει την υφή των αποτελεσμάτων.

Εν κατακλείδι, στη συγκεκριμένη έρευνα, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του διατροφικού σκορ και των επιπέδων γλυκόζης νηστείας, ωστόσο φάνηκε πως η αλληλεπίδραση του διατροφικού σκορ με τον πολυμορφισμό στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ήταν στατιστικά σημαντική και επομένως το πόρισμα αυτό μπορεί να συνεισφέρει στις εξελίξεις του κλάδου της διατροφογενετικής. Ο εντοπισμός των ατόμων που φέρουν «επικίνδυνους» πολυμορφισμούς μπορεί να συμβάλλει ώστε τα άτομα αυτά να δεχθούν διατροφική καθοδήγηση και να βελτιώσουν τις διαιτητικές τους συνήθειες. Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης

σε συνδυασμό με αποτελέσματα παρόμοιας μεθοδολογίας ερευνών, η επιστημονική κοινότητα είναι σε θέση να τονίσει τη σημασία της υγιεινής διατροφής στα άτομα με δυσμενές γενετικό υπόβαθρο, αφού αποτελεί ασπίδα έναντι της εκδήλωσης ΣΔ 2 (McCarthy 2010). Αναμφίβολα, το όλο θέμα χρήζει εκτενέστερης μελέτης, για να καθοριστεί η βέλτιστη δίαιτα που πρέπει να υιοθετούν αυτά τα άτομα και πώς στην πράξη κάποιου είδους παρέμβαση στον τρόπο ζωής των ατόμων αυτών θα ελαχιστοποιήσει την πιθανότητα της νόσου (Qi and Liang 2010). Κατ' αυτόν τον τρόπο θα οδηγηθούμε σε εξατομικευμένη και στοχευμένη ιατρική παρακολούθηση, αλλά και θεραπεία.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ahima, R. S. and J. S. Flier (2000). "Adipose tissue as an endocrine organ." Trends Endocrinol Metab **11**(8): 327-332.

Alberti, K. G., R. H. Eckel, et al. (2009). "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity." Circulation **120**(16): 1640-1645.

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). (2002). "Findings and recommendations from the AACE conference on insulin resistance syndrome." Retrieved November 4, 2003

Association, A. D. (2011). "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus." Diabetes Care **34**(Supplement 1): S62-S69.

Baliunas, D. O., B. J. Taylor, et al. (2009). "Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis." Diabetes Care **32**(11): 2123-2132.

Bantle, J. P., J. Wylie-Rosett, et al. (2008). "Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association." Diabetes Care **31** Suppl 1: S61-78.

Barclay, A. W., J. C. Brand-Miller, et al. (2005). "Glycemic index, glycemic load, and glycemic response are not the same." Diabetes Care **28**(7): 1839-1840.

Barclay, A. W., P. Petocz, et al. (2008). "Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies." Am J Clin Nutr **87**(3): 627-637.

Barker DJ, Hales CN, et al. (1993). "Type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth." Diabetologia **36**: 62-67.

Barroso I, Gurnell M, et al. (1999). "Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension." Nature **402**:880-883.

Boden, G., B. Lebed, et al. (2001). "Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects." Diabetes **50**(7): 1612-1617.

Bonora, E., S. Kiechl, et al. (1998). "Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study." Diabetes **47**(10): 1643-1649.

Bulcao, C., S. R. Ferreira, et al. (2006). "The new adipose tissue and adipocytokines." Curr Diabetes Rev **2**(1): 19-28.

Cade, J., R. Thompson, et al. (2002). "Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires - a review." Public Health Nutr **5**(4): 567-587.

Carpenter CJ, Griggs RC, Loscalzo J. CECIL Βασική Παθολογία, τόμος Β, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2003, σελ 718-720.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (November 2004). "Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes—United States, 1988–1994 and 1999–2002". MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report **53** (45): 1066–8.

Centers for Disease Control and Prevention.(CDC) “National Diabetes Fact Sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011.” Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.

Ceriello, A. and E. Motz (2004). "Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited." Arterioscler Thromb Vasc Biol **24**(5): 816-823.

Chang, A. M. and J. B. Halter (2003). "Aging and insulin secretion." Am J Physiol Endocrinol Metab **284**(1): E7-12.

Colberg, S. R., R. J. Sigal, et al. (2010). "Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement." Diabetes Care **33**(12): e147-167.

