



**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

Εφαρμοσμένη Διαιτολογία-Διατροφή

Κατεύθυνση: Κλινική Διατροφή

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΓΕΥΜΑΤΩΝ ΣΤΟ
ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΑΤΟΜΩΝ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2»**

ΤΣΙΚΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ



**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

Εφαρμοσμένη Διαιτολογία-Διατροφή

Κατεύθυνση: Κλινική Διατροφή

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΓΕΥΜΑΤΩΝ ΣΤΟ
ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΑΤΟΜΩΝ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2»**

ΤΣΙΚΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

A.M: 4421111

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ, Λέκτορας

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ ΜΑΙΡΗ, Επίκουρη Καθηγήτρια

ΝΟΜΙΚΟΣ ΤΖΩΡΤΖΗΣ, Επίκουρος Καθηγητής

ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ, Λέκτορας

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Κοντογιάννη Μερóπη, Λέκτορα Κλινικής Διατροφής, για την ευκαιρία που μου έδωσε να εμπλακώ ενεργά σε αυτό το πειραματικό πρωτόκολλο, του οποίου το θέμα ήταν εξαιρετικά ενδιαφέρον, για τις γνώσεις και την πολύτιμη εμπειρία της που μοιράστηκε μαζί μου. Επίσης, θα ήθελα να την ευχαριστήσω για τις ώρες που αφιέρωσε για να με βοηθήσει αλλά και για τις συμβουλές της καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού.

Επίσης, μέσα από την καρδιά μου θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Παπακωνσταντίνου Αιμιλία, Κλινική Διαιτολόγο της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν», για την καταλυτική συμβολή της στην εκπόνηση της κλινικής αυτής δοκιμής, για το χρόνο που διέθεσε και τις ευκαιρίες που μου παρήχε ώστε να εμπλακώ ενεργά σε όλη αυτή τη διαδικασία, και πάνω απ' όλα για την ηθική της υποστήριξη.

Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω τον κο Νομικό Τζώρτζη, Επίκουρο Καθηγητή Βιοχημείας, για την καθοδήγησή του κατά την εκπόνηση των πειραματικών διαδικασιών που απαιτούνταν, για τις συμβουλές του και για τη συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή.

Ένα τεράστιο ευχαριστώ θα ήθελα να πω στη φίλη και συνεργάτιδά μου Κεχριμπάρη Ιωάννα για όλη την τεράστια βοήθεια και συνεισφορά που μου προσέφερε, τόσο στη διεξαγωγή του ερευνητικού μέρους όσο και στο γραπτό κείμενο, για την άριστη συνεργασία αλλά και για την ηθική της συμπαράσταση όλο αυτό το χρονικό διάστημα. Χωρίς τη βοήθειά της δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση αυτού του πρωτοκόλλου.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω και όλους τους εθελοντές που έλαβαν μέρος στην παρούσα μελέτη για τη συνεισφορά τους και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν.

Τέλος, και πάνω απ' όλα θα ήθελα ειλικρινά να ευχαριστήσω τους γονείς μου, Παναγιώτη και Αγγελική, την αδελφή μου, Μαρίνα, το Σπύρο και τον Θρασύβουλο για την αγάπη, την συμπαράσταση, την υπομονή και τη στήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού και να αφιερώσω αυτήν την εργασία σε αυτούς. Σας ευχαριστώ ειλικρινά!!!

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
ABSTRACT.....	5
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
1.1. ΠΡΟ-ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ	7
1.1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΡΟ-ΔΙΑΒΗΤΗ	7
1.1.2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	8
1.1.3. ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	11
1.1.4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	13
1.1.5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	17
Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	17
Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	19
1.1.6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΡΟ-ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ	20
Αλλαγή του τρόπου ζωής.....	20
Φαρμακευτική παρέμβαση με αντιδιαβητικά δισκία.....	23
Φαρμακευτική παρέμβαση με άλλου είδους φάρμακα.....	25
Μακροχρόνιες επιδράσεις του συνδυασμού αλλαγής του τρόπου ζωής με την παρέμβαση με αντιδιαβητικά δισκία.....	25
1.2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΓΕΥΜΑΤΩΝ	26
1.2.1. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΓΕΥΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ	28
1.2.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΓΕΥΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	30
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	37
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	38
3.1. ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ	38
3.2. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ.....	39

3.3.	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ	39
3.4.	ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	41
3.5.	ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	41
3.6.	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ	42
3.6.1.	Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ).....	42
3.6.2.	Ανάκληση 24ωρου.....	43
3.6.3.	Αξιολόγηση του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής δίαιτας (ΜΔ).....	44
3.7.	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ	45
3.8.	ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΕΙΝΑΣ/ΚΟΡΕΣΜΟΥ.....	46
3.9.	ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ.....	46
3.10.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	48
4.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	50
4.1.	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΤΑΞΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ	50
4.2.	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ	51
4.3.	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΚΑΘΕ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ.....	53
4.4.	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΚΑΘΕ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ.....	55
4.5.	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΤΟΥ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΚΑΘΕ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	58
5.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	61
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	67
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	76

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το προδιαβητικό στάδιο είναι μια κατάσταση υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων έχει μελετηθεί στη βιβλιογραφία ως προς την επίδρασή της σε δείκτες που αφορούν το μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης αλλά τα αποτελέσματα παραμένουν ασαφή. Ωστόσο στην κλινική πρακτική συχνά συστήνεται η αύξηση του αριθμού των γευμάτων ως μέσω επίτευξης γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με προδιαβήτη ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της συχνότητας γευμάτων στο γλυκαιμικό έλεγχο ατόμων σε προδιαβητικό στάδιο, δηλαδή άτομα με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG), διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) ή υπερινσουλιναιμία και σε συνθήκες διατήρησης του σωματικού βάρους.

Μεθοδολογία: Συνολικά 23 εθελοντές (11 άνδρες) με IFG, IGT ή υπερινσουλιναιμία, ηλικίας 21-69 ετών συμμετείχαν σε μια διασταυρούμενη κλινική μελέτη. Κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη υποβλήθηκαν σε δίωρη δοκιμασία από του στόματος ανοχής στη γλυκόζη. Παράλληλα έγινε λήψη ατομικού ιστορικού και ανθρωπομετρικών παραμέτρων και αξιολόγηση των διαιτητικών τους συνηθειών και της σωματικής δραστηριότητας. Στη συνέχεια, τυχαιοποιήθηκαν για ένα διάστημα διάρκειας 3 μηνών σε μία από τις δύο ισοθερμιδικές δίαιτες της παρέμβασης, με στόχο τη διατήρηση σωματικού βάρους. Οι 2 δίαιτες (%Υδατανθράκων:Πρωτεϊνών:Λίπους = 45:20:35) διέφεραν μόνο στον αριθμό των γευμάτων. Η πρώτη δίαιτα περιείχε 3 γεύματα την ημέρα, ενώ η δεύτερη 6 μικρότερα γεύματα την ημέρα. Η συμμόρφωση των ασθενών στα διατροφικά πρωτόκολλα αξιολογήθηκε με ανακλήσεις 24ώρου. Στην αρχή και το τέλος κάθε παρέμβασης αξιολογήθηκαν τα λιπίδια πλάσματος και η Hb_{A1c} σε κατάσταση νηστείας καθώς και οι συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης μετά από δοκιμασία με 75-g φόρτιση με γλυκόζη. Η αποδοχή των παρεμβάσεων από τους εθελοντές εκτιμήθηκε με μια κλίμακα βαθμολόγησης της πείνας, του κορεσμού και της επιθυμίας για φαγητό που αισθανόντουσαν. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων παρέμβασης έγιναν με την Ανάλυση Διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

Αποτελέσματα: Η προσκόλληση των συμμετεχόντων στις κατάλληλες γευματικές συχνότητες ήταν πολύ καλή ($3,1 \pm 0,3$ γεύματα έναντι $5,4 \pm 0,6$ γεύματα, $p < 0,001$). Αντίθετα, η ημερήσια θερμιδική πρόσληψη ήταν υψηλότερη στα 6 γεύματα σε σύγκριση με την παρέμβαση των 3 γευμάτων ($1757,9 \pm 430,2$ kcal έναντι $2061,9 \pm 283,1$ kcal, $p = 0,014$). Οι εθελοντές δεν παρουσίασαν κάποια διαφορά στους δείκτες της πείνας ($p = 0,126$), του κορεσμού ($p = 0,165$) και

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

της επιθυμίας για φαγητό ($p=0,148$) μεταξύ των δύο γευματικών συχνοτήτων. Μεταξύ των παρεμβάσεων δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο σωματικό βάρος ($p=0,876$) αλλά και στα λοιπά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, όπως στο δείκτη μάζας σώματος ($p=0,874$), στην περιφέρεια μέσης ($p=0,719$) και στην περιφέρεια των ισχίων ($p=0,914$). Όσον αφορά τους δείκτες μεταβολισμού της γλυκόζης, καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στη συγκέντρωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c ($p=0,598$), στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης HOMA ($p=0,810$) και MATSUDA ($p=0,748$), στην επιφάνεια κάτω από την καμπύλη για τη γλυκόζη ($p=0,859$) και την ινσουλίνη (0,605) και στην οριακή επιφάνεια κάτω από την καμπύλη για τη γλυκόζη ($p=0,716$) και την ινσουλίνη ($p=0,563$). Επίσης καμία διαφορά ανάμεσα στις παρεμβάσεις δεν παρατηρήθηκε στο λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων και συγκεκριμένα στις τιμές της ολικής χοληστερόλης ($p=0,594$), των τριγλυκεριδίων ($p=0,365$), της HDL ($p=0,900$) και της LDL χοληστερόλης ($p=0,840$). Τα παραπάνω αποτελέσματα παρέμειναν αμετάβλητα όταν στις αναλύσεις συμπεριλήφθηκε η ενεργειακή πρόσληψη ως συγχυτικός παράγοντας και όταν τα άτομα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, τους IFG/IGT και την υπερινσουλιναιμία.

Συμπεράσματα: Η μελέτη αυτή δεν κατάφερε να αναδείξει κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ της κατανάλωσης τριών και έξι γευμάτων ανά ημέρα σε δείκτες που αφορούσαν το γλυκαιμικό έλεγχο, το επίπεδο των λιπιδίων αλλά και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ατόμων που βρίσκονταν σε προδιαβητικό στάδιο κάτω από συνθήκες διατήρησης του σωματικού βάρους. Τα ευρήματα της μελέτης στο κομμάτι της ενεργειακής πρόσληψης των εθελοντών ήταν απόλυτα σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, αναδεικνύοντας τη θετική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης γευματικής συχνότητας και της ενεργειακής πρόσληψης. Τέλος, εμφανής ήταν και η τάση που προέκυψε στον τομέα της αποδοχής των παρεμβάσεων από τα άτομα, υποδηλώνοντας ότι τα έξι γεύματα πιθανόν να συμβάλλουν στη βελτίωση τόσο του κορεσμού όσο και της πείνας και επιθυμίας για φαγητό. Συνεπώς, η συχνότητα γευμάτων (3 έως 6) σε άτομα με προδιαβήτη πρέπει να επαφίεται στην προσωπική επιλογή του κάθε ασθενούς, με την προϋπόθεση ότι το ενεργειακό ισοζύγιο διατηρείται στο επιθυμητό.

ABSTRACT

Introduction: Prediabetes is a high risk state for the incidence of type 2 diabetes. Meal frequency has been studied in the literature for its effect on indices related to the metabolism of glucose and insulin, but the results remain inconclusive. However, in clinical practice is often suggested an increase in the number of meals in order to achieve better glycemic control in people with prediabetes or diabetes mellitus type 2.

Purpose: The purpose of this study was to investigate the effect of meal frequency on glycemic control in subjects with prediabetes, namely impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) or hyperinsulinemia, under weight maintenance conditions.

Methodology: A total of 23 volunteers (11 men) with IFG, IGT or hyperinsulinemia, aged 21-69 years participated in a crossover clinical study. At their first evaluation, they underwent a two-hour oral glucose tolerance test. Personal history, demographic and anthropometric variables were collected and dietary and physical activity habits were assessed. Then, the subjects were randomized to one of the two isocaloric intervention's diets for a 3-month period. The composition of the diets was % carbohydrate: protein: fat = 45:20:35 and they differed only in the number of meals (3 versus 6 smaller meals per day). Patients' compliance to dietary protocols was evaluated through 24 hour recalls. Fasting plasma lipids, HbA1c and glucose and insulin concentrations through an oral glucose tolerance test were assessed both at the beginning and at the end of each intervention. Participants' acceptance of interventions was assessed by a visual rating scale of hunger, satiety and desire to eat. Repeated Measures ANOVA were applied to test the differences between the 2 interventions.

Results: The participants' adherence to meal frequencies were very good (3.1 ± 0.3 meals vs 5.4 ± 0.6 meals, $p < 0.001$). In contrast, daily caloric intake was higher in 6 meals compared with the intervention of 3 meals (1757.9 ± 430.2 kcal vs 2061.9 ± 283.1 kcal, $p = 0.014$). The volunteers did not show any difference on indicators of hunger ($p = 0.126$), satiety ($p = 0.165$) and desire to eat ($p = 0.148$) between the two different meal frequencies. Among the interventions, there was no statistically significant difference in body weight ($p = 0.876$) and the other anthropometric measures such as body mass index ($p = 0.874$), waist circumference ($p = 0.719$) and hip circumference ($p = 0.914$). Regarding variables of glycemic control, no difference was observed in the concentration of glycosylated hemoglobin HbA1c ($p = 0.598$), in indices of insulin resistance [HOMA ($p = 0.810$) and MATSUDA index ($p = 0.748$)], in the area under the curve for glucose ($p = 0.859$) and insulin ($p = 0.605$) and in the incremental area under the curve for glucose

ABSTRACT

($p=0.716$) and insulin ($p=0.563$). Also no difference between interventions was observed in the lipid profile of individuals, specifically in total cholesterol ($p=0.594$), triglycerides ($p=0.365$), HDL ($p=0.900$) and LDL cholesterol ($p=0.840$). These results remained unchanged when daily energy intake was taken as a covariate at the analysis and when the subjects were divided into two groups, i.e IFG / IGT and hyperinsulinemia.

Conclusions: The study failed to reveal any significant difference between the consumption of three versus six meals per day in variables related to glycemic control, blood lipid levels and anthropometric characteristics of people who were in prediabetic stage and under weight maintenance conditions. The findings of the study in the field of energy intake were consistent with the literature, showing the positive correlation between increased meal frequency. Finally, the study showed an apparent trend in the acceptance of interventions by individuals, suggesting that six meals may help to improve satiety, hunger and also desire for food compared to three meals. Hence, meal frequency (3 to 6) should be a matter of personal choice during diet planning of people with prediabetes, provided that energy balance is maintained.

1.1. ΠΡΟ-ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

1.1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΡΟ-ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο προδιαβήτης είναι μια υψηλού κινδύνου κατάσταση που μπορεί προοδευτικά να οδηγήσει στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Τυπικά ορίζεται ως συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα υψηλότερες από τις φυσιολογικές, αλλά μικρότερες από αυτές που ορίζουν το σακχαρώδη διαβήτη [1]. Ο όρος προδιαβήτης έχει υποστεί μεγάλη κριτική καθώς υπάρχουν άνθρωποι που εμφανίζουν προδιαβήτη αλλά αυτός δεν εξελίσσεται σε σακχαρώδη διαβήτη, και ενδεχομένως να μην χρήζει ουσιαστικά κάποιας παρέμβασης [1]. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη δε διαφέρει απαραίτητα μεταξύ των ατόμων με προδιαβήτη και εκείνων που συνδυάζουν αρκετούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη [1]. Γι' αυτούς τους λόγους, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) χρησιμοποιεί τον όρο «ήπια υπεργλυκαιμία» καθώς και μια Διεθνής Επιτροπή Ειδικών που συγκαλείται από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία (ADA) προτείνει τη χρήση του όρου «κατάσταση υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη» [2, 3].

Γενικά ο όρος προδιαβήτης, περιλαμβάνει μία ετερογενή ομάδα ασθενών, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία ινσουλινοαντίστασης και δυσλειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η κύριες κλινικές εκδηλώσεις του προδιαβήτη αφορούν 2 καταστάσεις, τη διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) καθώς και τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT). Ωστόσο, αρκετές είναι οι μελέτες [4-7], κυρίως προοπτικές, που υποστηρίζουν ότι η υπερινσουλιναμία αυτή καθ' αυτή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση δυσγλυκαιμίας (IFG, IGT ή ακόμα και ΣΔ τύπου 2). Από τη δεκαετία του 1980, ο Modan και οι συνεργάτες του [5, 6], πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη, τα αποτελέσματα της οποίας έδειξαν ότι η υπερινσουλιναμία είναι μια κατάσταση που αντανάκλα την ύπαρξη περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη και συνδέεται άμεσα με την εμφάνιση δυσανοχής στη γλυκόζη. Έκτοτε, η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει θεωρηθεί η κυρίαρχη αιτία των μεταβολικών διαταραχών που συμβαίνουν κατά την παχυσαρκία και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς μπορεί εκτός των ανωτέρω να προκαλέσει υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου [7]. Ωστόσο, και μια πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2009 από τον Dankner και τους συνεργάτες του, έδειξε ότι η υπερινσουλιναμία είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2 σε διάστημα 24 χρόνων [4]. Παρ' όλα αυτά, κανένας οργανισμός δεν έχει εντάξει την υπερινσουλιναμία ως μια προδιαβητική κατάσταση. Στην παρούσα εργασία, η έννοια του

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

προδιαβητικού σταδίου θα αναφέρεται τόσο στις καταστάσεις IFG/IGT, όσο και στην υπερινσουλιναιμία που είναι άρρηκτα δεμένη *in vivo* με την ύπαρξη ινσουλिनoαντίστασης [8].

1.1.2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Τα διαγνωστικά κριτήρια που καθορίζουν την προδιαβητική περίοδο αλλάζουν με το πέρασμα των χρόνων και ποικίλουν ανάλογα με τον οργανισμό από τον οποίο προέρχονται. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, τα άτομα είναι σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη, εφόσον έχουν μια από τις δύο ακόλουθες καταστάσεις [2]:

Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG), που ορίζεται ως τιμές γλυκόζης στο πλάσμα σε κατάσταση νηστείας (FPG) $\geq 109,8$ και < 126 mg/dL, χωρίς την ύπαρξη διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (IGT).

Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT), που ορίζεται ως τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας < 126 mg/dL και συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος 2 ώρες μετά τη χορήγηση 75gr γλυκόζης ≥ 140 και < 200 mg/dL, όπως αυτές εκτιμώνται μέσω της δοκιμασίας φόρτισης με γλυκόζη (OGTT).

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία (ADA) υποστηρίζει τις ίδιες κατωφλικές τιμές που αναφέρθηκαν προηγουμένως για την IGT, ωστόσο χρησιμοποιεί ένα χαμηλότερο κατώτατο όριο για την IFG (FPG 100-110 mg/dL), όπως επίσης έχει εισάγει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A_{1c} (HbA_{1c}) με όρια 5,7-6,4% ως μια νέα παράμετρο για την εκτίμηση του υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη [9].

Στον πίνακα που ακολουθεί (**Πίνακας 1.1**) αποτυπώνονται τα διαγνωστικά κριτήρια του προδιαβητικού σταδίου, όπως αυτά διαμορφώνονταν κατά το πέρασμα των χρόνων καθώς και από τον εκάστοτε οργανισμό.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΤΙΜΕΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

ΠΟΥ, 1965	128-148 mg/dL (μεταγευματικά)
ΠΟΥ, 1980	< 144 mg/dL (νηστείας), ≥144 mg/dL και < 198 mg/dL (2 ώρες μετά τη φόρτιση)
ΠΟΥ, 1985	<140 mg/dL (νηστείας), ≥ 140 mg/dL και < 200 mg/dL (2 ώρες μετά τη φόρτιση)
ΠΟΥ, 1999 και 2006 (πιο πρόσφατες)	IGT: < 126 mg/dL (νηστείας), ≥ 140 mg/dL και < 200 mg/dL (2 ώρες μετά τη φόρτιση) IFG: ≥ 109,8 mg/dL και <126 mg/dL (νηστείας), < 140 mg/dL (2 ώρες μετά τη φόρτιση, εάν έχει μετρηθεί*)
ADA, 1997	IGT: < 126 mg/dL (νηστείας), ≥ 140 mg/dL και < 200 mg/dL (2 ώρες μετά τη φόρτιση) IFG: 109,8-124 mg/dL (νηστείας)
ADA, 2003	IGT: < 126 mg/dL (νηστείας), 140-198 mg/dL (2 ώρες μετά τη φόρτιση, εάν έχει μετρηθεί) IFG: 100,8-124 mg/dL (νηστείας)†
ADA, 2010	IGT: < 126 mg/dL (νηστείας), 140-198 mg/dL (2 ώρες μετά τη φόρτιση) IFG: 100,8-124 mg/dL (νηστείας)†, HbA _{1c} : 5,7-6,4%

Μία και μόνο εξέταση που φανερώνει διαταραχή ορίζει τον προδιαβήτη. Δεν απαιτείται επαναληπτικό τεστ. IGT: Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. IFG: Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας. ADA: Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία. HbA_{1c}: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A_{1c}. *Η μέτρηση συνιστάται για τον αποκλεισμό του διαβήτη ή της IGT. †Δεν συνιστάται μέτρηση 2 ώρες μετά τη φόρτιση με γλυκόζη.

Πίνακας 1.1. Διαγνωστικά κριτήρια προδιαβητικού σταδίου^[1].

Όσον αφορά τα διαγνωστικά κριτήρια που ορίζουν την υπερινσουλιναίμία, αυτά δεν είναι ευρέως καθιερωμένα. Αυτό επαφίεται στον εκάστοτε ερευνητή, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται διαφορετικές οριακές τιμές κάθε φορά για τον ορισμό της υπερινσουλιναίμιας. Για παράδειγμα, κάποιες οριακές τιμές που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για να ορίσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι οι εξής:

- Ινσουλίνη νηστείας πλάσματος $\geq 3^{\circ}$ τεταρτημόριο που είχε προκύψει από τις αντίστοιχες τιμές ατόμων που δεν είχαν εμφανίσει διαβήτη ή υπέρταση, και οι οποίοι δεν ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι [10].
- Ινσουλίνη νηστείας πλάσματος $\geq 12,94$ $\mu\text{U/mL}$, το οποίο αντιστοιχούσε στο 75^ο εκατοστημόριο των ατόμων του δείγματος που δεν είχαν εμφανίσει διαβήτη [11].
- Ινσουλίνη νηστείας πλάσματος ≥ 12 $\mu\text{U/mL}$, το οποίο είχε προκύψει από δείγμα ατόμων που δεν είχαν εμφανίσει διαβήτη [12].

Ένας πολύ δημοφιλής και κοινός τρόπος εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης είναι η χρήση του ομοιοστατικού μοντέλου αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη (Homeostasis Model

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Assessment- Insulin Resistance {HOMA-IR}) [13, 14]. Ο αριθμητικός τύπος για το μοντέλο του HOMA-IR είναι ο εξής:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Ινσουλίνη νηστείας πλάσματος (}\mu\text{U/mL)} \times \text{Γλυκόζη νηστείας πλάσματος (mmol/L)}}{22,5}$$

Το μοντέλο αυτό εκτίμησης της ομοιόστασης είναι μια μαθηματική εξίσωση που επιτρέπει να λαμβάνονται τιμές για την ινσουλινοευαισθησία και τη λειτουργία των β κυττάρων, αν είναι γνωστές ταυτόχρονα οι τιμές της γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας. Η μέθοδος αυτή προτάθηκε από τους Matthews και συνεργάτες [13] ως ένας φθηνός και εύκολος τρόπος εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης. Το μοντέλο αυτό βασίζεται στην παραδοχή ότι τα υγιή άτομα, φυσιολογικού βάρους και ηλικίας < 35 ετών έχουν ινσουλινοαντίσταση 1 και λειτουργία β κυττάρων 100%. Οι Bonora και συνεργάτες [15] εκτίμησαν ότι μια τιμή HOMA-IR $\geq 2,77$ μπορούσε να εκτιμήσει την ύπαρξη ινσουλινοαντίστασης σε άτομα που δεν παρουσιάζουν μεταβολικές διαταραχές. Ακόμα, στη μελέτη Botnia διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με IFG είχαν υψηλότερες τιμές στο δείκτη ινσουλινοαντίστασης σε σχέση με εκείνα που εμφάνιζαν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη (HOMA-IR 2,64 έναντι 1,73) [15]. Μια ακόμα ομάδα ερευνητών πρότεινε ότι η οριακή τιμή του δείκτη, η οποία βασίστηκε στην εκτίμηση της γλυκόζης πλάσματος υπό κατάσταση σταθερής έγχυσης αυτής κατά τη διάρκεια ενός clamp, σε 490 ενήλικες μη-διαβητικούς εθελοντές ήταν 2,7 [16]. Τέλος, οι Ascaso και συνεργάτες [12] ανέφεραν ότι το 75^ο εκατοστημόριο, το οποίο είναι άξιο ως σημείο αναφοράς για τον καθορισμό της ινσουλινοαντίστασης, αντιστοιχούσε σε τιμή HOMA-IR = 2,6 [12]. Τιμές HOMA > 2,5 θεωρούνται ενδεικτικές της ινσουλινοαντίστασης, όπως αναφέρθηκε στη μελέτη Bruneck [17].

Όσον αφορά το μεταγευματικό στάδιο, η ινσουλινοευαισθησία μπορεί να προσδιοριστεί με την εξίσωση των Matsuda και DeFronzo [18]:

Δείκτης Matsuda & DeFronzo =

10000

$$\sqrt{\text{Γλυκόζη νηστείας (}\frac{\text{mg}}{\text{dL}}) \times \text{Ινσουλίνη νηστείας (}\frac{\mu\text{U}}{\text{mL}}) \times (\text{μέση τιμή συγκέντρωσης γλυκόζης} \times \text{μέση τιμή ινσουλίνης 2 ώρες μεταγευματικά})}$$

Τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του δείκτη αυτού προκύπτουν μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με χορήγηση 75 γρ γλυκόζης από του στόματος (OGTT). Η άμεση μέτρηση της ηπατικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη βασίζεται στη θεωρία ότι στο μεταγευματικό στάδιο, όσο πιο υψηλή είναι η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης και η συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος νηστείας, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη [18]. Η

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

τιμή που ορίζει την ινσουλινοαντίσταση έχει αναφερθεί σε άρθρο των Stern και συνεργατών που δημοσιεύτηκε στο Diabetes [19]. Τα άτομα που δεν έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν τιμές Δείκτη Matsuda & DeFronzo ≥ 3 . Τιμή του δείκτη ίση με 2,5 έχει χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση ατόμων με αντίσταση στην ινσουλίνη στις Η.Π.Α [20]. Αυτή η εξίσωση έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες μελέτες και έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται καλά με την ινσουλινοευαισθησία στο μεταγενεματικό στάδιο [21].

1.1.3. ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

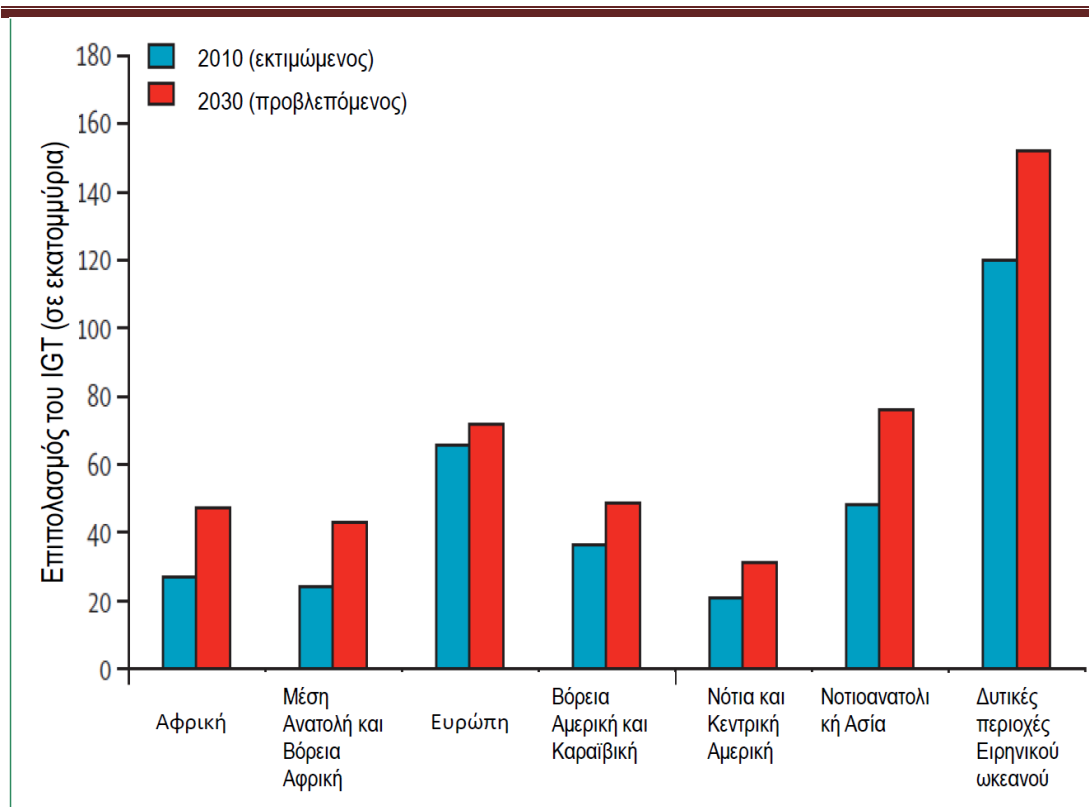
Είναι γεγονός ότι πλέον άτομα με αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης παρατηρούνται τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες [22]. Συγκεντρωτικά δεδομένα από 2,7 εκατομμύρια ενήλικες που συμμετείχαν σε έρευνες σχετικά με την υγεία, καθώς και σε επιδημιολογικές έρευνες προτείνουν ότι η μέση τιμή της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) διορθωμένη ως προς την ηλικία ήταν το 2008, 99 mg/dL για τους άνδρες και 97 mg/dL για τις γυναίκες. Οι τιμές αυτές συγκρινόμενες με εκείνες του 1980 ήταν αυξημένες κατά 1,8 mg/dL. Τα άτομα που μένουν στην Ωκεανία φάνηκε ότι είχαν την υψηλότερη μέση τιμή FPG (110 mg/dL για τους άνδρες και τις γυναίκες) [22]. Οι αυξημένες τιμές στη γλυκόζη νηστείας έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του επιπολασμού του προδιαβήτη, παρ' όλο που σε ορισμένους πληθυσμούς ο αριθμός των ατόμων με IGT δεν έχει αυξηθεί παρά την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη. Αυτό μπορεί να συμβαίνει επειδή η αύξηση του ποσοστού της παχυσαρκίας έχει επηρεάσει περισσότερο τις τιμές της γλυκόζης νηστείας πλάσματος και όχι αυτές που προκύπτουν 2 ώρες μετά τη χορήγηση γλυκόζης [23]. Η πληθυσμιακή μελέτη National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) αξιολόγησε τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος στην κατάσταση νηστείας καθώς και τις συγκεντρώσεις της HbA_{1c}. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το 35% των ενηλίκων στις ΗΠΑ, ηλικίας άνω των 20 ετών, καθώς και το 50% εκείνων που ήταν σε ηλικία άνω των 65 ετών, βρίσκονταν σε προδιαβητικό στάδιο το διάστημα 2005-08 [24]. Η εφαρμογή των ποσοστών αυτών στο σύνολο του πληθυσμού των ΗΠΑ το 2010 οδήγησε στην εκτίμηση ότι 79 εκατομμύρια ενήλικες βρίσκονται στο προδιαβητικό στάδιο [24]. Ο επιπολασμός των ατόμων με IFG και IGT ποικίλει μεταξύ των διαφόρων εθνοτήτων, ενώ και οι δύο διαταραχές είναι περισσότερο διαδεδομένες σε άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών [25]. Επιπλέον, παρατηρείται ότι η κατάσταση της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (IFG) είναι πιο συχνή στους άνδρες παρά στις γυναίκες, παρ' όλο που οι αιτίες για τις οποίες συμβαίνει αυτό δεν είναι πλήρως κατανοητές [25]. Ωστόσο, ο αριθμός των ενηλίκων που βρίσκεται σε προδιαβητικό στάδιο και συγκεκριμένα στην κατάσταση της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (IGT) αναμένεται να αυξηθεί παγκοσμίως,

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

φθάνοντας τα 472 εκατομμύρια άτομα μέχρι το 2030 (*Εικόνα 1.1*). Οι περιοχές που αναμένονται οι μεγαλύτερες αυξήσεις υπολογίζεται να είναι η νοτιοανατολική Ασία όπως επίσης και η δυτική περιοχή του Ειρηνικού Ωκεανού [24].

Όσον αφορά την εξέλιξη του προδιαβητικού σταδίου σε σακχαρώδη διαβήτη, υπολογίζεται ότι αυτό συμβαίνει περίπου στο 5-10% των ατόμων κάθε χρόνο, ωστόσο η συχνότητα αυτή διαφέρει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε πληθυσμού, καθώς και με τα διαγνωστικά κριτήρια που ορίζουν τον προδιαβήτη κάθε φορά [26, 27]. Σύμφωνα με μια επιτροπή επιστημόνων του ADA, έως και το 70% των ατόμων που βρίσκονται σε προδιαβητικό στάδιο μπορούν τελικά να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη. Σε μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών που δημοσιεύτηκαν στο διάστημα μεταξύ 1997-2004, φάνηκε ότι ο ετήσιος ρυθμός επίπτωσης της εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με IGT (4-6%) ή με IFG (6-9%) ήταν χαμηλότερος από εκείνον ασθενών στους οποίους συνυπήρχαν οι 2 αυτές καταστάσεις, IFG και IGT (15-19%) [28].

Δυστυχώς, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία στη βιβλιογραφία σχετικά με τον επιπολασμό του προδιαβήτη στην Ελλάδα. Μόνο μία διαθέσιμη επιδημιολογική μελέτη, η ΑΤΤΙΚΗ, με δείγμα αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού, συμπεριέλαβε 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες, ηλικίας 18-89 ετών, από διάφορες περιοχές της Αττικής. Χρησιμοποιώντας τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρίας για τον καθορισμό του IFG, οι ερευνητές έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης ατόμων με IFG είναι 21% για τους άνδρες (310 από τους 1514) και 12% για τις γυναίκες (184 από τις 1528) [29].



Εικόνα 1.1. Εκτιμώμενος και προβλεπόμενος επιπολασμός της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (IGT) ανάλογα με την περιοχή σε ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών το 2010 και 2030 ^[24].

1.1.4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Πορεία των γλυκαιμικών αλλαγών κατά τον προδιαβήτη.

Τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα ρυθμίζονται σε αυστηρά όρια στα υγιή άτομα. Με την εξέλιξη προς το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανωμαλίες στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης συμβαίνουν διαρκώς και “ύπουλα” (διότι δεν παρουσιάζουν συμπτώματα) για πολλά χρόνια [30, 31]. Η διαταραχή των επιπέδων γλυκόζης τόσο στο στάδιο νηστείας όσο και μεταγευματικά, καθώς και της ινσουλινοευαισθησίας και έκκρισης ινσουλίνης (λειτουργία των β κυττάρων), προηγείται της ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, όπως διαπιστώθηκε και στην British Whitehall II μελέτη [32]. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, αυξημένες τιμές γλυκόζης στην κατάσταση νηστείας παρατηρήθηκαν 13 χρόνια πριν τη διάγνωση, και ενώ υπήρξε μια παροδική ρύθμισή τους εντός των φυσιολογικών ορίων, 2-6 χρόνια πριν τη διάγνωση συνέβη μια απότομη επιδείνωση. Η ινσουλινοευαισθησία ήταν ήδη μειωμένη 13 χρόνια πριν την εμφάνιση του ΣΔ, με αξιοσημείωτη πτώση περίπου 5 χρόνια πριν τη διάγνωση. Η έκκριση της ινσουλίνης (λειτουργία των β κυττάρων) ήταν σταθερή κατά τη διάρκεια της δεκαετιαχρονής παρακολούθησης και παρουσίασε σημαντική αντισταθμιστική αύξηση 3-4 χρόνια πριν τη διάγνωση του ΣΔ. Έπειτα παρουσίασε μια απότομη μείωση το χρονικό διάστημα κατά τη μετατροπή του προδιαβήτη σε ΣΔ τύπου 2. Αυτά τα αποτελέσματα φανερώνουν ότι η

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ινσουλινοαντίσταση αρχίζει αρκετά πριν την ανάπτυξη του ΣΔ και φαίνεται ότι η μειωμένη λειτουργία των β κυττάρων είναι ήδη παρούσα κατά το προδιαβητικό στάδιο. Στην ίδια μελέτη, αξίζει να σημειωθεί ότι τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης των εθελοντών της μελέτης, που καθορίζουν την παρουσία IGT, προέκυψαν μάλλον καθυστερημένα κατά τη διάρκεια της μακρόχρονης παρακολούθησης, λίγο πριν τη μετατροπή του προδιαβήτη σε ΣΔ [32]. Ως εκ τούτου, παρόμοια με την FPG, οι μεταγευματικές συγκεντρώσεις έχουν μια συνέχεια, δηλαδή προϋπάρχουν πριν τη διάγνωση του προδιαβητικού σταδίου και συνεπώς είναι εύλογο ότι παρεμβαίνοντας πολύ νωρίτερα, πριν από την επίτευξη των ορίων που καθορίζουν την IFG/IGT, θα μπορούσε να προληφθεί και η εμφάνιση του ΣΔ [33].

Πολυσταδιακό μοντέλο της εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη.

Ο Weir και οι συνεργάτες του περιέγραψαν ένα πολυσταδιακό μοντέλο για την εμφάνιση του ΣΔ, το οποίο αναφέρεται στην εξέλιξη των διαταραχών που μπορούν να οδηγήσουν στο ΣΔ, και κάθε στάδιο παρουσιάζει παρουσιάζει αλλαγές στη μάζα των β κυττάρων, στο φαινότυπο και στη λειτουργία τους [30]. Το πρώτο στάδιο χαρακτηρίζεται από μια μακρά περίοδο αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, η οποία συνοδεύεται από ένα αντισταθμιστικά αυξημένο ρυθμό έκκρισης ινσουλίνης [34] και αυξημένη μάζα των β κυττάρων του παγκρέατος [35]. Το δεύτερο στάδιο, είναι αυτό της σταθερής προσαρμογής, όταν τα β κύτταρα δεν μπορούν πλέον να αντισταθμίσουν την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, και συνοδεύεται από αλλαγές στο φαινότυπο των β κυττάρων που προκαλούνται από αλλαγές στο γονίδιο και στην έκφραση της ινσουλίνης. Επομένως, οι τιμές της γλυκόζης νηστείας καθώς και οι μεταγευματικές δεν διατηρούνται απόλυτα σε φυσιολογικά όρια. Τα επίπεδα της γλυκόζης αυξάνουν στα 5,0-6,5 mmol/L (89-116 mg/dL). Αυτή η περίοδος συνήθως ξεκινάει όταν τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας αλλά και τα μεταγευματικά εξακολουθούν να βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων [30, 32, 35] και συνήθως συνοδεύεται από μια οξεία μείωση στην έκκριση της ινσουλίνης όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα σε κατάσταση νηστείας είναι περίπου 5,6 mmol/L (100 mg/dL) [35]. Η οξεία έκκριση ινσουλίνης, η οποία διαμεσολαβείται από τη γλυκόζη, μειώνεται σημαντικά και εξαφανίζεται εντελώς όταν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας αυξάνουν στα 6,3 mmol/L (114 mg/dL). Αυτές οι παρατηρήσεις αντιστοιχούν στην έννοια της γλυκοτοξικότητας, με την οποία τα μετρίως υψηλά επίπεδα της γλυκόζης δημιουργούν ένα δυσμενές περιβάλλον που οδηγεί στη μεταβολή της λειτουργίας των β κυττάρων [30].

Κατά τη διάρκεια της ασταθούς πρόωρης αντιρροπιστικής περιόδου – το τρίτο στάδιο που οδηγεί στην εμφάνιση του ΣΔ - τα β κύτταρα δεν είναι σε θέση να αντισταθμίσουν την ινσουλινοαντίσταση όταν τα επίπεδα της γλυκόζης φθάνουν τα 7,3 mmol/L (130 mg/dL) και

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

συνεπακόλουθα οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης αυξάνονται ραγδαία, όπως παρατηρήθηκε και στη μελέτη Whitehall II [36]. Αυτή είναι και η περίοδος κατά την οποία, κατά πάσα πιθανότητα, ο προδιαβήτης εξελίσσεται σε ΣΔ τύπου 2.

Απορρύθμιση της γλυκόζης.

Η απορρύθμιση της γλυκόζης έχει μελετηθεί, κυρίως, από τους Vasudevan και Garber [37]. Οι τιμές της γλυκόζης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας προσδιορίζονται με βάση την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης (EGP), η οποία λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ και είναι αποτέλεσμα της γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης, αποδίδοντας έτσι περίπου το 90% της γλυκόζης που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Αντίθετα, κατά τη μεταγευματική περίοδο, η EGP καταστέλλεται συμβάλλοντας στον περιορισμό της αύξησης των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα και το ήπαρ αρχίζει τη γλυκογονοσύνθεση. Αυτές οι επιδράσεις, κατά τη διάρκεια της νηστείας, διαμεσολαβούνται από μια αύξηση των γλυκονεογενικών υποστρωμάτων, μείωση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης και αύξηση άλλων ορμονών, όπως η γλυκαγόνη, έχοντας τα αντίθετα αποτελέσματα από αυτά του μεταγευματικού σταδίου. Η ινσουλίνη μειώνει αμέσως τα επίπεδα της EGP αναστέλλοντας τα γλυκονεογενικά υποστρώματα, όπως η φωσφο-ενολο-πυροσταφυλική καρβοξυκινάση. Έμμεσα, η ινσουλίνη μπορεί να μειώνει την EGP μέσω της λιπογενετικής της δράσης, καθώς υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος (FFA) και της EGP. Τα FFA επάγουν τη γλυκονεογένεση αυξάνοντας το ATP και NADH, που προέρχονται από την οξείδωσή τους στο ήπαρ. Η καταστολή της EGP από την ινσουλίνη έχει φανεί ότι σχετίζεται και με την καταστολή των επιπέδων των FFA.