Cornelis, M. C., L. Qi, et al. (2009). "Joint effects of common genetic variants on the risk for type 2 diabetes in U.S. men and women of European ancestry." Ann Intern Med **150**(8): 541-550.

Cornelis, M. C., L. Qi, et al. (2009). "TCF7L2, dietary carbohydrate, and risk of type 2 diabetes in US women." Am J Clin Nutr **89**(4): 1256-1262.

Chiarelli, F. and M. L. Marcovecchio (2008). "Insulin resistance and obesity in childhood." Eur J Endocrinol **159 Suppl 1**: S67-74.

Cowie CC, Rust KF, et al. (2009) "Full accounting of diabetes and prediabetes in the U.S. population in 1988–1994 and 2005–2006". Diabetes Care **32**:287–294.

Cowie CC, Rust KF, et al. (2010) "Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988–2006". Diabetes Care **33** : 562–568.

DeBusk, R. M., C. P. Fogarty, et al. (2005). "Nutritional genomics in practice: where do we begin?" J Am Diet Assoc **105**(4): 589-598.

Dedoussis, G. V., A. C. Kaliora, et al. (2007). "Genes, diet and type 2 diabetes mellitus: a review." Rev Diabet Stud **4**(1): 13-24.

Desvergne, B. and W. Wahli (1999). "Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism." Endocr Rev **20**(5): 649-688.

Drucker, D. J. (2007). "The role of gut hormones in glucose homeostasis." J Clin Invest **117**(1): 24-32.

Dupuis, J., C. Langenberg, et al. (2010). "New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk." Nat Genet **42**(2): 105-116.

Esmailzadeh, A., M. Kimiagar, et al. (2007). "Dietary patterns, insulin resistance, and prevalence of the metabolic syndrome in women." The American Journal of Clinical Nutrition **85**(3): 910-918.

Farrelly, D., K. S. Brown, et al. (1999). "Mice mutant for glucokinase regulatory protein exhibit decreased liver glucokinase: a sequestration mechanism in metabolic regulation." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(25): 14511-14516.

- Fisher, E., H. Boeing, et al. (2009). "Whole-grain consumption and transcription factor-7-like 2 (TCF7L2) rs7903146: gene-diet interaction in modulating type 2 diabetes risk." Br J Nutr **101**(4): 478-481.
- Florez, J. C., K. A. Jablonski, et al. (2006). "TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program." N Engl J Med **355**(3): 241-250.
- Fowler, M. J. (2008). "Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes." Clinical Diabetes **26**(2): 77-82.
- Freathy, R. M., D. O. Mook-Kanamori, et al. (2010). "Variants in ADCY5 and near CCNL1 are associated with fetal growth and birth weight." Nat Genet **42**(5): 430-435.
- Genuth, S., K. G. Alberti, et al. (2003). "Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus." Diabetes Care **26**(11): 3160-3167.
- Gikas, A., A. Sotiropoulos, et al. (2004). "Prevalence, and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of adult urban population in Greece: MEDICAL Exit Poll Research in Salamis (MEDICAL EXPRESS 2002)." BMC Public Health **4**: 2.
- Green, A., N. Christian Hirsch, et al. (2003). "The changing world demography of type 2 diabetes." Diabetes Metab Res Rev **19**(1): 3-7.
- Hariri, S., P. W. Yoon, et al. (2006). "Family history of type 2 diabetes: a population-based screening tool for prevention?" Genet Med **8**(2): 102-108.
- Heidemann, C., M. B. Schulze, et al. (2008). "Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women." Circulation **118**(3): 230-237.
- Hendriks HF (2007). "Moderate alcohol consumption and insulin sensitivity: observations and possible mechanisms." Ann Epidemiol **17**(5):S40–S42
- Hjellvik, V., A. Tverdal, et al. (2011). "Boiled coffee intake and subsequent risk for type 2 diabetes." Epidemiology **22**(3): 418-421.
- Hu, F. B. (2002). "Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology." Curr Opin Lipidol **13**(1): 3-9.

Hu, C., R. Zhang, et al. (2009). "PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population." PLoS One **4**(10): e7643.

Huijbregts, P., E. Feskens, et al. (1997). "Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study." BMJ **315**(7099): 13-17.

Imhof, A., M. Froehlich, et al. (2001). "Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation." Lancet **357**(9258): 763-767.

Jacobs, D. R. and L. M. Steffen (2003). "Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy." The American Journal of Clinical Nutrition **78**(3): 508S-513S.