Η EGP καθώς και τα επίπεδα ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας χρησιμοποιούνται ως δείκτες της ηπατικής ινσουλινοαντίστασης και φανερώνουν μια ισχυρή σχέση με τη γλυκαιμία στη νηστεία [35, 38, 39]. Κατά τη διάρκεια της απορρόφησης της γλυκόζης που περιέχεται σε ένα γεύμα, προκαλούνται αλλαγές στη συγκέντρωση της γλυκόζης λόγω της εντερικής απορρόφησης, της καταστολής της EGP και της συνολικής πρόσληψης γλυκόζης από το σώμα [35, 39]. Η καταστολή αυτή της EGP είναι λιγότερο έντονη στα άτομα που εμφανίζουν προδιαβήτη ή ακόμα και διαβήτη [35, 39]. Εάν η έκκριση της ινσουλίνης ήταν σε θέση να αντισταθμίσει την ινσουλινοαντίσταση πλήρως, τότε δε θα παρατηρούνταν καμία αλλαγή στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης. Αυτό το γεγονός σημαίνει ότι, εξ' ορισμού, η δυσλειτουργία που παρατηρείται στα β κύτταρα του παγκρέατος είναι ήδη παρούσα κατά το προδιαβητικό στάδιο [1]. Ωστόσο, η λειτουργία των β κυττάρων δεν μπορεί να χαρακτηριστεί αποκλειστικά βάση της έκκρισης της ινσουλίνης, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η υποκείμενη ινσουλινοαντίσταση. Τα β κύτταρα αποκρίνονται σε μια αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης (ΔG) η οποία

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

συνοδεύεται και από αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης (ΔI), και η απόκριση αυτή εξαρτάται από τη σοβαρότητα της αντίστασης στην ινσουλίνη (IR) του ατόμου [40]. Συνεπώς, υπάρχει μια άρρηκτη σχέση μεταξύ της έκκρισης της ινσουλίνης και της ινσουλινοευαισθησίας (“Hyperbolic Law of Glucose Tolerance”) [41] και ως εκ τούτου μέθοδος αναφοράς για τη λειτουργία των β κυττάρων αποτελεί ο δείκτης προδιάθεσης (disposition index) που ισούται με το λόγο $\frac{\Delta I / \Delta G}{IR}$ [35, 42], ο οποίος είναι υψηλότερος σε υγιή άτομα και χαμηλότερος σε άτομα που είναι σε προδιαβητικό στάδιο.

Ινσουλινοαντίσταση σε ασθενείς με IFG και IGT

Οι ασθενείς που εμφανίζουν αποκλειστικά διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) διαφέρουν αρκετά από εκείνους που εμφανίζουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) τόσο στις τιμές της νηστείας όσο και σε εκείνες 2 ώρες μετά τη χορήγηση γλυκόζης, καθώς και στο σχήμα της καμπύλης των συγκεντρώσεων γλυκόζης, κατά τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Και στις 2 αυτές ομάδες η ινσουλινοαντίσταση είναι έκδηλη, ωστόσο το όργανο στο οποίο εκείνη επικρατεί είναι διαφορετική. Στους ασθενείς με IFG, η ηπατική ινσουλινοαντίσταση είναι ένα τυπικό εύρημα, με σχεδόν φυσιολογικές τιμές στους σκελετικούς μύες [35, 38, 39]. Τα άτομα με IFG εμφανίζουν μέτρια ηπατική ινσουλινοαντίσταση και πρόωγα διαταραγμένη (1-30 λεπτά) απόκριση της ινσουλίνης στην εξωκυττάρωσή της από τα εκκριτικά κυστίδια που είναι συνδεδεμένα στη μεμβράνη [43], κατά τη διάρκεια του OGTT [38]. Επειδή, η όψιμη φάση της απόκρισης της ινσουλίνης στο πλάσμα είναι άθικτη και η ινσουλινοευαισθησία των μυών είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική, 2 ώρες μετά η γλυκόζη πλάσματος επιστρέφει στα αρχικά FPG επίπεδα [38].

Από την άλλη πλευρά, στα άτομα με IGT η κύρια θέση της ινσουλινοαντίστασης είναι οι μύες, με μικρές μόνο αλλαγές στην ινσουλινοευαισθησία στο ήπαρ [39, 44] και διαταραγμένη πρόωμη και όψιμη (60-120 λεπτά) απόκριση της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του OGTT [45]. Μολονότι η FPG δεν είναι αυξημένη, υπάρχει μια προοδευτική παρατεταμένη αύξηση της γλυκόζης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια του OGTT και οι τιμές της γλυκόζης 2 ώρες μετά παραμένουν υψηλότερα από το επίπεδα νηστείας [38]. Αυτό μπορεί να υποστηριχθεί από το εύρημα ότι η συνολική διάθεση της γλυκόζης μπορεί σταδιακά να χειροτερεύσει οδηγώντας από τη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη στην κατάσταση IFG, έπειτα στην IGT και τέλος στην εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2. Παρ’ όλα αυτά η κλινική σημασία αυτών των παθοφυσιολογικών διαφορών δεν έχει ακόμα εδραιωθεί [1]

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Συμπερασματικά, η δυσλειτουργία των β κυττάρων του παγκρέατος είναι παρούσα τόσο σε άτομα με IFG όσο και σ' εκείνα με IGT. Εκείνοι οι οποίοι εμφανίζουν αποκλειστικά IFG έχουν σοβαρή διαταραχή της πρόωρης απάντησης της ινσουλίνης κατά τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT), ωστόσο η ινσουλίνη τους βελτιώνεται κατά τη δεύτερη φάση της δοκιμασίας. Αντίθετα, τα άτομα που εμφανίζουν αποκλειστικά IGT παρουσιάζουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας [35, 39, 46].

1.1.5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Είναι γεγονός ότι ο προδιαβήτης με την ύπαρξη δυσανοχής στη γλυκόζη ή/και ινσουλινοαντίστασης αποτελεί ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα, καθώς μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΣΔ και των επιπλοκών του. Προγράμματα που αφορούν στην πρόληψή του είναι απαραίτητα, στοχεύοντας πρωτίστως στα άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξή του. Γι' αυτό το λόγο στο κεφάλαιο αυτό αναφέρονται οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση ΣΔ άρα και στην εμφάνιση των πρώιμων διαταραχών του, που ορίζουν το προδιαβητικό στάδιο.

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Αυτοί είναι είτε κληρονομικοί είτε αναπτυξιακοί παράγοντες, που δεν δύναται να μεταβληθούν με διατροφικές αλλαγές και αλλαγές στον τρόπο ζωής των ατόμων.

Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη

Η σημασία του οικογενειακού ιστορικού στην πρόβλεψη της εμφάνισης ΣΔ τονίστηκε ιδιαίτερα στη μελέτη Finnish [47]. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό ΣΔ τύπου 1 ή τύπου 2, ήταν μεγαλύτεροι ηλικιακά και είχαν καλύτερη ρύθμιση της ενδογενούς έκκρισης της ινσουλίνης, συγκρινόμενοι με άλλους ασθενείς που είχαν οικογενειακό ιστορικό διαβήτη. Εκείνοι που παρουσίαζαν οικογενειακό ιστορικό ΣΔ τύπου 2 παρατηρήθηκε ότι ήταν περισσότερο παχύσαρκοι, είχαν καλύτερη ρύθμιση της ενδογενούς έκκρισης της ινσουλίνης, και ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν αντισώματα κατά των νησίδων του παγκρέατος σε σχέση με εκείνους που είχαν ιστορικό ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 ταυτόχρονα. Μια ακόμα ερευνητική ομάδα των Shahid και συνεργατών απέδειξε ότι οι απόγονοι ατόμων με ΣΔ τύπου 2 έχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών [48]. Συγκεκριμένα, η κατάσταση IFG διαγνώστηκε στο 42% των ατόμων που είχαν οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, έναντι του ποσοστού 14% που εμφάνισαν τα άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό [48]. Οι ερευνητές απέδειξαν μια ισχυρή ανεξάρτητη συσχέτιση του οικογενειακού ιστορικού ΣΔ με τη

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, ύστερα από διόρθωση ως προς συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ).

Ηλικία

Οι διαταραχές των συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης, καθώς και η εμφάνιση του ΣΔ έχει φανεί ότι αυξάνουν μαζί με την ηλικιακή αύξηση. Το 2005, ο επιπολασμός του ΣΔ στις ΗΠΑ ήταν 0,22% για άτομα < 20 ετών και 9,6% για εκείνα > 20 ετών. Ωστόσο, σε ηλικίες > των 60 ετών ο επιπολασμός έφθασε το 20,9% [49].

Φυλή

Ένας ακόμα παράγοντας που έχει αποδειχθεί από τη βιβλιογραφία ότι σχετίζεται με την εμφάνιση διαταραχών στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης και μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΣΔ είναι η φυλή. Συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι οι Νοτιοασιάτες έχουν αυξημένο επιπολασμό εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (CHD) και ΣΔ, ανεξαρτήτως από τις θρησκευτικές τους πεποιθήσεις, τον τρόπο ζωής, τη διατροφή ή τη χώρα διαμονής [50, 51]. Αυτό το παράδοξο της Νότιας Ασίας αναφέρεται στο γεγονός ότι τα υψηλά ποσοστά επιπολασμού του ΣΔ εμφανίζονται σε ανθρώπους που κατάγονται από τις Νότια ασιατικές χώρες όπως το Μπαγκλαντές, την Ινδία, το Νεπάλ, το Πακιστάν και τη Σρι Λάνκα, παρά τα χαμηλά ποσοστά της παχυσαρκίας αυτών των χωρών [52, 53]. Ωστόσο, οι Νοτιοασιάτες φαίνεται να έχουν έναν ιδιαίτερο φαινότυπο που είναι γνωστός ως Φαινότυπος της Νότιας Ασίας, και χαρακτηρίζεται από αυξημένη περιφέρεια μέσης, υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα, αυξημένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης, αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμίες, που χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων [52, 53]. Όλα οδηγούν σε αυξημένη προδιάθεση για την εμφάνιση ΣΔ, αλλά και στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 78419 υγιείς γυναίκες (Nurse's Health Study) μετά από 20 χρόνια παρακολούθησης αποδείχθηκε ότι υπήρχαν διαφορές σχετικά με την εθνικότητα και την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ [54]. Συγκεκριμένα, η έρευνα έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ στους ασιατές, ισπανόφωνους λαούς και στους μαύρους ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με τους λευκούς, ανεξάρτητα της διορθώσης ως προς το ΔΜΣ [54].

Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη κύησης ή γέννηση παιδιού με αυξημένο σωματικό βάρος

Αρκετές είναι οι μελέτες στη βιβλιογραφία που δείχνουν ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη κύησης (ΣΔΚ) και της μετέπειτα εξέλιξής του σε

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

μεταβολική διαταραχή των επιπέδων γλυκόζης/ινσουλίνης, οδηγώντας τελικά στο ΣΔ τύπου 2 [55, 56]. Σε μια μελέτη φάνηκε ότι μεταξύ των 3986 γυναικών, εκείνες που πρόωρα εμφάνισαν ΣΔΚ (n=30) είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης δυσανοχής στη γλυκόζη και ΣΔ σε σχέση με εκείνες που εμφάνισαν ΣΔΚ μετέπειτα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης (26.7% vs. 1.4% και 40% vs. 5.56%, αντίστοιχα) [57, 58].

Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Σε αυτή την κατηγορία αναφέρονται παράγοντες που αφορούν τις διαιτητικές επιλογές και τον τρόπο ζωής, και συγκεκριμένα την παχυσαρκία και την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας.

Υπέρβαρο/παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι ένας από τους κυριότερους παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση διαταραχών στις συγκεντρώσεις γλυκόζης/ινσουλίνης και δυνητικά να οδηγήσουν στην εμφάνιση ΣΔ. Πολυάριθμες μελέτες έχουν αποδείξει μια ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας, όπως αυτή εκτιμάται με το ΔΜΣ, και του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 [59-62]. Στη μελέτη Black Women's Health, από τις 49766 γυναίκες που συμμετείχαν το 61% είχε $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25\text{kg/m}^2$ [63]. Συγκρινόμενος με $\Delta\text{ΜΣ} < 23\text{kg/m}^2$, ο ρυθμός επίπτωσης για το ΣΔ για $\Delta\text{ΜΣ} > 45\text{kg/m}^2$ ήταν 23 έναντι του 2,1. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν 23 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΔ σε σχέση με τα φυσιολογικού βάρους άτομα. Επίσης, τα άτομα με αυξημένο ΔΜΣ έχουν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 σε μικρές ηλικίες σε σύγκριση με εκείνα που έχουν μικρότερο ΔΜΣ [64, 65]. Προοπτικές έρευνες αναφέρουν ότι ακόμα και μέτρια απώλεια βάρους σχετίζεται με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ. Αυτό συμβαίνει γιατί η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένο αριθμό υποδοχέων ινσουλίνης στα διάφορα κύτταρα, κάτι το οποίο έχει φανεί ότι αντιστρέφεται με την απώλεια βάρους [66, 67]. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι η περιφέρεια μέσης ή η αναλογία περιφέρειας μέσης/ισχίων είναι καλύτερος δείκτης εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ σε σχέση με το ΔΜΣ [68].

Χαμηλή φυσική δραστηριότητα

Μια μεγάλη προοπτική μελέτη, η Nurses' Health Study, εξέτασε 68479 γυναίκες από 11 πολιτείες των ΗΠΑ και είχε διάρκεια 6 χρόνια [69]. Κατά την έναρξη της μελέτης οι εθελόντριες είχαν $\Delta\text{ΜΣ} < 30\text{ kg/m}^2$ και δεν έπασχαν ούτε από διαβήτη αλλά ούτε και από κάποια

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

καρδιαγγειακή ασθένεια. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι συνολικά παρουσιάστηκαν 1515 νέες περιπτώσεις ΣΔ τύπου. Επιπλέον, οι καθιστικές δραστηριότητες, όπως η παρακολούθηση τηλεόρασης, σχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2. Συγκεκριμένα, στην πολυπαραγοντική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για την επίδραση πιθανών συγγυτικών παραγόντων, έγινε διόρθωση ως προς την ηλικία, τα επίπεδα άσκησης, τους διατροφικούς παράγοντες και το ΔΜΣ, και φάνηκε ότι η παρακολούθηση τηλεόρασης 2 ώρες/ημέρα αύξησε κατά 14% τον κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔ [69]. Αντίστοιχα, πολλές ακόμα μελέτες έχουν συσχετίσει τις καθιστικές δραστηριότητες με τον κίνδυνο παχυσαρκίας και ΣΔ τύπου 2 σε ενήλικο πληθυσμό [70-72]. Από τη βιβλιογραφία έχει φανεί ότι μια μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα, όπως είναι το έντονο περπάτημα, είναι ισχυρά προστατευτική έναντι της εμφάνισης ΣΔ [73-75].

1.1.6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΡΟ-ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

Αλλαγή του τρόπου ζωής

Οι περισσότερες μελέτες που έχουν εξετάσει άτομα σε προδιαβητικό στάδιο, υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η αλλαγή στον τρόπο ζωής μπορεί να είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για την πρόληψη της εμφάνισης του ΣΔ.

Είναι πολύ πιθανό ότι η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τα άτομα με IFG και IGT με διαφορετικό τρόπο. Στη μελέτη Inter99 συμμετείχαν 5824 εθελοντές ηλικίας 30-60 ετών από μια συγκεκριμένη περιοχή της Δανίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα άτομα που κατανάλωναν δίαιτες που συνήθως περιελάμβαναν πατέ, σαλάτες με μαγιονέζα, κόκκινο κρέας, πατάτες και / ή βούτυρο παρουσίασαν επιδείνωση στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, αλλά καμία αλλαγή στις συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα δεν παρατηρήθηκε σε χρονικό διάστημα 5 χρόνων [76]. Επομένως, οι ασθενείς με IGT μπορεί να ανταποκρίνονται καλύτερα στις διατροφικές παρεμβάσεις σε σύγκριση με τους ασθενείς με IFG. Παρ' όλα αυτά, αν και υπάρχουν σαφείς διαφορές στην παθοφυσιολογία της κατάστασης IFG και IGT, δεν έχει πραγματοποιηθεί κάποια προοπτική μελέτη, η οποία να μελετήσει αν οι διατροφικές παρεμβάσεις έχουν διαφορετικές επιπτώσεις στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη σε σχέση με τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα [77].

Επιπλέον, η σύσταση της δίαιτας μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη λειτουργία των β-κυττάρων. Η απώλεια βάρους που προκαλείται μέσω του ενεργειακού περιορισμού βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη καθώς και τη λειτουργία των β-κυττάρων [78]. Τόσο οι υποθερμιδικές χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υποθερμιδικές χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες δίαιτες μπορούν να οδηγήσουν σε βελτίωση της ηπατικής

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ινσουλινοευαισθησίας και μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ. Αυτά τα αποτελέσματα επιτυγχάνονται ακόμα και με μια μικρή απώλεια βάρους ίση με 2%. Επιπλέον, μπορεί να βελτιωθεί η ινσουλινοευαισθησία των σκελετικών μυών έπειτα από απώλεια σωματικού βάρους ίση με 7% [79]. Μια διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα (14%, 17%, και το 6% της συνολικής ενέργειας από μονοακόρεστα, κορεσμένα, και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, αντίστοιχα) μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ μια διατροφή πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (23%, 8%, και το 6% της συνολικής ενέργειας από μονοακόρεστα, κορεσμένα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, αντίστοιχα) δεν φαίνεται να μεταβάλλει την ευαισθησία στην ινσουλίνη [80]. Επιρόσθετα, έχει φανεί ότι οι τροφές που είναι χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο της εμφάνισης του διαβήτη τύπου 2 [81, 82], αν και ορισμένες μελέτες αναφέρουν καμία μείωση του κινδύνου [83, 84]. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και της συγκέντρωσης γλυκόζης στο πλάσμα είναι πολύπλοκη και μεταβάλλεται από την πρωτεϊνική και λιποειδική σύνθεση ενός γεύματος, την προετοιμασία και την επεξεργασία των τροφίμων, τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα σε κατάσταση νηστείας και το βαθμό της ανοχής στην ινσουλίνη.

Ο πρωταρχικός σκοπός της παρέμβασης στον τρόπο ζωής είναι η πρόληψη ή η καθυστέρηση της εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη, την αναβολή της φαρμακολογικής θεραπείας, τη διατήρηση της λειτουργίας των β κυττάρων και τη μείωση της πιθανότητας μικροαγγειακών και καρδιαγγειακών επιπλοκών του [27, 38, 85], στοχεύοντας στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των καθιστικών δραστηριοτήτων, τα οποία αποτελούν σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη [3, 86]. Μια μεγάλη μελέτη, η Finnish Diabetes Prevention Study και η US DPP, μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης ανέφερε ότι σημειώθηκε 58% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ μετά από παρέμβαση που στόχο είχε την απώλεια βάρους, την υιοθέτηση πιο υγιεινών διαιτητικών επιλογών, καθώς και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας [86, 87], συγκριτικά με τις άλλες παρεμβάσεις που αφορούσαν τη χορήγηση μετορμίνης και τη λήψη εικονικού φαρμάκου (placebo). Στην πρώτη έρευνα, τα οφέλη εξαρτόνταν από τον αριθμό των στόχων που κάθε εθελοντής κατέρριπτε (μείωση βάρους > 5%, πρόσληψη λίπους < 30%, πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων < 10%, πρόσληψη διαιτητικών ινών > 15g/1000kcal, άσκηση > 4 ώρες/εβδομάδα) [87]. Επιπλέον, τα οφέλη της παρέμβασης που αφορούσε την αλλαγή του τρόπου ζωής σε σύγκριση με αυτά της μετορμίνης ήταν περισσότερα σε μεγαλύτερους ηλικιακά ανθρώπους και σε εκείνους με χαμηλότερο ΔΜΣ [86]. Η παροχή διατροφικών συμβουλών αλλά και η αύξηση της σωματικής άσκησης συνέβαλε τόσο στη βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη, όσο και στη βελτίωση μερικών καρδιαγγειακών παραγόντων όπως είναι η αρτηριακή πίεση, οι τιμές των τριγλυκεριδίων αλλά και της HDL

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

χοληστερόλης. Ωστόσο, στη μελέτη DPP ο περισσότερος καθοριστικός παράγοντας της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ ήταν η απώλεια βάρους (απώλεια 1 kg μείωνε τον κίνδυνο κατά 16%) [88]. Η ευεργετική επίδραση των παρεμβάσεων αλλαγής του τρόπου ζωής έχει επιβεβαιωθεί ακόμα και στους ασιατικούς πληθυσμούς [89, 90]. Όσον αφορά τον Ελλαδικό χώρο, μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Κοντογιάννη και συνεργάτες [91], αφορούσε την παρέμβαση για αλλαγή του τρόπου ζωής σε 126 άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ. Η παρέμβαση αυτή αφορούσε την παροχή διατροφικών συμβουλών από διαιτολόγο σε 6 δίμηνες συναντήσεις. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι τα άτομα που είχαν βελτιώσει τη διατροφή τους κατάφεραν να μειώσουν στατιστικά σημαντικά τις τιμές της γλυκόζης πλάσματος 2 ώρες μετά τη φόρτιση με γλυκόζη, καθώς και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, αλλά και το σωματικό τους βάρος σε σύγκριση με εκείνα που χειροτέρεψαν τις διατροφικές τους συνήθειες [91]. Επίσης στην ίδια παρέμβαση τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος στη νηστεία βελτιώθηκαν στο 37% των συμμετεχόντων, μαζί με βελτιώσεις που ενέδειξαν σε άλλους δείκτες όπως η HDL, η αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο τέλος της παρέμβασης [92]. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι τόσο η εντατική όσο και η πιο ευέλικτη και εύκολα εφαρμόσιμη διατροφική παρέμβαση μπορεί να έχει θετικά για την υγεία αποτελέσματα, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ αλλά και του μεταβολικού συνδρόμου [91, 92]. Επίσης, η επιτυχής παρέμβαση στον τρόπο ζωής των ατόμων που βρίσκονται σε προδιαβητικό στάδιο έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ινσουλinoευαισθησία καθώς και τη λειτουργία των β κυττάρων του παγκρέατος [93, 94]. Τέλος, μια μετα-ανάλυση 10 προοπτικών μελετών κοορτής, η οποία συμπεριέλαβε 301221 συμμετέχοντες έδειξε ότι η μέτριας έντασης δραστηριότητα για τουλάχιστον 150 λεπτά την εβδομάδα μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 σε άτομα με IGT ή IFG [95]. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά, η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία (ADA) συνιστά ότι τα άτομα με προδιαβήτη μπορούν να εμπλακούν σε 150 λεπτά μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα την εβδομάδα [96].

Επομένως, όπως φαίνεται και από τις ανωτέρω μελέτες, το προδιαβητικό στάδιο πρέπει να αντιμετωπίζεται τόσο σε επίπεδο διατροφής όσο και σε επίπεδο φυσικής δραστηριότητας καθώς έτσι είναι δυνατό να προληφθεί η εξέλιξή του σε σακχαρώδη διαβήτη, περιορίζοντας με αυτό τον τρόπο τα πιθανά αποτελέσματα της εξέλιξης αυτής καθώς και τις πιθανές επιπτώσεις του ίδιου του προδιαβήτη στην υγεία.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Φαρμακευτική παρέμβαση με αντιδιαβητικά δισκία.

Τα *διγουανίδια*, και συγκεκριμένα η μετφορμίνη, έχει αποδειχθεί ότι δρουν ευεργετικά στο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και στη συγκέντρωση των λιπιδίων. Επιπλέον, μέσα από κλινικές δοκιμές έχει φανεί ότι είναι ασφαλή και δεν προκαλούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για τον άνθρωπο (μόνο κάποιες μικρές γαστρεντερικές διαταραχές έχουν ανιχνευθεί) [97]. Η *μετφορμίνη* έχει την ικανότητα να μειώνει τις τιμές της γλυκόζης νηστείας, κυρίως μέσω της επίδρασής της στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης, αναστέλλοντας την ηπατική γλυκονεογένεση [98]. Με άλλα λόγια, η μετφορμίνη έχει την ικανότητα να αυξάνει την πρόσληψη και τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους ιστούς στόχους, μειώνοντας έτσι την αντίσταση στην ινσουλίνη. Σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει σε άτομα με IGT, η μετφορμίνη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά 45% [99]. Η επίδρασή της, ωστόσο, είναι παρόμοια με εκείνη της αλλαγής του τρόπου ζωής των ατόμων που βρίσκονται σε προδιαβητικό στάδιο, όπως φάνηκε στα αποτελέσματα της μελέτης DPP-1 [89], ενώ στη μελέτη US DPP αποδείχθηκε ότι η μετφορμίνη είναι λιγότερο αποτελεσματική [86]. Η ευεργετική επίδραση της μετφορμίνης είναι περισσότερο έντονη σε άτομα με προδιαβήτη, τα οποία έχουν υψηλότερη τιμή ΔΜΣ και υψηλότερη τιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας σε σχέση με άλλους, που είναι, επίσης, σε προδιαβητικό στάδιο [86].

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που ανήκουν στους ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης είναι οι *θειαζολιδινεδιόνες* (TZD). Τα κυριότερα μέλη αυτής της ομάδας που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι η *πιογλιταζόνη* (pioglitazone), η *τρογλιταζόνη* (troglitazone) καθώς και η *ροσιγλιταζόνη* (rosiglitazone). Αν και δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί πλήρως ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο οι TZD μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, είναι γνωστό ότι στοχεύουν τον ενεργοποιούμενο από επαγωγείς πολλαπλασιασμού των υπεροξειδιοσωμάτων υποδοχέα-γ (PPARγ-peroxisome proliferator-activated receptor-γ), έναν πυρηνικό ορμονικό υποδοχέα. Τα προσδέματα του PPAR-γ ρυθμίζουν τη λιποκυτταρική παραγωγή και έκκριση λιπαρών οξέων καθώς και τον μεταβολισμό της γλυκόζης, προκαλώντας αύξηση της *ευαισθησίας* στην ινσουλίνη στον λιπώδη ιστό, στο ήπαρ και τους σκελετικούς μύες [38, 98]. Η *ροσιγλιταζόνη* αποδείχθηκε αποτελεσματική σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή διάρκειας 3 χρόνων, η οποία έδειξε μια μείωση του κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ της τάξης του 60%. Παράλληλα, όμως, σχετίστηκε και με μια στατιστικά και κλινικά σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους (περίπου 2kg) συγκρινόμενη με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου (placebo) καθώς και με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (0,1% vs 0,5% στην ομάδα ελέγχου) [100, 101]. Η *πιογλιταζόνη* φάνηκε αποτελεσματική στη μελέτη ACT NOW σε παχύσαρκα άτομα που εμφάνιζαν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT). Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

μειώθηκε σε ποσοστό μεγαλύτερο του 70%. Επιπρόσθετα, η συγκεκριμένη ουσία σχετίστηκε με βελτίωση της διαστολικής πίεσης καθώς και της HDL χοληστερόλης. Ωστόσο, η αύξηση βάρους που προκλήθηκε από τη λήψη πιογλιταζόνης ήταν περίπου 3kg μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου (placebo), και επιπλέον αναφέρθηκαν περισσότερες περιπτώσεις οιδήματος (13% vs 6%) [102]. Η μελέτη DPP-2 δεν έδειξε καμία διαφορά στο ρυθμό ανάπτυξης ΣΔ μεταξύ της παρέμβασης για αλλαγή τρόπου ζωής σε σύγκριση με την παρέμβαση αλλαγής τρόπου ζωής σε συνδυασμό με τη χορήγηση πιογλιταζόνης, κατά τη διάρκεια 3 χρόνων της μελέτης [103]. Επειδή έχουν αναφερθεί θάνατοι από ηπατοτοξικότητα καθώς και αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, δυο TZD φάρμακα έχουν αποσυρθεί από την Ευρωπαϊκή αγορά [38, 98].

Όσον αφορά για τους *αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης*, τα φάρμακα αυτά δρουν καθυστερώντας την πέψη των υδατανθράκων, μειώνοντας έτσι την απορρόφηση της γλυκόζης από το λεπτό έντερο. Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν αναστρέψιμα την α-γλυκοσιδάση που είναι προσκολλημένη στη μεμβράνη των κυττάρων της εντερικής ψηκτροειδούς παρυφής. Το ένζυμο είναι υπεύθυνο για την υδρόλυση των ολιγοσακχαριτών προς γλυκόζη και άλλα σάκχαρα. Επομένως, αμβλύνεται η μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης στο αίμα χωρίς να προκαλείται υπογλυκαιμία. Δυο μεγάλες κλινικές δοκιμές [104, 105] υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη της εμφάνισης ΣΔ και, το σημαντικότερο, στη μια από αυτές (STOP-NIDDM {Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus}) [104] φάνηκε ότι επιτυγχάνεται μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής ασθένειας καθώς και υπέρτασης σε θεραπευόμενους ασθενείς με IGT. Σε αυτή την κλινική δοκιμή, παρατηρήθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου για ΣΔ κατά 25% σε άτομα που παρουσίαζαν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT), οι οποίοι τυχαία ανήκαν στην ομάδα που έλαβε *ακαρβόζη* (αναστολέας α-γλυκοσιδάσης) (100mg 3 φορές την ημέρα) έναντι της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο (placebo) κατά τη διάρκεια 3,3 ετών παρακολούθησης [104, 106]. Όμως, σχεδόν το $\frac{1}{3}$ των ατόμων που έλαβαν την ακαρβόζη δεν κατάφεραν να ολοκληρώσουν τη μελέτη λόγω της εμφάνισης γαστρεντερικών παρενεργειών, όπως μετεωρισμός και διάρροια [104]. Μια πρόσφατη μελέτη, η οποία εξέτασε την επίδραση της *βογλιβόζης* (αναστολέας α-γλυκοσιδάσης), ανέφερε 40% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ κατά τη διάρκεια 48 εβδομάδων παρακολούθησης σε υψηλού-κινδύνου Ιάπωνες με IGT [105]. Παρ' όλο που τα γαστρεντερικά συμπτώματα που σημειώθηκαν ήταν παρόμοια με αυτά στις προηγούμενες μελέτες, ωστόσο περισσότεροι συμμετέχοντες κατάφεραν να ολοκληρώσουν τη μελέτη.

Όσον αφορά για τα ανάλογα γαστρεντερικών ορμονών, η *εξενατίδη* (με πολυπεπτιδική αλληλουχία περίπου κατά 50% ομόλογη του γλυκογονοειδούς πεπτιδίου-1, GLP-1) καθώς και η

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

λιπαρλουτίδη προάγουν την παρατεταμένη απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα και, επιπρόσθετα, έχουν σχετιστεί με αυξημένη μετατροπή της προδιαβητικής κατάστασης σε νορμογλυκαιμία κατά τη διάρκεια 1-2 ετών παρακολούθησης. Μια πολυκεντρική και πολυεθνική μελέτη εξέτασε την επίδραση της *νατεγλινίδης* (βραχείας δράσης ανάλογο που προκαλεί την έκκριση ινσουλίνης) σε περισσότερους από 9000 ανθρώπους με IGT και τα αποτελέσματά της δεν έδειξαν καμία επίδραση στο ρυθμό εμφάνισης ΣΔ ή σε σχέση με καρδιαγγειακούς δείκτες κατά τη διάρκεια 6,5 ετών παρακολούθησης [107].

Φαρμακευτική παρέμβαση με άλλου είδους φάρμακα.

Η ορλιστάτη είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της παχυσαρκίας και ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων λιπάσης. Συγκεκριμένα, αναστέλλει τις γαστρικές και παγκρεατικές λιπάσες, ελαττώνοντας έτσι τη διάσπαση του διαιτητικού λίπους προς μικρότερα μόρια. Σε μια μελέτη που έγινε σε παχύσαρκα άτομα [108], η ορλιστάτη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (6,7kg vs 3,8kg) και μείωσε σημαντικά τον ρυθμό μετατροπής των IGT σε ΣΔ (7,6% vs 3%) σε διάρκεια 1,5 έτους παρακολούθησης. Το εύρημα αυτό συνάδει με την τετραετή κλινική δοκιμή XENDOS (XENical για την πρόληψη του ΣΔ σε παχύσαρκα άτομα) [109], στην οποία αναφέρεται μείωση κατά 37% του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ΣΔ σε παχύσαρκα άτομα που έλαβαν ορλιστάτη. Ωστόσο, στη μελέτη αυτή μόνο το 52% των ατόμων στην ομάδα παρέμβασης κατάφερε να ολοκληρώσει τη μελέτη, έναντι του 34% της ομάδας ελέγχου που λάμβανε εικονικό φάρμακο [109]. Μια επεξηγηματική ανάλυση έδειξε ότι η προληπτική δράση της ορλιστάτης περιορίστηκε κυρίως στους συμμετέχοντες με IGT. Τουλάχιστον, μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διάρκειας 6 μηνών σε άτομα που βρίσκονταν σε προδιαβητικό στάδιο με συνυπάρχουσα υπερτριακυλογλυκερολαιμία, έχει αναφέρει υψηλότερα ποσοστά επαναφοράς των ατόμων στη νορμογλυκαιμία σε ασθενείς που τους δόθηκε φαινοφιβράτη (fenofibrate) (>50%) σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (30%). Ωστόσο, η υπερβολικά αυξημένη συσσώρευση λίπους πιστεύεται ότι είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη του ΣΔ, έτσι τα ευρήματα θα μπορούσαν να έχουν σημαντικές κλινικές επιπτώσεις [110].

Μακροχρόνιες επιδράσεις του συνδυασμού αλλαγής του τρόπου ζωής με την παρέμβαση με αντιδιαβητικά δισκία.

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν μια μακροχρόνια μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ ή έστω την καθυστέρηση της εμφάνισής του, ως αποτέλεσμα της αλλαγής του τρόπου ζωής των

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ατόμων σε συνδυασμό με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής [36, 111-114]. Για παράδειγμα, κατά την 20ετή παρακολούθηση της μελέτης DaQing Diabetes Prevention [115], οι συμμετέχοντες που ήταν στην ομάδα παρέμβασης που αφορούσε την αλλαγή του τρόπου ζωής παρουσίασαν μείωση κατά 43% του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ, το οποίο μεταφράζεται σε κατά μέσο όρο 3,6 χρόνια καθυστέρηση της ανάπτυξής του. Στην ίδια μελέτη, η αλλαγή του τρόπου ζωής σχετίστηκε, επίσης, και με μία μείωση κατά περίπου 50% του σχετικού κινδύνου εμφάνισης σοβαρής αμφιβληστροειδοπάθειας, ενώ τα ποσοστά άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών, όπως η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια, ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ελέγχου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης DPP [116] έδειξαν ότι η μετατροπή της προδιαβητικής κατάστασης προς τη νορμογλυκαιμία κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης της μελέτης, έστω και παροδικά, σχετίστηκε με 56% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ μελλοντικά, ανεξάρτητα από το εάν η μετατροπή συνέβη αυθόρμητα ή κατά τη διάρκεια παρέμβασης με αλλαγή του τρόπου ζωής ή με τη χορήγηση μετφορμίνης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης στα 5,7 έτη.

Κατά την 20ετή παρακολούθηση της μελέτης DaQing, δεν υπάρχουν εμφανείς αποδείξεις για την επίπτωση της παρέμβασης στις μακροαγγειακές επιπλοκές. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε άτομα που βρίσκονταν σε προδιαβητικό στάδιο [36], οι παρεμβάσεις στην αλλαγή τρόπου ζωής καθώς και το κομμάτι της φαρμακευτικής αντιμετώπισης δεν είχαν καμία σημαντική επίδραση στον κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία ή στο θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 3,8 ετών, εκτός από μια οριακά σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η θνησιμότητα από κάθε αιτία φάνηκε να είναι μικρότερη σε ομάδες που ακολούθησαν κάποια διατροφική παρέμβαση με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή, όπως φάνηκε στη Malmöhus county study [117] ή σε ομάδες που εφαρμόστηκε δίαιτα σε συνδυασμό με άσκηση, όπως παρουσιάστηκε κατά τη 12ετή παρακολούθηση της Malmö Preventive Project [118], ωστόσο η μελέτη αυτή δεν ήταν τυχαιοποιημένη.

1.2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΓΕΥΜΑΤΩΝ

Η συχνότητα γευμάτων ορίζεται ως ο αριθμός των γευμάτων που καταγράφονται κατά τη διάρκεια συγκεκριμένης χρονικής περιόδου (για παράδειγμα ένα 24ωρο) [119, 120]. Ως γεύμα ορίζεται (έτσι όπως έχει αναφερθεί σε ελάχιστες μελέτες) η πρόσληψη τροφίμου ή σνακ (στερεό

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ή υγρό) που περιέχει ενέργεια, η οποία διαρκεί τουλάχιστον 1 λεπτό και απέχει από την επόμενη κατανάλωση τροφής τουλάχιστον 1 ώρα [120, 121].

Τα μέσα μαζικής ενημέρωσης, η κοινή γνώμη, οι βιομηχανίες τροφίμων, οι επαγγελματίες υγείας καθώς και οι συστάσεις σχετικά με τη διαχείριση του σωματικού βάρους συχνά υποθέτουν ποια είναι η βέλτιστη συχνότητα κατανάλωσης τροφής τόσο για τη διαχείριση του βάρους όσο και για την υγεία. Ωστόσο, δεν υπάρχει κάποια ομοφωνία σε αυτό το θέμα και οι διάφορες υποθέσεις που γίνονται κατά καιρούς είναι συχνά αμφιλεγόμενες. Ένας πολύ σημαντικός περιορισμός, που αφορά στην έρευνα σχετικά με τη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε κάποιο πληθυσμό, είναι η έλλειψη ενός παγκοσμίως αποδεκτού και εμπεριστατωμένου ορισμού των λέξεων-κλειδιά, όπως διατροφικό συμβάν/επεισόδιο, γεύμα ή/και σνακ [122-124]. Οι ορισμοί διαφέρουν σημαντικά και γι' αυτό το λόγο περιορίζεται η σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων μελετών [122], με αποτέλεσμα να εκλείπει η διεξαγωγή μιας μετα-ανάλυσης με αξιόπιστα και έγκυρα αποτελέσματα ως προς τη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων και την επίδρασή της τόσο στο βάρος όσο και σε άλλους δείκτες υγείας [125]. Επίσης, πολύ συχνά παρατηρείται το φαινόμενο να μην αναφέρεται καν στην εκάστοτε μελέτη ο ορισμός της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων, με αποτέλεσμα οι συγκρίσεις μεταξύ των μελετών να δυσχεραίνουν ακόμα περισσότερο [124, 126]. Όπως προκύπτει, λοιπόν, είναι ανάγκη να υπάρξουν κάποιοι τυποποιημένοι ορισμοί βασικών όρων σχετικά με την έρευνα της συχνότητας γευμάτων και το ρόλο της στην υγεία [123, 127].

Μια μακροχρόνια πεποίθηση που επικρατεί είναι ότι η υψηλή συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση του σωματικού βάρους. Τα σνακς συχνά θεωρούνται ότι είναι πλούσια σε υδατάνθρακες, επομένως, τα άτομα που τείνουν να τα καταναλώνουν μπορούν να έχουν καλύτερα τον έλεγχο του βάρους τους, μέσω της αντικατάστασης του λίπους με υδατάνθρακες [128-130]. Από την άλλη πλευρά, υποστηρίζεται ότι και η χαμηλή συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων μπορεί να προάγει τον έλεγχο του σωματικού βάρους και την υγεία, παράμετροι που αφορούν κυρίως το μεταβολικό σύνδρομο σε πληθώρα πληθυσμών [131]. Μια ακόμα μακροχρόνια, αλλά αντίθετη πεποίθηση είναι ότι η υψηλότερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων μπορεί να οδηγήσει προοδευτικά σε αύξηση του βάρους, καθώς παρέχει περισσότερες ευκαιρίες για κατανάλωση τροφής κατά τη διάρκεια της ημέρας. Άμεσα συνακόλουθα αυτού είναι η υπερβολική ενεργειακή πρόσληψη, όπως επίσης και η αύξηση του σωματικού βάρους [132, 133].

Η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων έχει μελετηθεί στη βιβλιογραφία ως προς την επίδρασή της στο σωματικό βάρος, κυρίως κατά την απώλεια και λιγότερο στη διατήρησή του, σε δείκτες που αφορούν το μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης και αποτελούν

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

παράγοντες κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε δείκτες που αφορούν την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, και δυνητικά μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου [134]. Στις επόμενες παραγράφους θα αναφερθούν οι διάφορες μελέτες που έχουν συσχετίσει τη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων τόσο με το σωματικό βάρος στο γενικό πληθυσμό, όσο και με διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης σε άτομα που έχουν ΣΔ τύπου 2 αλλά και σε άτομα που βρίσκονται σε προδιαβητικό στάδιο.

1.2.1. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΓΕΥΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ

Είναι γεγονός ότι οι διάφορες διατροφικές πτυχές που συνδέονται με την παχυσαρκία δεν είναι πλήρως κατανοητές [135]. Ένα ιδιαίτερα αμφιλεγόμενο θέμα το οποίο συχνά προτείνεται ότι διαδραματίζει κάποιο ρόλο στο σωματικό βάρος ή/και στη σύσταση του σώματος είναι η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων [136]. Το ποσό καθώς και το είδος των θερμίδων που καταναλώνονται, μαζί με τη συχνότητα κατανάλωσης τροφής, επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από κοινωνιολογικούς και πολιτιστικούς παράγοντες [137]. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η συχνότητα με την οποία κάποιος τρώει μπορεί να είναι, τουλάχιστον έως ένα βαθμό, γενετικά προκαθορισμένη [138]. Σύμφωνα με μια μελέτη, που χρησιμοποίησε τα δεδομένα της Nationwide Food Consumption Survey (NFCs), η μέση ημερήσια συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων για 3182 ενήλικες Αμερικανούς, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη μελέτη, ήταν 3,47 [139]. Αυτές οι συνήθειες αντικατοπτρίζουν το παραδοσιακό πρότυπο κατανάλωσης 3 γευμάτων ανά ημέρα (π.χ πρωινό, μεσημεριανό και βραδινό), το οποίο επικρατεί σε όλο το βιομηχανοποιημένο κόσμο. Παρ' όλο που συχνά προτείνεται στη βιβλιογραφία ότι εκείνοι που καταναλώνουν μικρά γεύματα και συχνά κατά τη διάρκεια της ημέρας, μπορεί να είναι σε μεταβολικό πλεονέκτημα σε σχέση με εκείνους που τρώνε λιγότερα σε αριθμό και μεγαλύτερα σε όγκο και ενέργεια γεύματα, διαπιστώνεται ότι αυτά τα στοιχεία είναι ασαφή. Τα τελευταία χρόνια, μελέτες σχετικά με την επίδραση της συχνότητας γευμάτων έχουν ενθαρρυνθεί πολύ από τους ερευνητές [140]. Η πλειοψηφία αυτής της έρευνας είναι δικαιολογημένα επικεντρωμένη στην επίδρασή της στην επιδημία της παχυσαρκίας.