Jarvelin, M. R., U. Sovio, et al. (2004). "Early life factors and blood pressure at age 31 years in the 1966 northern Finland birth cohort." Hypertension **44**(6): 838-846.

Jenkins, D. J., T. M. Wolever, et al. (1981). "Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange." Am J Clin Nutr **34**(3): 362-366

Jeon, C. Y., R. P. Lokken, et al. (2007). "Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review." Diabetes Care **30**(3): 744-752.

Kahn, S. E., R. L. Hull, et al. (2006). "Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes." Nature **444**(7121): 840-846.

Kim, Y. O., M. K. Kim, et al. (2009). "A study testing the usefulness of a dish-based food-frequency questionnaire developed for epidemiological studies in Korea." Br J Nutr **101**(8): 1218-1227.

Kliwer SA, Sundseth SS, et al. (1997). "Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ ." Proc Natl Acad Sci U S A **94**: 4318-4323.

Knowler, W. C., E. Barrett-Connor, et al. (2002). "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin." N Engl J Med **346**(6): 393-403.

- Liu, X. Q. and Y. H. Li (2000). "Epidemiological and nutritional research on prevention of cardiovascular disease in China." Br J Nutr **84 Suppl 2**: S199-203.
- Luan, J. a., P. O. Browne, et al. (2001). "Evidence for Gene-Nutrient Interaction at the PPAR γ Locus." Diabetes **50**(3): 686-689.
- Ludwig, D. S. (2002). "The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease." JAMA **287**(18): 2414-2423.
- Ludwig, M. G. and K. Seuwen (2002). "Characterization of the human adenylyl cyclase gene family: cDNA, gene structure, and tissue distribution of the nine isoforms." J Recept Signal Transduct Res **22**(1-4): 79-110.
- Malik, V. S., B. M. Popkin, et al. (2010). "Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis." Diabetes Care **33**(11): 2477-2483.
- Marin, C., P. Perez-Martinez, et al. (2011). "The insulin sensitivity response is determined by the interaction between the G972R polymorphism of the insulin receptor substrate 1 gene and dietary fat." Mol Nutr Food Res **55**(2): 328-335.
- Martin, C. C., L. J. Bischof, et al. (2001). "Cloning and characterization of the human and rat islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein (IGRP) genes." J Biol Chem **276**(27): 25197-25207.
- Matsutani, A., R. Janssen, et al. (1992). "A polymorphic (CA) n repeat element maps the human glucokinase gene (GCK) to chromosome 7p." Genomics **12**(2): 319-325.
- McCarthy, M. I. (2010). "Genomics, type 2 diabetes, and obesity." N Engl J Med **363**(24): 2339-2350
- McKeown, N. M., J. B. Meigs, et al. (2004). "Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort." Diabetes Care **27**(2): 538-546.
- Miller, S. A., D. D. Dykes, et al. (1988). "A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells." Nucleic Acids Res **16**(3): 1215.

Montonen, J., P. Knekt, et al. (2003). "Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes." Am J Clin Nutr **77**(3): 622-629.

Montonen, J., P. Knekt, et al. (2005). "Dietary Patterns and the Incidence of Type 2 Diabetes." American Journal of Epidemiology **161**(3): 219-227.

Murtaugh, M. A., C. Sweeney, et al. (2008). "Diet patterns and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women: the Four-Corners Breast Cancer Study." Am J Clin Nutr **87**(4): 978-984.

National Research Council (1989). Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk. Washington, DC: National Academy Press.

Nettleton, J. A., N. M. McKeown, et al. (2010). "Interactions of dietary whole-grain intake with fasting glucose- and insulin-related genetic loci in individuals of European descent: a meta-analysis of 14 cohort studies." Diabetes Care **33**(12): 2684-2691.

Nettleton, J. A., J. F. Polak, et al. (2009). "Dietary patterns and incident cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." Am J Clin Nutr **90**(3): 647-654.

Nettleton, J. A., L. M. Steffen, et al. (2008). "Dietary patterns and risk of incident type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)." Diabetes Care **31**(9): 1777-1782.

Panagiotakos, D. B., C. Pitsavos, et al. (2005). "The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study." Diabet Med **22**(11): 1581-1588.

Panagiotakos, D., C. Pitsavos, et al. (2009). "Dietary patterns and 5-year incidence of cardiovascular disease: a multivariate analysis of the ATTICA study." Nutr Metab Cardiovasc Dis **19**(4): 253-263.

Pearson, H. (2008). "Genetic testing for everyone." Nature **453**(7195): 570-571.

Pierce, M., H. Keen, et al. (1995). "Risk of diabetes in offspring of parents with non-insulin-dependent diabetes." Diabet Med **12**(1): 6-13.

Pradhan, A. D., J. E. Manson, et al. (2001). "C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus." JAMA **286**(3): 327-334.

- Qi, L., M. C. Cornelis, et al. (2009). "Genetic predisposition, Western dietary pattern, and the risk of type 2 diabetes in men." Am J Clin Nutr **89**(5): 1453-1458.
- Qi, L., F. B. Hu, et al. (2008). "Genes, environment, and interactions in prevention of type 2 diabetes: a focus on physical activity and lifestyle changes." Curr Mol Med **8**(6): 519-532.
- Qi, L. and J. Liang (2010). "Interactions between genetic factors that predict diabetes and dietary factors that ultimately impact on risk of diabetes." Curr Opin Lipidol **21**(1): 31-37.
- Randall, E., J. R. Marshall, et al. (1990). "Patterns in food use and their associations with nutrient intakes." Am J Clin Nutr **52**(4): 739-745.
- Rimm, E. B., P. Williams, et al. (1999). "Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors." BMJ **319**(7224): 1523-1528.
- Riserus, U., W. C. Willett, et al. (2009). "Dietary fats and prevention of type 2 diabetes." Prog Lipid Res **48**(1): 44-51.
- Saxena, R., M. F. Hivert, et al. (2010). "Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge." Nat Genet **42**(2): 142-148.
- Schienkiewitz, A., M. B. Schulze, et al. (2006). "Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study." Am J Clin Nutr **84**(2): 427-433.
- Seve, M., F. Chimienti, et al. (2004). "In silico identification and expression of SLC30 family genes: an expressed sequence tag data mining strategy for the characterization of zinc transporters' tissue expression." BMC Genomics **5**(1): 32.
- Shai, I., R. Jiang, et al. (2006). "Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study." Diabetes Care **29**(7): 1585-1590.
- Shulman, G. I. (2000). "Cellular mechanisms of insulin resistance." J Clin Invest **106**(2): 171-176.
- Sodeman W and Sodeman T (1985). "Physiologic- and Adenylate Cyclase-Coupled Beta-Adrenergic Receptors", "Pathologic Physiology Mechanisms of Disease" 143-145

- Spellman, C. W. (2010). "Pathophysiology of type 2 diabetes: targeting islet cell dysfunction." J Am Osteopath Assoc **110**(3 Suppl 2): S2-7.
- Tong, Y., Y. Lin, et al. (2009). "Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis." BMC Med Genet **10**: 15.
- Tuomilehto, J., J. Lindstrom, et al. (2001). "Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance." N Engl J Med **344**(18): 1343-1350.
- van Dam, R. M., J. M. Dekker, et al. (2004). "Coffee consumption and incidence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes: the Hoorn Study." Diabetologia **47**(12): 2152-2159.
- van Dam, R. M., E. B. Rimm, et al. (2002). "Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men." Ann Intern Med **136**(3): 201-209.
- Vessby, B., M. Uusitupa, et al. (2001). "Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study." Diabetologia **44**(3): 312-319.
- Virtanen, K. A., P. Iozzo, et al. (2005). "Increased fat mass compensates for insulin resistance in abdominal obesity and type 2 diabetes: a positron-emitting tomography study." Diabetes **54**(9): 2720-2726.
- Whincup PH, Kaye SJ, et al. (2008) "Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review." JAMA **300**: 2886–2897.
- Wild, S., G. Roglic, et al. (2004). "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030." Diabetes Care **27**(5): 1047-1053.
- Willett, W., J. Manson, et al. (2002). "Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes." Am J Clin Nutr **76**(1): 274S-280S.
- Willett, W. C., L. Sampson, et al. (1985). "Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire." Am J Epidemiol **122**(1): 51-65.

Zimmet, P., K. G. Alberti, et al. (2001). "Global and societal implications of the diabetes epidemic." Nature **414**(6865): 782-787.

(2000). "Supplement 1. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2000." Diabetes Care **23 Suppl 1**: S1-116.

(2009). "International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes." Diabetes Care **32**(7): 1327-1334.

Μανιός Γ. Διατροφική Αξιολόγηση: Διαιτολογικό και ιατρικό ιστορικό. Σωματομετρικοί, κλινικοί και βιοχημικοί δείκτες. Ιατρικές εκδόσεις ΠΧ. Πασχαλίδη. Αθήνα 2006.