Οι πρώτες μελέτες που διερεύννησαν τη σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων σε ενήλικο πληθυσμό δημοσιεύτηκαν περίπου 50 χρόνια πριν. Η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων είναι ένας σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με τον έλεγχο του βάρους, παρ' όλο που μπορεί να μη συνάδει αναγκαστικά με μειωμένη θερμιδική πρόσληψη. Η θερμιδική πρόσληψη μπορεί να επηρεαστεί από την ενεργειακή πυκνότητα των τροφίμων, τη συνολική ενεργειακή κατανάλωση, καθώς και από τη συχνότητα των γευμάτων,

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

παρ' όλο που οι Solomon και συνεργάτες τονίζουν ότι η συχνότητα κατανάλωσης τροφής έχει λάβει το λιγότερο ερευνητικό ενδιαφέρον σε σχέση με τα υπόλοιπα [141]. Επιπλέον, αρκετά πρόσφατα οι Stote και συνεργάτες ανέφεραν ότι οι υποθερμιδικές δίαιτες, οι οποίες είναι πλούσιες σε θρεπτικά συστατικά, έχουν κεντρίσει το ερευνητικό ενδιαφέρον σε σχέση με τον έλεγχο του σωματικού βάρους και τις επιδράσεις τους στην υγεία, όμως η επίδραση της συχνότητας των γευμάτων δεν έχει ακόμα ευρέως εδραιωθεί [142]. Παρ' όλο που έχει επικρατήσει η άποψη στο ευρύ κοινό ότι η κατανάλωση 3 γευμάτων την ημέρα είναι σημαντική [142], έχουν υπάρξει λίγες καλά ελεγχόμενες μελέτες που έχουν συγκρίνει τη συχνότητα γευμάτων, με την ίδια θερμιδική πρόσληψη, όσον αφορά την επίδρασή της στην υγεία αλλά και στον έλεγχο του σωματικού βάρους. Τα μέχρι σήμερα ερευνητικά δεδομένα καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η λιγότερο συχνή κατανάλωση γευμάτων, η οποία συνεπώς συνοδεύεται από μεγάλη ενεργειακή πρόσληψη σε κάθε γεύμα, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας εξαιτίας της αυξημένης σύνθεσης λιπαρών οξέων και λιπογένεσης, που οδηγούν σε αύξηση του λιπώδους ιστού [143, 144]. Αντίθετα, η κατανάλωση μικρότερων και συχνότερων γευμάτων, τα οποία όμως προσδίδουν την ίδια ενεργειακή πρόσληψη, δε φαίνεται να έχουν κάποιο αντίκτυπο στην εναπόθεση του λίπους [143]. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι η αύξηση της κατανάλωσης μικρών σνακ μπορεί να έχει θετική συσχέτιση με το ΔΜΣ, αλλά και με τη θερμιδική πρόσληψη, υποδηλώνοντας την ανάγκη για μελέτες οι οποίες θα συσχετίσουν τη συχνότητα γευμάτων με τον έλεγχο του σωματικού βάρους [141]. Πρόσφατα, το 2010, οι Cameron και συνεργάτες εξέτασαν την επίδραση υποθερμιδικής διαίτας διάρκειας 8 εβδομάδων σε παχύσαρκους άνδρες καθώς και σε γυναίκες [145]. Οι συμμετέχοντες κατανάλωσαν είτε 3 γεύματα ανά ημέρα (χαμηλή συχνότητα) είτε 3 κύρια γεύματα μαζί με 3 επιπρόσθετα σνακς (υψηλή συχνότητα). Τα άτομα και των 2 ομάδων είχαν τον ίδιο θερμιδικό περιορισμό (περίπου 700 kcal/ημέρα). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και στις 2 ομάδες παρατηρήθηκε περίπου 5% απώλεια του σωματικού βάρους των ατόμων, όπως επίσης, παρόμοια μείωση στη μυϊκή μάζα, στη λιπώδη μάζα καθώς και στο ΔΜΣ των ατόμων [145]. Δεν σημειώθηκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 διαφορετικών συχνοτήτων κατανάλωσης γευμάτων σε οποιοδήποτε δείκτη εκτίμησης της παχυσαρκίας.

Εκτός όμως από τους υπέρβαρους/παχύσαρκους, μελέτες σχετικά με τη συχνότητα γευμάτων έχουν γίνει και σε φυσιολογικού βάρους άτομα [142, 146, 147]. Σε σχέση με την επίδρασή της στη βελτίωση του σωματικού βάρους και της σύστασης σώματος, τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με αυτά του υπέρβαρου/παχύσαρκου πληθυσμού, ότι, δηλαδή, δεν παρουσιάζονται βελτιώσεις με την αυξημένη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων [142, 146,

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

147]. Στον **πίνακα 1.2** παρουσιάζεται μια σύνοψη των κυριότερων μελετών που αναφέρθηκαν και έχουν εξετάσει την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στο σωματικό βάρος.

1.2.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΓΕΥΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Υπάρχουν διάφοροι ισχυρισμοί στη βιβλιογραφία που υποστηρίζουν ότι πιθανόν υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων και της γλυκόζης/ινσουλίνης. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί που υποστηρίζουν την ύπαρξη αντίστροφης σχέσης μεταξύ της συχνότητας γευμάτων και του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ. Αυτοί είναι οι εξής: α) το μειωμένο γλυκαιμικό φορτίο, το οποίο προκύπτει από τον καταμερισμό των θρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια της ημέρας, β) η καταστολή της έκκρισης των ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό, το οποίο προάγει τη διάθεση της γλυκόζης [148], γ) η πιθανή αντίστροφη συσχέτιση του ινσουλινοτροπικού πολυπετιδίου, το οποίο εξαρτάται από τη γλυκόζη, με την υψηλότερη συχνότητα γευμάτων, σύμφωνα με την οποία υψηλή γευματική συχνότητα οδηγεί σε μικρότερη έκκριση ινσουλίνης [133, 149], και δ) ο δυνητικά πιο αργός ρυθμός κένωσης του στομάχου με την πρόσληψη μικρότερων γευμάτων λόγω της μειωμένης διάτασης του στομάχου, έχει ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη διακίνηση των θρεπτικών συστατικών στο έντερο με αποτέλεσμα να χρειάζεται λιγότερη ινσουλίνη για να ρυθμίσει τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος [133].

Αρχικά θα αναφερθούν μελέτες οι οποίες παράλληλα στόχευαν και στην απώλεια του σωματικού βάρους (**Πίνακας 1.3**). Μια αρνητική επίδραση της χαμηλής συχνότητας γευμάτων στο γλυκαιμικό έλεγχο είχαν προτείνει ήδη από το 1971 οι Young και συνεργάτες [150], αποδεικνύοντας ότι η ανοχή στη γλυκόζη μειώθηκε με τη χορήγηση υποθερμιδικής διαίτας διάρκειας 5 εβδομάδων, η οποία αποτελούνταν από 1 μόνο γεύμα. Εναλλακτικά, τρεις άλλες περισσότερο πρόσφατες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης ή ινσουλίνης με τη συχνότητα γευμάτων [112, 151, 152]. Οι δύο από τις μελέτες είχαν διάρκεια παρέμβασης τουλάχιστον 24 εβδομάδες, και συνέκριναν την επίδραση 3 ή 4 γευμάτων έναντι της κατανάλωσης 6 γευμάτων ανά ημέρα. Συγκεκριμένα, οι Bertheus Forslund και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια κλινική δοκιμή σε 93 άτομα [112]. Η διάρκεια κάθε παρέμβασης ήταν 1 χρόνος, όπου η ομάδα Α κατανάλωνε 3 γεύματα/ημέρα ενώ η ομάδα Β κατανάλωνε 3 κύρια γεύματα μαζί με 3 σνακς ανά ημέρα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν καμία σημαντική διαφορά στο σωματικό βάρος (ΣΒ) και στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας μεταξύ των ομάδων [112]. Αντίστοιχη γευματική συχνότητα χρησιμοποίησαν στις 2 ομάδες παρέμβασης οι Poston και συνεργάτες σε μια μελέτη που πραγματοποίησαν το

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2005 σε 100 άτομα [151]. Η τυχαιοποιημένη αυτή κλινική είχε διάρκεια 8 μήνες και τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι και στις 2 ομάδες παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους αλλά και των τιμών γλυκόζης και ινσουλίνης. Ωστόσο, και σε αυτή τη μελέτη δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων [151]. Όσον αφορά την τρίτη μελέτη, αυτή συνέκρινε την επίδραση 3 γευμάτων μαζί με 1 σνακ ανά ημέρα με την επίδραση της κατανάλωσης 6 γευμάτων ανά ημέρα [152]. Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 8 άτομα και η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 2 μήνες. Παρόμοια αποτελέσματα αποδείχθηκαν και σε αυτή ότι, δηλαδή, η συχνότητα γευμάτων δεν επηρέασε σημαντικά ούτε το ΣΒ ούτε τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας νηστείας των ατόμων [152]. Το συμπέρασμα, λοιπόν, που προκύπτει είναι ότι η σύσταση για την κατανάλωση ή μη σνακ ενδιάμεσα των γευμάτων δεν έχει κάποια επίδραση ούτε στο ΣΒ ούτε και σε μεταβολικούς δείκτες.

Όσον αφορά στις μελέτες που αφορούσαν τη διατήρηση του σωματικού βάρους (**Πίνακας 1.4**), μια μελέτη διαπίστωσε ότι τα επίπεδα της ινσουλίνης ήταν χαμηλότερα κατά 27,9% έπειτα από παρέμβαση διάρκειας 2 εβδομάδων με 17 γεύματα ανά ημέρα, σε σύγκριση με άλλη παρέμβαση που αποτελούνταν από 3 γεύματα ανά ημέρα [153, 154]. Ωστόσο, ο περιορισμός αυτής της μελέτης έγκειται στο χαμηλό αριθμητικό δείγμα της (άνδρες, $n=7$). Επιπρόσθετα, 2 άλλες μελέτες βρήκαν ότι οι καμπύλες της γλυκόζης καθώς και της ινσουλίνης ήταν περισσότερο επίπεδες στην ομάδα που κατανάλωσε 9 γεύματα ανά ημέρα σε σχέση με την ομάδα που κατανάλωσε 3 γεύματα, σε διάστημα 2 εβδομάδων [155, 156]. Ωστόσο, το εμβαδό κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve {AUC}) δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο παρεμβάσεων [155]. Επιπλέον, οι Stote και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια διασταυρούμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων, στην οποία συγκρίθηκαν 2 διαφορετικές συχνότητες κατανάλωσης γευμάτων (3 γεύματα/ημέρα έναντι 1 γεύμα/ημέρα). Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν κάποια σημαντική επίδραση της συχνότητας γευμάτων στη συγκέντρωση της γλυκόζης και ινσουλίνης, δείκτες που φανερώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ [142].

Οι μελέτες που αφορούν την επίδραση της συχνότητας γευμάτων σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 είναι λίγες και όχι πρόσφατες χρονολογικά (**Πίνακας 1.5**). Μια διασταυρούμενη κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε από τους Arnold και συνεργάτες [157] συμπεριέλαβε εκτός από άτομα με ΣΔ τύπου 2 και άτομα που βρίσκονταν σε προδιαβητικό στάδιο, και συγκεκριμένα εμφάνιζαν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT). Στη μελέτη αυτή, χορηγήθηκαν 2 ισοθερμιδικά διαιτολόγια με 3 και 9 γεύματα ανά ημέρα, διάρκειας 4 εβδομάδων το καθένα. Τα αποτελέσματα δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν τα πιθανά οφέλη της αυξημένης γευματικής συχνότητας σε άτομα με IGT και διαβήτη τύπου 2. Όμως, καθώς δεν υπήρχαν αρνητικές επιπτώσεις της κατανάλωσης εννέα γευμάτων την ημέρα, φαίνεται σκόπιμο η συχνότητα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

γευμάτων στα άτομα αυτά να επαφίεται στην προσωπική επιλογή, με την προϋπόθεση ότι το ενεργειακό ισοζύγιο διατηρείται [157]. Ωστόσο, 2 άλλες μελέτες οι οποίες έχουν συμπεριλάβει αποκλειστικά άτομα με ΣΔ τύπου 2, έδειξαν ότι η υψηλότερη συχνότητα γευμάτων μπορεί να βελτιώσει τις έντονες μεταβολές της γλυκόζης καθώς και της ινσουλίνης, βελτιώνοντας το γλυκαιμικό έλεγχο των ατόμων αυτών [132, 158]. Όμως, η έννοια της υψηλής γευματικής συχνότητας είναι διαφορετική καθώς αναφέρεται σε 17 και 6 γεύματα ανά ημέρα αντίστοιχα για τις δύο μελέτες [132, 158].

Δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο στη βιβλιογραφία εάν η μακροχρόνια προσκόλληση σε ένα διατροφικό πρότυπο, υψηλής γευματικής συχνότητας, θα οδηγήσει τελικά σε βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη [128]. Υπάρχουν πολλοί λόγοι για να εξηγήσουν το γεγονός της μη ύπαρξης κάποιας συσχέτισης σε αρκετές μελέτες, μεταξύ της συχνότητας γευμάτων και του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ. Είναι πολύ πιθανό να απαιτείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα υιοθέτησης μιας συχνότητας γευμάτων διαφορετικής από αυτή που συνήθως είχαν οι συμμετέχοντες ώστε να παρατηρηθεί αλλαγή τόσο στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης όσο και της ινσουλίνης [159, 160]. Επίσης, τα μεταβολικά πλεονεκτήματα της υψηλότερης γευματικής συχνότητας μπορεί να αμβλυνονται κατά τη διάρκεια των παρεμβάσεων απώλειας βάρους, οι οποίες ήδη παρέχουν ένα μειωμένο γλυκαιμικό φορτίο [148, 153]. Η υψηλότερη συχνότητα γευμάτων μπορεί, ακόμα, να μην επωφελεί μεταβολικά τα άτομα που κατά την έναρξη της παρέμβασης έχουν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη [150], ειδικά σε σύγκριση με τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 [161]. Τέλος, ίσως χρειάζεται μεγαλύτερη συχνότητα, δηλαδή μεγαλύτερος αριθμός γευμάτων (π.χ 16 γεύματα), ώστε να επιτευχθεί κάποιο μεταβολικό όφελος, ενώ η έλλειψη συμμόρφωσης των ατόμων στη διαφορετική γευματική συχνότητα μπορεί να εξηγήσει εν μέρει το λόγο που δεν παρατηρούνται οφέλη [162].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένα μέτρο που δεν εξετάστηκε σε καμία από τις προαναφερθείσες μελέτες. Η επίδραση της συχνότητας γευμάτων στην ινσουλινοαντίσταση σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 ή σε άτομα που είναι σε προδιαβητικό στάδιο, τόσο στο στάδιο της διατήρησης όσο και κατά την απώλεια του σωματικού βάρους, είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Εν τούτοις, μπορεί να μην υπάρχει κάποια επίδραση, δεδομένου ότι υπάρχουν πολύ λίγα στοιχεία που φανερώνουν κάποιο αποτέλεσμα της συχνότητας γευμάτων στις συγκεντρώσεις γλυκόζης/ινσουλίνης.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πίνακας 1.2. Σύνοψη μελετών που εξέτασαν την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στο σωματικό βάρος.

Ερευνητές	Δείγμα	Βασικά χαρακτηριστικά	Διάρκεια παρέμβασης	Ομάδες Παρέμβασης	Αποτελέσματα	Συμπέρασμα
Bachman et al. 2011 [163] (TKA)	N=41	Ηλικία:51 ΔΜΣ:35,5	6 μήνες	Διαιτολόγιο 1200-1500kcal/ημ Ομάδα 1: 3 γευμ./ημ. Ομάδα 2: πρόσληψη 100kcal κάθε 2-3 ώρες	↓ ολικού ΔΜΣ (30,6) Καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.	Τα συχνότερα γεύματα μείωσαν την πείνα άλλα δεν συσχετίστηκαν με τη μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη και το ΔΜΣ
Cameron et al. 2010 [145] (TKA)	N=16	Ηλικία:34,6 ΔΜΣ: 37,1	8 εβδομάδες	Ενεργειακό έλλειμα ≈ 700kcal Ομάδα 1: 3 γευμ.+3 σνακς /ημ. Ομάδα 2: 3 γευμ./ημ.	↓ κατά 4,7% του ΣΒ Καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.	Η αύξηση της ΣΓ δεν προωθεί σημαντικότερη απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα
Vander et al. 2006 [164] (TKA)	N=61	Ηλικία:18-65 ΔΜΣ≥30	8 εβδομάδες	Ομάδα 1: + προ-ύπνου σνακ Ομάδα 2: όχι σνακς	↓ ολικού ΔΜΣ (-1,48) και ΣΒ (- 4,23) Καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.	Το πρόγραμμα απώλειας βάρους, άσχετα από την ύπαρξη προ ύπνου γεύματος οδήγησε σε απώλεια βάρους στους παχύσαρκους συμμετέχοντες.
Poston et al. 2005 [151] (TKA)	N=100 snackers/ non snackers	Ηλικία:40 ΔΜΣ≥30	24 εβδομάδες	Χορήγηση υποθερμιδικών διαιτών (♀:1200 kcal και ♂:1500 kcal) Ομάδα 1: 3 κύρια γεύματα (25 snackers και 25 non snackers) Ομάδα 2: 3 κύρια γεύματα+ 3 ενδιάμεσα (25 snackers και 25 non snackers) Χρήση υποκατάστατων γεύματος Slim Fast.	↓ κατά 6,1% του ΣΒ (-4,6) Καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.	Οι προϋπάρχουσες προτιμήσεις για ενδιάμεσα γεύματα από τους snackers δεν επηρέασαν το αποτέλεσμα της παρέμβασης. Οι snackers και οι non snackers ανταποκρίθηκαν εξίσου καλά στην παρέμβαση.
Farshchi et al. 2005 [121] (TAKA)	N=10	Ηλικία:39,9 ΔΜΣ:37,1	6 εβδομάδες	1 ^η φάση (14 ημέρες) Ομάδα 1: Σταθερή ΣΓ (6 γεύμ./ημ.) και μεταβαλλόμενη ΣΓ (7, 4, 9, 3, 5, 8, 6, 5, 9, 8, 3, 4, 7 και 6 γεύματα αντίστοιχα). 2 ^η φάση (14 ημέρες) ΣΓ που είχαν πριν την παρέμβαση 3 ^η φάση (14 ημέρες) Αντίθετες ομάδες.	Σταθερή συχνότητα γευμάτων: ↓ενεργειακή πρόσληψη Καμία σημαντική διαφορά για το ΣΒ και το ΔΜΣ μεταξύ των ομάδων.	Η μεταβαλλόμενη συχνότητα επηρεάζει θετικά την ενεργειακή πρόσληψη, η οποία θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε αύξηση του ΣΒ.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ. TKA:Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, TAKA:Τυχαιοποιημένη Διασταυρούμενη κλινική δοκιμή, N:Αριθμός του δείγματος, ΔΜΣ:Μέσος όρος του Δείκτη Μάζας Σώματος (kg/m²) του δείγματος, Ηλικία:Μέσος όρος της ηλικίας των ατόμων του δείγματος, ΣΒ:Σωματικό Βάρος, ΣΓ:Συχνότητα Γευμάτων

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πίνακας 1.3. Σύνοψη μελετών που εξέτασαν την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε υγιή άτομα που ήταν σε πρόγραμμα απώλειας βάρους.

Ερευνητές	Δείγμα	Βασικά χαρακτηριστικά	Διάρκεια παρέμβασης	Ομάδες Παρέμβασης	Αποτελέσματα	Συμπέρασμα
Finkelstein et al. 1971 [152] (TKΔ)	N=8	Ηλικία:20-22 ΔΜΣ>25	2 μήνες	Ομάδα 1: 3 κύρια γεύματα+1 σνακ Ομάδα 2: 6 γεύματα/ημέρα 1η περίοδος (1 μήνας): 1700 kcal/d 2η περίοδος (1 μήνας): 1400 kcal/d	Ομάδα 1: ↓ 6,1 kg το ΣΒ Ομάδα 2: ↓ 5,5 kg το ΣΒ Καμία σημαντική διαφορά στο ΣΒ μεταξύ των ομάδων Καμία σημαντική διαφορά στα επίπεδα Glu νηστείας μεταξύ των ομάδων	Η συχνότητα γευμάτων δεν επηρέασε σημαντικά ούτε το ΣΒ ούτε τα επίπεδα Glu νηστείας των ατόμων
Berteus Forslund et al. 2008 [112] (TKΔ)	N=93	Ηλικία:18-60 ΔΜΣ>30	1 χρόνος	Χορήγηση υποθερμιδικών διαιτών Ομάδα 1: 3 κύρια γεύματα/ημέρα Ομάδα 2: 3 κύρια γεύμ.+ 3 σνακς/ημ.	Ομάδα 1: ↓ 4,1 kg το ΣΒ Ομάδα 2: ↓ 5,9 kg το ΣΒ Καμία σημαντική διαφορά στο ΣΒ μεταξύ των ομάδων Καμία σημαντική διαφορά στα επίπεδα Glu νηστείας μεταξύ των ομάδων	Η σύσταση για την κατανάλωση ή μη σνακ ενδιάμεσα των γευμάτων δεν έχει κάποια επίδραση στο ΣΒ και σε μεταβολικούς δείκτες
Poston et al. 2005 [151] (TKΔ)	N=100 snackers/ non snackers	Ηλικία:40 ΔΜΣ≥30	24 εβδομάδες	Χορήγηση υποθερμιδικών διαιτών (♀:1200 kcal και ♂:1500 kcal) Ομάδα 1: 3 κύρια γεύματα (25 snackers και 25 non snackers) Ομάδα 2: 3 κύρια γεύματα+ 3 ενδιάμεσα (25 snackers και 25 non snackers) Χρήση υποκατάστατων γεύματος Slim Fast.	↓ κατά 6,1% του ΣΒ (-4,6) Καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. ↓ τιμών Glu και Ins Καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων	Οι προϋπάρχουσες προτιμήσεις για ενδιάμεσα γεύματα από τους snackers δεν επηρέασαν το αποτέλεσμα της παρέμβασης. Οι snackers και οι non snackers ανταποκρίθηκαν εξίσου καλά στην παρέμβαση

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ. TKΔ:Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, N:Αριθμός του δείγματος, ΔΜΣ:Μέσος όρος του Δείκτη Μάζας Σώματος (kg/m²) του δείγματος, Ηλικία:Μέσος όρος της ηλικίας των ατόμων του δείγματος ΣΒ:Σωματικό Βάρος, Glu:Επίπεδα Γλυκόζης, Ins:Επίπεδα Ινσουλίνης, ΣΓ:Συχνότητα Γευμάτων

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πίνακας 1.4. Σύνοψη μελετών που εξέτασαν την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε υγιή άτομα που ήταν σε πρόγραμμα διατήρησης του βάρους.

Ερευνητές	Δείγμα	Βασικά χαρακτηριστικά	Διάρκεια παρέμβασης	Ομάδες Παρέμβασης	Αποτελέσματα	Συμπέρασμα
Jenkins et al. 1989 [153, 154] (ΤΔΚΔ)	N=7	ΔΜΣ>30	4 εβδομάδες	Δίαιτα 1 (2 εβδο.): 3 γεύματα/ημέρα Δίαιτα 2 (2 εβδο.): 17 γευμ./ημέρα	Δίαιτα 2: ↓μέσου όρου Ins κατά 27,9% Καμία σημαντική διαφορά στο μέσο όρο τιμών Glu μεταξύ των ομάδων	Η ΣΓ μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας στη ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης
Arnold et al. 1993 [155] (ΤΔΚΔ)	N=19	Ηλικία:32,1 ΔΜΣ:23,1	5 εβδομάδες	Δίαιτα 1 (2 εβδο.): 3 γεύματα/ημέρα Δίαιτα 2 (2 εβδο.): 9 γεύματα/ημέρα	Δίαιτα 2: Περισσότερο επίπεδες καμπύλες Glu/Ins 3 ώρες μετά το απογευματινό Καμία σημαντική διαφορά στις τιμές AUC	Η αυξημένη ΣΓ ενώ παρέχει μια συνεχή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, είναι ασαφές εάν μπορεί να μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις Glu/Ins
Stote et al. 2007 [142] (ΤΔΚΔ)	N=15	Ηλικία:45 ΔΜΣ:23,4	27 εβδομάδες	Δίαιτα 1 (8 εβδο.): 3 γεύματα/ημέρα Δίαιτα 2 (8 εβδο.): 1 γεύμα/ημέρα	Καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων	Η μειωμένη ΣΓ, χωρίς μείωση της ΕΠ, οδηγεί σε αλλαγές στη σύσταση σώματος, δεν προκύπτει όμως συμπέρασμα για τους δείκτες Glu/Ins.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ. ΤΚΔ:Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, ΤΔΚΔ:Τυχαιοποιημένη Διασταυρούμενη κλινική δοκιμή, Ν:Αριθμός του δείγματος, ΔΜΣ:Μέσος όρος του Δείκτη Μάζας Σώματος (kg/m²) του δείγματος, Ηλικία:Μέσος όρος της ηλικίας των ατόμων του δείγματος ΣΒ:Σωματικό Βάρος, Glu:Επίπεδα Γλυκόζης, Ins:Επίπεδα Ινσουλίνης, ΣΓ:Συχνότητα Γευμάτων, AUC:Περιοχή κάτω από την καμπύλη, ΕΠ:Ενεργειακή Πρόσληψη

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πίνακας 1.5. Σύνοψη μελετών που εξέτασαν την επίδραση της συχνότητας γευμάτων στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε άτομα που βρίσκονται σε προδιαβητικό στάδιο ή έχουν ΣΔ τύπου 2.

Ερευνητές	Δείγμα	Βασικά χαρακτηριστικά	Διάρκεια παρέμβασης	Ομάδες Παρέμβασης	Αποτελέσματα	Συμπέρασμα
Jenkins et al. 1992 [132] (ΤΔΚΔ)	N=11	Ηλικία: 64,1 ΔΜΣ>30	3 εβδομάδες	Δίαιτα 1 (1 ημέρα): 13 σνακς Δίαιτα 2 (1 ημέρα): 3 γευμ.+1 σνακ	Δίαιτα 1: →↓ Συγκέντρωσης Glu και Ins	Τα μεταβολικά οφέλη της αυξημένης ΣΓ μπορεί να εξηγήσουν την επιτυχία παρόμοιων παραγόντων παράτασης της απορρόφησης, όπως διαιτητικές ίνες και τροφές με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη.
Bertelsen et al. 1993 [158] (ΤΚΔ)	N=12	Ηλικία:64 ΔΜΣ:32,2	1 ημέρα	Ομάδα 1: 6 ισοθερμιδικά μικρά γεύματα /ημέρα Ομάδα 2: 2 ισοθερμιδικά γεύματα /ημέρα	Ομάδα 2: 84% μεγαλύτερο εύρος στην καμπύλη Glu και υψηλότερες απαντήσεις στην Ins στο IVGTT	Η υψηλότερη συχνότητα γευμάτων βελτιώνει τις έντονες μεταβολές Glu/Ins σε ηλικιωμένα άτομα με ΣΔτ2
Arnold et al. 1997 [157] (ΤΔΚΔ)	N=13	Ηλικία:46-70 ΔΜΣ:29,9	8 εβδομάδες	Δίαιτα 1 (4 εβδ.): 3 γεύματα/ημέρα Δίαιτα 2 (4 εβδ.): 9 γεύματα/ημέρα	Καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων	Δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώθουν τα πιθανά οφέλη της αυξημένης ΣΓ σε άτομα με ΣΔτ2

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ. ΤΚΔ:Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, ΤΔΚΔ:Τυχαιοποιημένη Διασταυρούμενη κλινική δοκιμή , Ν:Αριθμός του δείγματος, ΔΜΣ:Μέσος όρος του Δείκτη Μάζας Σώματος (kg/m²) του δείγματος, Ηλικία:Μέσος όρος της ηλικίας των ατόμων του δείγματος Glu:Επίπεδα Γλυκόζης, Ins:Επίπεδα Ινσουλίνης, ΣΓ:Συχνότητα Γευμάτων, IVGTT:Ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, ΣΔτ2:Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

2. ΣΚΟΠΟΣ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση του επιπολασμού των ατόμων με προδιαβήτη, μετατρέποντας έτσι το σακχαρώδη διαβήτη σε μια από τις κυριότερες απειλές του 21^{ου} αιώνα. Η τροποποίηση του τρόπου ζωής, και ιδιαίτερα της δίαιτας και της άσκησης, έχει φανεί ότι μπορεί να οδηγήσει στην πρόληψη ή καθυστέρηση της εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη καθώς και των επιπλοκών του. Ωστόσο, η προτεινόμενη τροποποίηση του τρόπου ζωής πρέπει να είναι όσο το δυνατόν περισσότερο εξατομικευμένη για να ενισχυθεί η εφαρμογή της και η συμμόρφωση σε αυτήν. Η διαιτητική διαχείριση του ασθενούς σε προδιαβητικό στάδιο συνεπάγεται μία σειρά αλλαγών στη διαιτητική συμπεριφορά σχετικά με το σχεδιασμό των γευμάτων, την επιλογή και προετοιμασία των τροφίμων, τον έλεγχο των μερίδων, την κατανάλωση φαγητού εκτός σπιτιού, με αποτέλεσμα οι περισσότεροι ασθενείς να αντιμετωπίζουν σοβαρές δυσκολίες στη συμμόρφωση στα προτεινόμενα διαιτολόγια. Μία συνήθης τροποποίηση που προτείνεται από τους επαγγελματίες υγείας είναι σχετική με το σχεδιασμό των γευμάτων με τους περισσότερους να υποστηρίζουν πως ο γλυκαιμικός έλεγχος ενός ατόμου με προδιαβήτη εξαρτάται από τη συχνότητα των γευμάτων (μικρά και συχνά γεύματα), την ώρα κατανάλωσής τους (σταθερές ώρες), και τον καταμερισμό των υδατανθράκων σε αυτά τα γεύματα. Εντούτοις, στη βιβλιογραφία υπάρχουν ελάχιστες μελέτες σε άτομα που βρίσκονται σε προδιαβητικό στάδιο που να διερευνούν τα παραπάνω και μάλιστα τα αποτελέσματά τους είναι αντικρουόμενα. Η φιλοσοφία που κρύβεται πίσω από τα μικρότερα και συχνά γεύματα είναι ότι βοηθούν στον έλεγχο της όρεξης, πιθανώς μειώνοντας την υπερκατανάλωση τροφίμων κατά τη διάρκεια των κυρίως γευμάτων, κάτι το οποίο δεν έχει ακόμα αποδειχτεί [121, 129, 165].

Επομένως, σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσει τυχόν διαφορές στο γλυκαιμικό έλεγχο ατόμων σε προδιαβητικό στάδιο μετά την κατανάλωση του ίδιου διαιτολογίου κατανεμημένου σε έξι ή σε τρία γεύματα, και σε συνθήκες διατήρησης του σωματικού βάρους.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ

Η μελέτη αυτή αποτελεί μια διασταυρούμενη κλινική δοκιμή σε 23 διαδοχικούς ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονταν σε προδιαβητικό στάδιο. Η αξιολόγηση των ασθενών του δείγματος διήρκησε από τον Οκτώβριο του 2011 έως τον Σεπτέμβριο του 2012 και η έγκριση για τη διεξαγωγή της λήφθηκε από την Επιτροπή Έρευνας του Επιστημονικού Συμβουλίου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικών». Οι ασθενείς που συμμετείχαν παρακολουθούνταν από το Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής. Τα κριτήρια ένταξης των ατόμων στη μελέτη ήταν τα εξής:

- Ηλικία: 20-69 ετών.
- Διάγνωση της προδιαβητικής κατάστασης. Τα άτομα της μελέτης κατηγοριοποιήθηκαν ως IFG, IGT ή υπερινσουλιναιμία κατά την αρχική τους αξιολόγηση μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη (OGTT). Η διάγνωση των καταστάσεων IFG και IGT τέθηκε σε άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια που ορίζει ο ΠΟΥ το 2006 [2] όσο και ο ADA το 2010 [9]. Όσον αφορά για την υπερινσουλιναιμία, ορίστηκε ως ύπαρξη τιμής ινσουλίνης πλάσματος έως και 2 ώρες μετά τη χορήγηση 75gr γλυκόζης $\geq 100 \mu\text{U/mL}$, όπως αυτές εκτιμήθηκαν μέσω της δοκιμασίας φόρτισης με γλυκόζη (OGTT).
- Απουσία ΣΔ.
- Απουσία άλλων σοβαρών προβλημάτων υγείας, όπως πρωτεϊνουρία/αλβουμινουρία, νεφροπάθεια, αιματολογικές διαταραχές, ηπατοπάθεια, καρδιαγγειακές ασθένειες, καρκίνος, σοβαρές ψυχικές διαταραχές.
- Απουσία λήψης αντιδιαβητικών δισκίων ή/και ινσουλίνης.

Η επιλογή των εθελοντών έγινε κατά την πρώτη επίσκεψή τους στο Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικών» μετά από μελέτη του ιατρικού τους ιστορικού και μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με χορήγηση από του στόματος γλυκόζη (OGTT), όπως αυτή περιγράφεται στη συνέχεια. Επιπλέον, οι εθελοντές δεν είχαν αλλάξει πρόσφατα τις διαιτητικές τους συνήθειες για λόγους υγείας ή απώλειας σωματικού βάρους. Έγινε αναλυτική περιγραφή του πειραματικού πρωτοκόλλου σε όλους τους εθελοντές με τους πιθανούς κινδύνους και οφέλη της μελέτης πριν εκείνοι υπογράψουν την εθελοντική συμμετοχή τους.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.2. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Η παρέμβαση αφορούσε τη χορήγηση δύο ισοθερμιδικών διαιτών (%Υδατανθράκων:Πρωτεϊνών:Λίπους= 45:20:35), οι οποίες διέφεραν μόνο στον αριθμό των γευμάτων στα οποία κατανεμήθηκαν οι θερμίδες και τα θρεπτικά συστατικά. Πιο συγκεκριμένα, οι εθελοντές τυχαιοποιήθηκαν για διάστημα 3 μηνών σε μια από τις δύο δίαιτες, στις οποίες κατανάλωσαν τα τρόφιμά τους είτε σε τρία γεύματα την ημέρα (με αντίστοιχη θερμιδική κατανομή:πρωινό 20%, μεσημεριανό 50%, βραδινό 30%) ή σε έξι μικρότερα γεύματα (με θερμιδική κατανομή:πρωινό 20%, δεκατιανό 10%, μεσημεριανό 30%, απογευματινό 10%, βραδινό 20%, προ-ύπνου 10%). Η σύσταση των διαιτών σε μακροθρεπτικά συστατικά επιλέχθηκε με βάση τις συστάσεις για τη διατροφική αντιμετώπιση ατόμων με ΣΔ τύπου 2 [166], καθώς δεν υπάρχουν μεμονωμένες συστάσεις για τη διατροφική αντιμετώπιση ασθενών με προδιαβήτη.

3.3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Κατά την εισαγωγή στη μελέτη, πραγματοποιήθηκαν λήψη ατομικού ιστορικού, ανθρωπομετρήσεις, αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών καθώς και εκτίμηση του επιπέδου σωματικής τους δραστηριότητας, αλλά και των γνώσεών τους πάνω στο ΣΔ. Ταυτόχρονα, τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν για διάστημα 3 μηνών σε μια από τις δύο δίαιτες. Στις ενδιάμεσες συνεδρίες που ακολούθησαν, αξιολογήθηκε κυρίως η σταθερότητα του σωματικού βάρους, η πείνα και ο κορεσμός που αισθάνονταν οι εθελοντές κατά τη διατροφική παρέμβαση μέσω του ερωτηματολογίου, όπως επίσης και η προσκόλληση των εθελοντών στην παρέμβαση μέσω ανακλήσεων 24ωρου. Στο τέλος της παρέμβασης, επαναλήφθηκε η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη και χορηγήθηκε στους εθελοντές το επόμενο διαιτολόγιο, το οποίο διέφερε μόνο ως προς τη γευματική συχνότητα. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για τη δεύτερη παρέμβαση. Η συνολική διάρκεια παρέμβασης για κάθε εθελοντή ήταν 6 μήνες. Στον *πίνακα 3.1* περιγράφεται αναλυτικά το πειραματικό πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

ΧΡΟΝΙΚΗ ΣΤΙΓΜΗ	ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ
ΕΝΑΡΞΗ 1^{ης} ΦΑΣΗΣ	
1 ^η συνάντηση (έπειτα από ιατρική διάγνωση)	- Χορήγηση 75 γρ γλυκόζης και αιμοληψία στις χρονικές στιγμές 0, 30, 60 και 120 λεπτά- Φυγοκέντρηση- Κατάψυξη ορού και πλάσματος στους -80°C - Ενημέρωση υποψηφίου για διάρκεια-τρόπο διεξαγωγής πρωτοκόλλου - Έλεγχος κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού στη μελέτη - Έγγραφο συγκατάθεση - Μέτρηση ύψους, βάρους, περιφέρειας μέσης και περιφέρειας ισχίων - Χορήγηση ισοενεργειακού διαιτολογίου με χ αριθμό γευμάτων - Λήψη ατομικού ιστορικού, δημογραφικού ερωτηματολογίου, FFQ, ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας HPAQ και ερωτηματολόγιο γνώσεων για το διαβήτη
2 ^η -6 ^η συνάντηση (1 ^η , 3 ^η , 5 ^η , 7 ^η , 9 ^η εβδομάδα)	- Μέτρηση βάρους, περιφέρειας μέσης και περιφέρειας ισχίων - Ερωτηματολόγιο πείνας/ πληρότητας/ επιθυμίας φαγητού - Πιθανή αλλαγή διαιτολογίου εάν το βάρος παρουσιάσει διακύμανση - Λήψη 2 ανακλήσεων 24ωρου
7 ^η συνάντηση (12 ^η εβδομάδα-Λήψη παρέμβασης)	- Χορήγηση 75 γρ γλυκόζης και αιμοληψία στις χρονικές στιγμές 0, 30, 60 και 120 λεπτά- Φυγοκέντρηση- Κατάψυξη ορού και πλάσματος στους -80°C - Μέτρηση βάρους, περιφέρειας μέσης και περιφέρειας ισχίων - Ερωτηματολόγιο πείνας/ πληρότητας/ επιθυμίας φαγητού - Ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας HPAQ - Λήψη 2 ανακλήσεων 24ωρου
ΕΝΑΡΞΗ 2^{ης} ΦΑΣΗΣ	
1 ^η συνάντηση (12 ^η εβδομάδα μετά το baseline- ΑΡΧΗ 2 ^{ου} baseline)	- Χορήγηση 75 γρ γλυκόζης και αιμοληψία στις χρονικές στιγμές 0, 30, 60 και 120 λεπτά- Φυγοκέντρηση- Κατάψυξη ορού και πλάσματος στους -80°C - Μέτρηση βάρους, περιφέρειας μέσης και περιφέρειας ισχίων - Χορήγηση ισοενεργειακού διαιτολογίου με χ αριθμό γευμάτων - Ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας HPAQ
2 ^η -6 ^η συνάντηση	Μέτρηση βάρους, περιφέρειας μέσης και περιφέρειας ισχίων

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

(1^η, 3^η, 5^η, 7^η, 9^η
εβδομάδα)

- Ερωτηματολόγιο πείνας/ πληρότητας/ επιθυμίας φαγητού
- Πιθανή αλλαγή διαιτολογίου εάν το βάρος παρουσιάσει διακύμανση
- Λήψη 2 ανακλήσεων 24ωρου

7^η συνάντηση

(12^η εβδομάδα μετά το 2^ο
baseline- ΛΗΞΗ ΤΗΣ
ΜΕΛΕΤΗΣ)

- Χορήγηση 75 γρ γλυκόζης και αιμοληψία στις χρονικές στιγμές 0, 30, 60 και 120 λεπτά- Φυγοκέντρηση- Κατάψυξη ορού και πλάσματος στους -80°C
- Μέτρηση βάρους, περιφέρειας μέσης και περιφέρειας ισχίων
- Ερωτηματολόγιο πείνας/ πληρότητας/ επιθυμίας φαγητού
- Ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας HPAQ
- Λήψη 2 ανακλήσεων 24ωρου

Πίνακας 3.1. Πίνακας σταδίων πειραματικής διαδικασίας

3.4. ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Για όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε λεπτομερής καταγραφή του ατομικού ιστορικού, με έμφαση στην παρουσία χρόνιων νοσημάτων και παραγόντων κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο. Αξιολογήθηκαν ακόμη το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, μορφωτικό επίπεδο, εργασία, μέσο ετήσιο ατομικό και οικογενειακό εισόδημα), το αυτοδηλούμενο ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ, η παρουσία ή όχι καπνίσματος και η συστηματική λήψη φαρμακευτικής αγωγής, με έμφαση στη συχνότητα λήψης αγωγής για χρόνια νοσήματα.

3.5. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων μετρήθηκε με ζυγοσταθμισμένη ζυγαριά (ζυγός με βάρη, Seca, Hamburg, Germany) με ακρίβεια ± 100 g. Οι εθελοντές ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν υποδήματα και με την ελάχιστη δυνατή ένδυση. Το ύψος μετρήθηκε σε όρθια στάση, χωρίς υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους και με το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfurt plane). Η μέτρηση του ύψους έγινε με τη χρήση αναστημόμετρου (Seca) με ακρίβεια $\pm 0,5$ cm. Από τις παραπάνω μετρήσεις υπολογίστηκε ο ΔΜΣ των συμμετεχόντων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας τα άτομα της μελέτης χαρακτηρίστηκαν ως ελλιποβαρή για $\Delta M \Sigma < 18,5 kg/m^2$, ως φυσιολογικού βάρους για $18,5 kg/m^2 \leq \Delta M \Sigma < 25 kg/m^2$, ως υπέρβαρα για $25 kg/m^2 \leq \Delta M \Sigma < 30 kg/m^2$ και ως

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

παχύσαρκα για $\Delta\text{MΣ} \geq 30\text{kg/m}^2$. Παράλληλα, μετρήθηκαν οι περιφέρειες μέσης (στο ύψος του ομφαλού) και ισχίων (μεγαλύτερη περιφέρεια στο ύψος των γλουτών) χρησιμοποιώντας μία μη-εκτατή ταινία (Seca) με ακρίβεια $\pm 0,1\text{ cm}$ με τον εθελοντή να βρίσκεται σε όρθια θέση με τα πόδια ενωμένα και τα χέρια να κρέμονται στα πλάγια του σώματος. Πριν τη μέτρηση, ζητήθηκε από τον εθελοντή να πάρει μια βαθιά ανάσα και η μέτρηση της περιφέρειας της μέσης καταγράφηκε κατά την εκπνοή του. Τα όρια για τις μετρήσεις της περιφέρειας μέσης φαίνονται στον *πίνακα 3.2*.

	ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ	
Φύλο	Αυξημένη	Ιδιαίτερα αυξημένη
Άνδρες	> 94 cm	$\geq 102\text{ cm}$
Γυναίκες	$\geq 80\text{ cm}$	$\geq 88\text{ cm}$

Πίνακας 3.2. Οριακές τιμές περιφέρειας μέσης

3.6. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ

3.6.1. Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ)

Η εκτίμηση των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών (του τελευταίου έτους) έγινε με αναφορά στη συχνότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων, μέσω συμπλήρωσης ενός **ημιποσοτικού FFQ** [71, 167]. Οι εθελοντές κλήθηκαν να απαντήσουν αν καταναλώνουν τρόφιμα από συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων (γαλακτοκομικών, αμυλούχων, φρούτων, λαχανικών, κρέατος, οσπρίων, ψαριών, γλυκών, αλκοόλ), καθώς και μεμονωμένα τρόφιμα (σύνθετα φαγητά-σνακ, ξηρούς καρπούς, αναψυκτικά) και σε ποια συχνότητα γίνεται η κατανάλωση αυτή. Οι πιθανές απαντήσεις ήταν “πάνω από 6 φορές την ημέρα”, “4-6 φορές την ημέρα”, “2-3 φορές την ημέρα”, “1 φορά την ημέρα”, “5-6 φορές την εβδομάδα”, “2-4 φορές την εβδομάδα”, “1 φορά την εβδομάδα”, “1-3 φορές το μήνα”, “σχεδόν ποτέ ή ποτέ”. Στο τέλος του ερωτηματολογίου οι εθελοντές κλήθηκαν να απαντήσουν σε κάποιες ερωτήσεις, εκ των οποίων σε δύο ερωτήσεις μονολεκτικά με “ναι” ή “όχι” [1)Αφαιρείτε το ορατό λίπος στο κρέας; 2)Αφαιρείτε την πέτσα από το κοτόπουλο;], σε άλλες δύο επιλέγοντας μια από τις απαντήσεις “ελαιόλαδο”, “σπορέλαιο”, “βούτυρο”, “μαργαρίνη” [1)Τι είδους λίπος χρησιμοποιείτε στο μαγείρεμα; 2)Τι είδους λίπος χρησιμοποιείτε στο ρύζι-στα μακαρόνια;], και στην τελευταία επιλέγοντας μια από τις απαντήσεις “ελαιόλαδο”, “σπορέλαιο”, “μαγιονέζα”, “σάλτσα” [1)Τι είδους λίπος χρησιμοποιείτε στη σαλάτα;]. Για τη σωστή εφαρμογή της

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

μεθόδου χρησιμοποιήθηκαν παραστατικά παραδείγματα, ιδιαίτερα για τα σύνθετα τρόφιμα με τη χρήση εικόνων για τον προσδιορισμό της καταναλισκόμενης ποσότητας (μερίδας).

Από την επεξεργασία του FFQ προέκυψαν στοιχεία για τις προσλήψεις ομάδων τροφίμων και πιο συγκεκριμένα για τις ομάδες γαλακτοκομικών (γάλα, γιαούρτι, τυρί - πλήρη και άπαχα), αμυλούχων (ψωμί, παξιμάδια, φρυγανιές, δημητριακά πρωινού, ζυμαρικά, ρύζι, πατάτες-επεξεργασμένα και ελάχιστα επεξεργασμένα), φρούτων (ωμά φρούτα και φρέσκοι φυσικοί χυμοί), λαχανικών (ωμά, βρασμένα λαχανικά και λαδερά φαγητά), κόκκινου κρέατος (αρνί, κατσίκι, μοσχάρι, χοιρινό, κοτόπουλο, αλλαντικά, συκώτι, κιμάς και αυγά), οσπρίων, ψαριών (κονσέρβα, μικρά ψάρια, μεγάλα ψάρια, θαλασσινά), γλυκών (κρουασάν, παγωτά, πάστες, κέικ, μπισκότα, σοκολάτα, γλυκά ταψιού και γλυκά κουταλιού), διαφόρων τροφίμων (παστίτσιο, γεμιστά, πατατάκια, ζάχαρη, μέλι, μαρμελάδα, αναψυκτικά, πίτες, πίτσα, ξηρούς καρπούς), και αλκοολούχων ποτών (κρασί, μπύρα, ούζο/τσίπουρα, λικέρ και άλλα ποτά). Η κατανάλωση των διαφόρων τροφίμων και ομάδων τροφίμων παρουσιάζεται ως μερίδες/εβδομάδα. Ως μερίδες χρησιμοποιήθηκαν αυτές που περιγράφονται στις διατροφικές οδηγίες για ενήλικες στην Ελλάδα.

3.6.2. Ανάκληση 24ωρου

Επιπλέον, για την εκτίμηση της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης των εθελοντών πραγματοποιήθηκαν συνολικά 12 **ανακλήσεις 24ωρου** για κάθε παρέμβαση. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται ευρέως για την καταγραφή της διατροφικής πρόσληψης, κατά την οποία ο ερευνητής διεξάγει ένα είδος συνέντευξης στον εθελοντή. Συγκεκριμένα, στη μελέτη αυτή ελήφθησαν 2 ανακλήσεις σε κάθε συνάντηση με τον εκάστοτε ασθενή. Οι ανακλήσεις περιελάμβαναν δυο καθημερινές και μια ημέρα από Σαββατοκύριακο. Κατά τη διάρκεια των ανακλήσεων 24-ώρου ζητήθηκε από τους εθελοντές να ανακαλέσουν τον τύπο και την ποσότητα των τροφίμων και ροφημάτων που κατανάλωσαν δύο προηγούμενες ημέρες με χρονική διαδοχή, δηλαδή από τη στιγμή που ξύπνησαν το πρωί έως την ίδια χρονική στιγμή την επόμενη ημέρα. Για να βελτιωθεί η ακρίβεια κατά τη περιγραφή των καταναλισκόμενων τροφίμων, αλλά και κατά την εκτίμηση της προσλαμβανόμενης ποσότητας χρησιμοποιήθηκαν μεζούρες οικιακής χρήσης (π.χ φλιτζάνι του τσαγιού, κουταλάκια του γλυκού και κουτάλια της σούπας κτλ) καθώς και γνωστά αντικείμενα (π.χ. σπιρτόκουτο, τράπουλα χαρτιών κ.α.). Η ανάλυση των 12 ανακλήσεων 24ωρου που συλλέχθηκαν από κάθε ασθενή διεξήχθη με το λογισμικό Diet Analysis Plus (ESHA, version 6.1, Research, 2003) και από αυτές υπολογίστηκε ο μέσος όρος: **α)** του αριθμού των γευμάτων που κατανάλωσαν, **β)** της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, **γ)** του ποσοστού των πρωτεϊνών επί της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, **δ)** του ποσοστού των

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

υδατανθράκων επί της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, **ε)** του ποσοστού του λίπους επί της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, **στ)** του ποσοστού των κορεσμένων, μονοακόρεστων καθώς και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων επί το συνολικό ημερήσιο ποσοστό λίπους, και **ζ)** των διαιτητικών ινών εκφρασμένες σε γραμμάρια (γρ.).

3.6.3. Αξιολόγηση του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής δίαιτας (ΜΔ)

Με βάση την κατανάλωση των διαφόρων ομάδων τροφίμων που εκτιμήθηκαν μέσω του FFQ υπολογίστηκε για κάθε εξεταζόμενο και ο βαθμός υιοθέτησης της ΜΔ με χρήση του δείκτη MedDietScore [29]. Ο δείκτης αυτός αξιολογεί την κατανάλωση 9 ομάδων τροφίμων και συγκεκριμένα την κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών (ψωμί ολικής άλεσης, ζυμαρικά ολικής άλεσης, καστανό ρύζι κ.ά.), φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, πατάτας, ψαριού, κρέατος και προϊόντων κρέατος, πουλερικών και γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λίπος (τυρί, γιαούρτι, γάλα), καθώς και την κατανάλωση ελαιολάδου και αλκοόλ. Στη συνέχεια ανάλογα με την προτεινόμενη κατανάλωση, όπως αυτή αποτυπώνεται στο πρότυπο της ΜΔ, χρησιμοποιούνται μονότονες συναρτήσεις (με εξαίρεση την κατανάλωση αλκοόλ), ώστε να αξιολογηθεί η συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου. Συγκεκριμένα ορίζεται ξεχωριστή βαθμολόγηση (από 0 έως 5 ή αντίστροφα) για κάθε μια από τις ομάδες τροφίμων, ανάλογα με τη θέση τους στη μεσογειακή πυραμίδα (**Πίνακας 3.3**).

Πίνακας 3.3. Το Μεσογειακό Διατροφικό Σκορ (MedDietScore)						
Πόσο συχνά καταναλώνετε	Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδες ανά εβδομάδα)					
Ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά	Ποτέ	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
	0	1	2	3	4	5
Πατάτες	Ποτέ	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
	0	1	2	3	4	5
Φρούτα	Ποτέ	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
	0	1	2	3	4	5
Λαχανικά	Ποτέ	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
	0	1	2	3	4	5
Όσπρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Ψάρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Κόκκινο κρέας και προϊόντα κρέατος	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πουλερικά	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα	≤10	10-15	16-20	21-28	29-30	>30
	5	4	3	2	1	0
Ελαιόλαδο στο μαγείρεμα	Ποτέ	Σπάνια	<1	1-3	3-5	Καθημερινά

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

(φορές/εβδομάδα)	0	1	2	3	4	5
Αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα)	<300	300	400	500	600	>700 ή 0
	5	4	3	2	1	0

Για την κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται ότι είναι πλησιέστερα στο πρότυπο της ΜΔ (αυτά που συστήνονται σε καθημερινή βάση ή πάνω από 3 μερίδες την εβδομάδα, δηλαδή ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ελαιόλαδο, ψάρια και πατάτες) δίνεται η τιμή 0 για μηδενική κατανάλωση και τιμές από 1 έως 5 για σπάνια έως καθημερινή κατανάλωση αντίστοιχα. Από την άλλη πλευρά, για την κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται ότι αποκλίνουν από το πρότυπο της ΜΔ (σπάνια ή μηνιαία κατανάλωση, δηλαδή κρέας και προϊόντα κρέατος, πουλερικά και πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα) δίνονται τιμές σε αντίστροφη κλίμακα (πχ από 5 όταν κάποιος αναφέρει μηδενική κατανάλωση έως 0 όταν κάποιος αναφέρει σχεδόν καθημερινή κατανάλωση). Συγκεκριμένα για το αλκοόλ δεν χρησιμοποιείται μονότονη συνάρτηση, αλλά δίνεται η τιμή 0 για κατανάλωση μεγαλύτερη από 700ml αλκοολούχων ποτών την ημέρα (όπου 100 ml θεωρείται ότι παρέχουν 12g αιθανόλης) και τιμές 1 έως 4 για κατανάλωση 300-400, 400-500, 500-600, 600-700 ml την ημέρα αντίστοιχα. Συνεπώς, ο δείκτης παίρνει τιμές από 0 έως 55, με υψηλότερη βαθμολόγηση να συνεπάγεται μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ.

3.7. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων αξιολογήθηκαν με τη χρήση ενός σύντομου ερωτηματολογίου αυτο-αναφοράς, το HPAQ (the Harokopio Physical Activity Questionnaire) [168], το οποίο καταγράφει τη φυσική δραστηριότητα που έχει πραγματοποιήσει κάθε εθελοντής την προηγούμενη εβδομάδα. Το ερωτηματολόγιο αυτό εξετάζει το χρόνο που δαπανά κάθε εθελοντής σε ελαφριάς, μέτριας και υψηλής έντασης δραστηριότητες καθώς, επίσης, καταγράφει τη διάρκεια του ύπνου τις τελευταίες 7 ημέρες. Το ερωτηματολόγιο βασίζεται στα μεταβολικά ισοδύναμα (MET) όλων των δραστηριοτήτων της προηγούμενης εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων των δραστηριοτήτων στην εργασία, στον ελεύθερο χρόνο καθώς και την ανάπαυση ή τον ύπνο, συμβάλλοντας έτσι στην πρόβλεψη του μέσου επιπέδου σωματικής δραστηριότητας. Ακόμα, από το ερωτηματολόγιο υπολογίστηκε το Επίπεδο Σωματικής Δραστηριότητας (Physical Activity Level/PAL) του κάθε ατόμου, το οποίο ορίζεται ως το πηλίκο της Συνολικής Ενεργειακής Δαπάνης προς την Ενεργειακή Δαπάνη Ηρεμίας καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας (24 ώρες) [169].

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στον **πίνακα 3.4** παρατίθεται περιληπτικά το PAL που χρησιμοποιείται για διαφορετικά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας.

ΤΥΠΟΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ	PAL
Καθιστική ζωή	1,2
Ελαφρά δραστηριότητα	1,4
Μέτριας έντασης δραστηριότητα	1.6
Έντονη δραστηριότητα	1,7-2,2

Πίνακας 3.4. Οριακές τιμές του δείκτη PAL

3.8. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΕΙΝΑΣ/ΚΟΡΕΣΜΟΥ

Για την αξιολόγηση της αποδοχής των παρεμβάσεων στα άτομα της μελέτης χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο εκτίμησης του βαθμού της πείνας αλλά και του κορεσμού που αισθάνονταν οι εθελοντές κατά τη διάρκεια της εκάστοτε παρέμβασης. Το ερωτηματολόγιο αυτό αποτελούνταν από 3 ερωτήσεις, οι απαντήσεις των οποίων αφορούσαν μια κλίμακα από το 0 έως το 10 όπου το 0 αντιπροσώπευε το “καθόλου” και το 10 το “πάρα πολύ”. Οι ερωτήσεις αξιολόγησης αφορούσαν το χρονικό διάστημα μεταξύ 2 συνεδριών παρακολούθησης και ήταν 1) Πόσο πεινασμένος/η νιώθετε; 2) Πόσο χορτασμένος/η νιώθετε; 3) Πόσο μεγάλη είναι η επιθυμία σας για φαγητό;. Τα δεδομένα από το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο προέκυψαν υπολογίζοντας το μέσο όρο των απαντήσεων κάθε ερώτησης που δόθηκαν για κάθε παρέμβαση.

3.9. ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με χορήγηση από του στόματος γλυκόζης (OGTT)

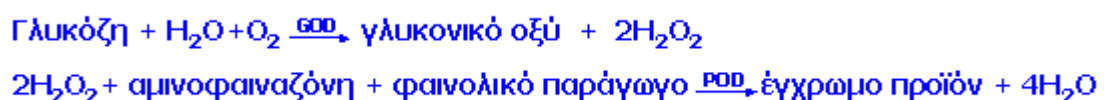
Στη μέθοδο αυτή αρχικά πραγματοποιήθηκε μια αιμοληψία στην κατάσταση νηστείας, δηλαδή στο χρόνο 0. Έπειτα, χορηγήθηκαν 75gr καθαρής γλυκόζης, διαλυμένα σε νερό, τα οποία καταναλώθηκαν από τους εθελοντές μέσα σε 5-10 λεπτά, και ελήφθησαν δείγματα αίματος κάθε 30 λεπτά για συνολικά 2 ώρες, με σκοπό την παροχή μετρήσεων γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος (στους χρόνους 30 ,60 ,90 και 120 λεπτά). Η δοκιμασία αυτή χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της εκκριτικής ικανότητας του β κυττάρου καθώς και για τη διάγνωση διαταραχών στην ανοχή στη γλυκόζη.

Σε όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μετά από νηστεία 12 ωρών. Στην κατάσταση νηστείας συλλέχθηκαν 20 ml αίματος και 10 ml αίματος συλλέχθηκαν

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

στους χρόνους 30, 60, 90 και 120 λεπτά μετά την κατανάλωση των 75 γρ. γλυκόζης. Το αίμα συγκεντρώθηκε σε γυάλινα σωληνάκια με φθοριούχο νάτριο/EDTA για τον προσδιορισμό γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και σε γυάλινα σωληνάκια χωρίς μέσο συντήρησης για τον προσδιορισμό στην κατάσταση νηστείας της ολικής χοληστερόλης (Chol), υψηλής και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL και LDL, αντίστοιχα), τριγλυκεριδίων, καθώς και των ηπατικών ενζύμων SGOT, SGPT, γGT και ALP, τα οποία διατηρήθηκαν σε πάγο και ύστερα φυγοκεντρήθηκαν στις 3000 στροφές ανά λεπτό για 10 λεπτά στους 4°C, εντός 2 ωρών από την αιμοληψία. Ο προσδιορισμός της γλυκόζης και της ινσουλίνης πραγματοποιήθηκε στα εργαστήρια Βιολογίας, Βιοχημείας και Φυσιολογίας του Ανθρώπου και των Μικροοργανισμών του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, ενώ οι λοιπές βιοχημικές αναλύσεις έλαβαν χώρα στη μονάδα έρευνας της Β' Προπαιδευτικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου "Αττικών".

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της γλυκόζης έγινε με ενζυμική μέθοδο σε αυτοματοποιημένο αναλυτή με τη χρήση κατάλληλου αντιδραστηρίου (Biosis, Ελλάδα). Πιο συγκεκριμένα, το αντιδραστήριο προσδιορισμού σακχάρου μέθοδος GOD/PAP biosis χρησιμοποιείται για τον *in vitro* ποσοτικό προσδιορισμό της γλυκόζης σε ανθρώπινο ορό ή πλάσμα σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή. Παρουσία του ενζύμου γλυκόζο οξειδάση (GOD) η γλυκόζη οξειδώνεται και παράγει H₂O₂. Η αντίδραση του H₂O₂ με φαινολικό παράγωγο και 4-αμινοφαιναζόνη καταλύεται από το ένζυμο υπεροξειδάση (POD) και παράγει έγχρωμο προϊόν. Η αύξηση της απορρόφησης στα 510 nm είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο δείγμα.



Ο προσδιορισμός της ινσουλίνης έγινε με την ανοσοενζυματική μέθοδο ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) (Invitrogen, Camarillo, ΗΠΑ). Με τη μέθοδο αυτή επιτυγχάνεται ο προσδιορισμός της ενζυμικής δράσης του συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος-ενζύμου και προσδιορίζεται ποσοτικά η ανθρώπινη ινσουλίνη. Ο προσδιορισμός χρησιμοποιεί μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) που κατευθύνονται εναντίον διακριτών επιτόπων της ινσουλίνης. Κατά τη δοκιμασία, στα δείγματα αίματος προστίθεται ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο λειτουργεί ως ανιχνευτής καθώς είναι επισημασμένο με υπεροξειδάση (HRP). Μετά από μία περίοδο επώασης, η πλάκα μικροτιτλοδότησης πλένεται για να απομακρυνθεί το μη δεσμευμένο και σημασμένο με το ένζυμο αντίσωμα και ένα διάλυμα για

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

το υπόστρωμα [τετραμεθυλβενζιδίνης (TMB) - H2O2] προστίθεται και επωάζεται. Η αντίδραση διακόπτεται με HCl και η πλάκα μικροτιτλοδότησης διαβάζεται φασματοφωτομετρικά. Η ένταση του χρώματος είναι ευθέως ανάλογη με τη συγκέντρωση της ινσουλίνης στο αρχικό δείγμα. Ο συντελεστής μεταβλητότητας εντός της ίδιας δοκιμασίας για τη μέθοδο αυτή είναι <6%, ενώ ο διαπειραματικός συντελεστής μεταβλητότητας είναι <9%.

Η εκτίμηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) τόσο για τη γλυκόζη όσο και για την ινσουλίνη, όπως επίσης και η εκτίμηση της οριακής επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (incremental area under the curve, iAUC) για αυτές τις μεταβλητές έγινε με βάση τον τραπεζοειδή κανόνα [170, 171]. Παραδόξως, οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό τους δεν είναι πάντα σαφώς καθορισμένες, και καμία μελέτη δεν έχει αποδείξει την αξιοπιστία οποιασδήποτε μεθόδου και έτσι δεν έχει επιτευχθεί κάποια συναίνεση. Τόσο η εκτίμηση της συνολικής AUC όσο και της οριακής AUC (iAUC) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της γλυκαιμικής απόκρισης των ατόμων, και είναι ακόμη ασαφές εάν η περιοχή κάτω από την αρχική τιμή (οριζόντια της αρχικής αξίας) πρέπει να αφαιρείται κατά την εκτίμηση της iAUC [172-174].

Στην κατάσταση νηστείας, η ινσουλिनοευαισθησία προσδιορίστηκε με το μαθηματικό μοντέλο της ομοιόστασης HOMA [13], όπως έχει περιγραφεί σε προηγούμενο κεφάλαιο. Τιμές HOMA > 2,5 θεωρούνται ενδεικτικές της ινσουλिनoαντίστασης, σύμφωνα με τη μελέτη Bruneck [17]. Στο μεταγευματικό στάδιο, η ινσουλινoευαισθησία προσδιορίστηκε με την εξίσωση των Matsuda & DeFronzo [18]. Τιμή του δείκτη < 3 είναι ενδεικτική της ινσουλινoαντίστασης.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Ινσουλίνη νηστείας πλάσματος (}\mu\text{U/mL)} \times \text{Γλυκόζη νηστείας πλάσματος (mmol /L)}}{22,5}$$

Δείκτης Matsuda & DeFronzo =

$$10000$$

$$\sqrt{\text{Γλυκόζη νηστείας (}\frac{\text{mg}}{\text{dL}}) \times \text{Ινσουλίνη νηστείας (}\frac{\mu\text{U}}{\text{mL}}) \times (\text{μέση τιμή συγκέντρωσης γλυκόζης} \times \text{μέση τιμή ινσουλίνης 2 ώρες μεταγευματικά})}$$

3.10.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση όλων των παραμέτρων της παρούσας μελέτης έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS 18.0 (SPSS Inc. 2009, Chicago, Illinois, USA). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές ή συχνότητες (%). Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε γραφικά. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων παρέμβασης έγιναν με την Ανάλυση Διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (Repeated Measures). Με τα

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

αποτελέσματα αυτής της μεθόδου επιτυγχάνεται ο έλεγχος της σφαιρικότητας, της στατιστικής ισχύος και της συσχέτισης μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών του δείγματος. Μεταξύ των τιμών στην αρχή και τη λήξη κάθε παρέμβασης, έγινε χρήση του κριτηρίου Student's t-test για ζευγαρωτές μεταβλητές, για όσες μεταβλητές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και παρουσίαζαν σφαιρικότητα, ενώ για όσες δεν κάλυπταν έστω μια από τις προηγούμενες προϋποθέσεις έγινε μη παραμετρικός έλεγχος με χρήση του κριτηρίου λ του Wilcoxon.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΤΑΞΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Στην παρούσα μελέτη εξετάσθηκαν συνολικά 23 άτομα, ηλικίας 21-69 ετών, εκ των οποίων τα 11 ήταν άνδρες και τα υπόλοιπα 12 άτομα ήταν γυναίκες. Ο συνολικός επιπολασμός των IFG/IGT και των ατόμων με υπερινσουλιναιμία στο συνολικό δείγμα βρέθηκε να είναι 60,9% και 39,1% αντίστοιχα, όπως αυτά αξιολογήθηκαν κατά την πρώτη τους αξιολόγηση. Στους *πίνακες 4.1* και *4.2* παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του υπο μελέτη πληθυσμού, τόσο για κάθε επιμέρους φύλο όσο και για το σύνολο του δείγματος. Ο μέσος όρος ηλικίας των ατόμων ήταν $47,9 \pm 12,3$ έτη και ο ΔΜΣ ήταν $33,7 \pm 4,3$ kg/m². Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων σημειώθηκαν για το σωματικό βάρος, την περιφέρεια μέσης και ισχίων, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας καθώς και στα δημογραφικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα στο οικογενειακό ιστορικό των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη και στο ατομικό εισόδημα. Συγκεκριμένα, κατά την αρχική τους αξιολόγηση, οι άνδρες είχαν υψηλότερη τιμή τόσο στο σωματικό βάρος, όσο και στην περιφέρεια μέσης σε σύγκριση με τις γυναίκες ($p < 0,001$ και $p = 0,003$, αντίστοιχα), ενώ το αντίθετο εκτιμήθηκε για την περιφέρεια των ισχίων ($p = 0,038$) και τη σωματική δραστηριότητα ($p = 0,002$). Επιπλέον, όπως φαίνεται και στον πίνακα, οι άνδρες είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό οικογενειακού ιστορικού με σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με τις γυναίκες ($p = 0,012$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ, ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΑΝΑ ΦΥΛΟ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ (N=23)				
	Άνδρες (n = 11)	Γυναίκες (n = 12)	p-value	Σύνολο (n = 23)
Ηλικία (έτη)	49,7±11,5	46,2±13	0,330	47,9±12,3
Βάρος (kg)	98,1±10,8	82,8±12,3	<0,001	90,1±13,8
ΔΜΣ (kg/m²)	33,2±3,1	34,3±5,3	0,368	33,7±4,3
Περιφέρεια μέσης (cm)	111,1±5,9	103,3±10,5	0,003	107,03±9,4
Περιφέρεια ισχίων (cm)	110,8±4,7	116,5±11,96	0,038	113,8±9,6
Επίπεδο Σωματικής Δραστηριότητας (PAL)	1,7±0,2	2,1±0,4	0,002	1,9±0,4
Σκορ Μεσογειακής Διατροφής	32±4,7	30,9±3,3	0,372	31,43±3,99
Δείκτης HOMA	4,9±3,3	7,6±9,1	0,253	6,3±6,99
Δείκτης MATSUDA	2,6±2,01	1,7±0,6	0,597	2,1±1,5

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.2. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΑΝΑ ΦΥΛΟ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ (N=23)				
	Άνδρες (n = 11)	Γυναίκες (n = 12)	p-value	Σύνολο (n = 23)
Κάπνισμα (% καπνιστές)	27,3%	16,7%	0,384	21,7%
Οικογενειακό Ιστορικό Διαβήτη	90,9%	58,3%	0,012	73,9%
Έτη σπουδών	15,1±4	13,9±2,9	0,266	14,48±3,5
Ατομικό Εισόδημα				
< 12000	0%	8,3%	<0,001	4,3%
12000-18000	27,3%	83,3%		56,5%
18000-25000	27,3%	8,4%		17,4%
>25000	45,4%	0%		21,7%
Γνώσεις σχετικά με το Διαβήτη	7,5±1,5	7,7±2,2	0,701	7,6±1,9

4.2. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Αρχικά, προσδιορίστηκε η διατροφική πρόσληψη και κατ'επέκταση η συμμόρφωση των συμμετεχόντων στο χορηγούμενο διαιτολόγιο κατά τη διάρκεια της μελέτης, μέσω της ανάλυσης των ανακλήσεων 24ώρου στο πρόγραμμα Diet Analysis Plus. Όπως παρουσιάζεται και στον *πίνακα 4.3*, τα ποσοστά ενεργειακής πρόσληψης από πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λίπος, κορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα καθώς και η ημερήσια πρόσληψη διαιτητικών ινών δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο παρεμβάσεων. Ωστόσο, όπως και ήταν φυσικό, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της μέσης τιμής του αριθμού των γευμάτων ανά ημέρα στις δύο παρεμβάσεις ($3,1 \pm 0,3$ γεύματα/ημέρα έναντι $5,4 \pm 0,6$ γεύματα/ημέρα, $p < 0,001$), το οποίο δείχνει καλή συμμόρφωση των ασθενών στις δύο παρεμβάσεις. Ακόμα, σημαντική διαφορά υπήρξε και στην ημερήσια θερμιδική πρόσληψη των ατόμων, και συγκεκριμένα όταν το δείγμα κατανάλωσε 3 γεύματα/ημέρα παρουσίασε μικρότερη ενεργειακή πρόσληψη ($1757,9 \pm 430,2$ kcal/ημέρα), σε σύγκριση με την υψηλότερη γευματική συχνότητα ($2061,9 \pm 283,1$ kcal/ημέρα) ($p = 0,014$).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΔΥΟ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ			
	ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ		
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΟΜΑΔΑ 3 ΓΕΥΜΑΤΩΝ Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση	ΟΜΑΔΑ 6 ΓΕΥΜΑΤΩΝ Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση	p-value
Αριθμός Γευμάτων / ημ	3,1±0,3	5,4±0,6	<0,001
Ημερήσια Θερμιδική Πρόσληψη (kcal/ημ)	1757,9±430,2	2061,9±283,1	0,014
% ενεργειακής πρόσληψης από πρωτεΐνες	20,8±3,3	20,7±2	0,886
% ενεργειακής πρόσληψης από υδατάνθρακες	43,9±5,6	43,4±4,9	0,770
% ενεργειακής πρόσληψης από λίπος	35,2±4,3	35,4±4,6	0,866
% ενεργειακής πρόσληψης από κορεσμένα λιπαρά οξέα	11,3±2,2	12,7±2,6	0,101
% ενεργειακής πρόσληψης από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα	15,9±3,2	15±2,4	0,318
% ενεργειακής πρόσληψης από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα	4,8±0,8	4,5±0,8	0,237
Ημερήσια πρόσληψη διαιτητικών ινών (γρ./ημ)	21,3±7,8	22±6,1	0,751

Όσον αφορά την επίδραση των δύο παρεμβάσεων στην πείνα, τον κορεσμό και την επιθυμία για φαγητό όπως αποτιμήθηκαν με κλίμακες βαθμολόγησης, τα αποτελέσματα αναπαρίστανται στον **πίνακα 4.4**. Σύμφωνα με αυτόν, οι εθελοντές δεν παρουσίασαν κάποια διαφορά στους παράγοντες αυτούς μεταξύ των δύο γευματικών συχνοτήτων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΩΝ ΔΥΟ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ			
	ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ		
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΟΜΑΔΑ 3 ΓΕΥΜΑΤΩΝ Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση	ΟΜΑΔΑ 6 ΓΕΥΜΑΤΩΝ Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση	p-value
Πείνα	3,7±2,2	2,7±2,2	0,126
Κορεσμός	7,6±2	8,3±1,3	0,165
Επιθυμία για φαγητό	4,7±2,3	3,7±2,3	0,148

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.3. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΚΑΘΕ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

Όσον αφορά το *σύνολο του δείγματος* της μελέτης, η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά κατά τη διάρκεια της κάθε παρέμβασης όσο και μεταξύ των δύο παρεμβάσεων, όπως απεικονίζεται και στον *πίνακα 4.5*.

Έπειτα, πραγματοποιήθηκε διαχωρισμός του δείγματος ανάλογα με την προδιαβητική κατάσταση των ατόμων, όπως αυτή εκτιμήθηκε κατά την ένταξή τους στη μελέτη, και τα αποτελέσματα φαίνονται στους *πίνακες 4.6* και *4.7*. Στα άτομα με IFG/IGT δεν φάνηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά των ανθρωπομετρικών μεταβλητών μεταξύ των δύο παρεμβάσεων, εντούτοις, στο τέλος της παρέμβασης των 3 γευμάτων παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της περιφέρειας της μέσης σε σχέση με την αρχή της παρέμβασης (πίνακας 4.6).

Αντίστοιχα με τα προηγούμενα αποτελέσματα ήταν και αυτά των ατόμων με *υπερινσουλιναιμία*, όπου η σύγκριση των δύο παρεμβάσεων δεν έδειξε κάποια σημαντική διαφορά στις ανθρωπομετρικές παραμέτρους.

Τα παραπάνω αποτελέσματα έμειναν αμετάβλητα όταν λήφθηκε υπόψη στις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και η επίδραση της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης ως πιθανού συγχυτικού παράγοντα, τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.5. ΑΛΛΑΓΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ (N=23)					
	ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ				
	ΟΜΑΔΑ 3 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		ΟΜΑΔΑ 6 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	p-value
Βάρος (kg)	90,5±14	89,8±14	89,4±14,1	89,6±13,7	0,876
ΔΜΣ (kg/m ²)	33,9±4,5	33,7±4,7	33,5±4,7	33,6±4,8	0,874
Περιφέρεια μέσης (cm)	107±10,6	105,7±9,4	105,7±9,5	105±10,4	0,719
Περιφέρεια ισχίων (cm)	113,8±9,7	113,4±9	113,2±9,6	113,4±10,2	0,914

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.6. ΑΛΛΑΓΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ IFG/IGT (N=14)					
	ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ				
	ΟΜΑΔΑ 3 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		ΟΜΑΔΑ 6 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	p-value
Βάρος (kg)	90,9±12,5	90,4±12,8	89,9±12,6	90,2±12,7	0,913
ΔΜΣ (kg/m ²)	34,3±4,9	34,2±5,3	30±5,1	34,2±5,5	0,933
Περιφέρεια μέσης (cm)	108,3±8,5	105,7±8,5*	106,1±7,8	106,2±8,3	0,782
Περιφέρεια ισχίων (cm)	115,1±10,9	114,8±10,5	114,8±10,4	115,7±11,1	0,954

*p<0.05

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.7. ΑΛΛΑΓΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ (N=9)					
	ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ				
	ΟΜΑΔΑ 3 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		ΟΜΑΔΑ 6 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	p-value
Βάρος (kg)	89,9±16,8	89±16,4	88,7±16,9	88,6±15,9	0,917
ΔΜΣ (kg/m ²)	33,2±3,9	32,9±3,9	32,7±4	32,7±3,7	0,869
Περιφέρεια μέσης (cm)	104,8±13,4	105,8±11,3	104,9±12,2	103,1±13,3	0,822
Περιφέρεια ισχίων (cm)	111,7±7,8	111,1±5,7	110,8±8	109,8±7,9	0,740

4.4. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΚΑΘΕ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

Η αποτίμηση των αλλαγών στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης οι οποίες προέκυψαν από τις δύο παρεμβάσεις εκτιμήθηκαν με διάφορους δείκτες, όπως η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη Hb_{A1c}, οι δείκτες εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης HOMA και MATSUDA, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη γλυκόζη και την ινσουλίνη καθώς και η οριακή επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (iAUC) για τη γλυκόζη και την ινσουλίνη. Όπως παρουσιάζεται και στους *πίνακες 4.8, 4.9 και 4.10*, τόσο στο σύνολο του δείγματος της μελέτης όσο και στις κατηγορίες IFG/IGT και υπερικουλιναίμια, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο παρεμβάσεων, αλλά και μεταξύ της αρχής και του τέλους της κάθε παρέμβασης.

Ακόμα και όταν λήφθηκε υπόψη στις αναλύσεις των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων η ημερήσια θερμιδική πρόσληψη ως πιθανός συγχυτικός παράγοντας, τότε εξακολούθησε να υπάρχει μη στατιστικά σημαντική διαφορά στις δύο παρεμβάσεις.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.8. ΑΛΛΑΓΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ (N=23)					
	ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ				
	ΟΜΑΔΑ 3 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		ΟΜΑΔΑ 6 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	p-value
Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη Hb _{A1c} (%)	5,8±0,4	5,9±0,4	5,9±0,4	5,85±0,5	0,598
Δείκτης Ινσουλινοαντίστασης (HOMA)	5,1±2,7	4,4±3	5,8±0,5	4,2±2,5	0,810
Δείκτης Ινσουλινοευαισθησίας (MATSUDA)	2,5±2,3	2,5±1,8	2,5±1,9	2,8±2,2	0,748
Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη γλυκόζη (mg*min/dL)	17526±4252,9	17590,9±4644,4	17639,5±3951,6	17101,6±4299,7	0,859
Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ινσουλίνη (μU*min/L)	14558,5±4883,2	14022,6±7478,9	13862,3±7586,9	13102,4±5737,2	0,605
Οριακή επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (iAUC) για τη γλυκόζη (mg*min/dL)	7186,2±3134,5	7246,4±3499,7	6683,5±3300	7170,9±3019,3	0,716
Οριακή επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (iAUC) για την ινσουλίνη (μU*min/L)	11746,8±4138,6	11593,4±7080,4	11032,4±7355	10630,8±5080	0,563

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.9. ΑΛΛΑΓΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ (N=9)					
	ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ				
	ΟΜΑΔΑ 3 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		ΟΜΑΔΑ 6 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	p-value
Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη Hb _{A1c} (%)	5,7±0,6	5,9±0,4	5,9±0,4	5,9±0,6	0,711
Δείκτης Ινσουλινοαντίστασης (HOMA)	4,1±2,1	3,5±1,6	3,5±1,6	4,3±2,3	0,900
Δείκτης Ινσουλινοευαισθησίας (MATSUDA)	2,5±1,8	2,8±2,4	2,8±2,4	2,2±1,2	0,821
Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη γλυκόζη (mg*min/dL)	16591,5±4289	17448,8±4507,5	17025,2±4642,2	18564,7±2344,9	0,626
Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ινσουλίνη (μU*min/L)	15320,7±5146,7	15288,8±10433,8	15293,8±10199,6	15626,4±6857,6	0,962
Οριακή επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (iAUC) για τη γλυκόζη (mg*min/dL)	6740,8±3233,7	7479,5±3648,4	6973,2±3693	8087,3±1903,4	0,748
Οριακή επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (iAUC) για την ινσουλίνη (μU*min/L)	12920,7±4298,2	13256,8±9989,6	13292,5±9690	13272,6±5995,7	0,949

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.10. ΑΛΛΑΓΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ IFG/IGT (N=14)					
	ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ				
	ΟΜΑΔΑ 3 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		ΟΜΑΔΑ 6 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	p-value
Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη Hb _{A1c} (%)	5,8±0,4	5,8±0,4	5,9±0,4	5,9±0,4	0,726
Δείκτης Ινσουλινοαντίστασης (HOMA)	5,7±2,9	5±3,6	7,2±9,1	4,2±2,6	0,829
Δείκτης Ινσουλινοευσαισθησίας (MATSUDA)	2,5±2,7	2,3±1,4	2,3±1,5	3,2±2,6	0,600
Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη γλυκόζη (mg*min/dL)	18126,8±4277,4	17682,2±4896,7	18034,5±3568,6	16161,1±5046,7	0,582
Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ινσουλίνη (μU*min/L)	14068,5±4836,6	13208,6±5083,5	12942,1±5573,2	11479,8±4417,8	0,346
Οριακή επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (iAUC) για τη γλυκόζη (mg*min/dL)	7472,5±3157	7096,5±3531,8	6497,4±3152,8	6581,7±3499	0,474
Οριακή επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (iAUC) για την ινσουλίνη (μU*min/L)	10992,2±4006,2	10524±4503,5	9579,5±5287,3	8932,4±3689,4	0,242

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.5. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΤΟΥ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΚΑΘΕ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

Επικεντρώνοντας το ενδιαφέρον στους βιοχημικούς δείκτες που καθορίζουν το λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων, παρατηρείται ότι στο *σύνολο του δείγματος*, οι δύο παρεμβάσεις δε διαφοροποιήθηκαν στατιστικά σημαντικά όσον αφορά την ολική χοληστερόλη ($p=0,594$), το επίπεδο των τριγλυκεριδίων ($p=0,365$), την HDL ($p=0,900$) χοληστερόλη καθώς και την LDL χοληστερόλη ($p=0,840$), όπως φαίνεται και στον *πίνακα 4.11*. Παραταύτα, η κατανάλωση των 6 γευμάτων οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων των ατόμων στο τέλος της παρέμβασης σε σύγκριση με την έναρξη της ίδιας παρέμβασης (136 ± 61 mg/dL έναντι $109,5 \pm 49,6$ mg/dL, $p=0,018$).

Όταν πραγματοποιήθηκε διαχωρισμός του δείγματος ανάλογα με την προδιαβητική κατάσταση των ατόμων, όπως αυτή εκτιμήθηκε κατά την ένταξή τους στη μελέτη, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τόσο στα άτομα με IFG/IGT (*πίνακας 4.12*) όσο και στα άτομα με υπερινσουλιναίμια (*πίνακας 4.13*) δεν υπήρχε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά των μεταβλητών μεταξύ των δύο παρεμβάσεων. Εντούτοις, στο τέλος της παρέμβασης των 6 γευμάτων παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων σε σχέση με την αρχή της παρέμβασης ($138,7 \pm 71$ mg/dL έναντι $104,4 \pm 55,1$ mg/dL, $p=0,042$) στα άτομα με IFG/IGT. Λαμβάνοντας υπόψη στις αναλύσεις και την επίδραση της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης ως πιθανού συγχυτικού παράγοντα, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των λιπιδίων μεταξύ των δύο παρεμβάσεων ούτε στο σύνολο του δείγματος αλλά ούτε και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.11. ΑΛΛΑΓΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΤΟΥ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ (N=23)

	ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ				
	ΟΜΑΔΑ 3 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		ΟΜΑΔΑ 6 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	p-value
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	198,8±48,3	192,3±37,4	190,7±37,6	189,2±32,6	0,594
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	140,1±75,2	135±61,5	136±61	109,5±49,6*	0,365
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	48,1±14,5	47,2±14,7	44,9±14,4	49,3±14,8	0,900
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	125,9±36,4	122,6±27,6	123,2±29,1	122,2±22,2	0,840

* p< 0,05

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.12. ΑΛΛΑΓΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΤΟΥ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ IFG/IGT (N=14)

	ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ				
	ΟΜΑΔΑ 3 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		ΟΜΑΔΑ 6 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	p-value
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	187,9±47,4	187,3±38	186,1±40,9	180,9±34,3	0,768
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	141,5±86,2	131,6±71,5	138,7±71	104,4±55,1*	0,534
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	47,9±15,6	48,1±15,7	46,5±17,1	49±15,9	0,971
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	113,8±32,8	116,9±25,9	118,5±29	118±24,1	0,753

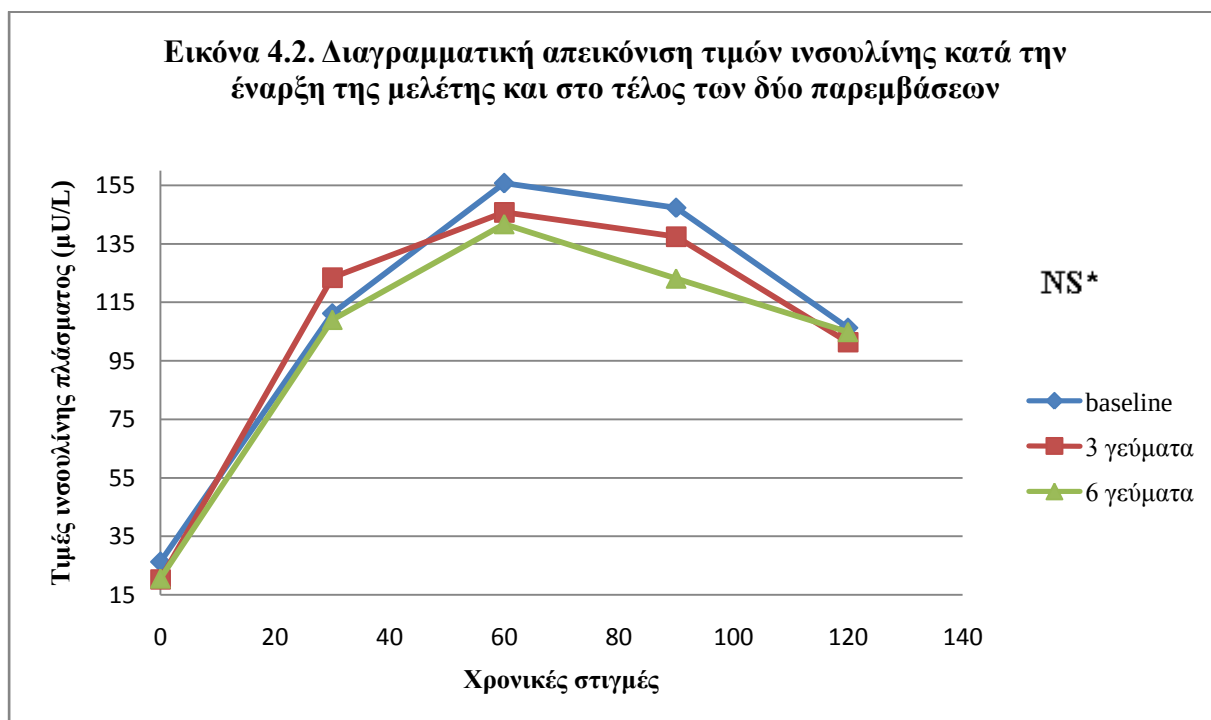
*p<0,05

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.13. ΑΛΛΑΓΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΤΟΥ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ (N=9)

	ΤΥΠΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ				
	ΟΜΑΔΑ 3 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		ΟΜΑΔΑ 6 ΓΕΥΜΑΤΩΝ (Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση)		
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	p-value
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	217,8±46,8	201,2±37,2	197,9±32,9	202,1±26,6	0,538
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	137,5±56,1	141±42,2	131,7±45	117,4±41,6	0,458
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	48,4±13,4	45,7±13,7	42,6±9,2	49,7±13,8	0,867
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	150,1±32,6	134±29,4	130,4±29,3	128,8±18,3	0,294

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τέλος, απεικονίζεται διαγραμματικά ο μέσος όρος των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης κατά την πρώτη αξιολόγηση και στο τέλος της παρέμβασης με τα 3 και τα 6 γεύματα ανά ημέρα. Όπως φαίνεται και στις *εικόνες 4.1* και *4.2* δεν υπάρχει καμία διαφορά μεταξύ των 3 καμπυλών τόσο στη γλυκόζη όσο και στην ινσουλίνη.



*Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 καμπυλών στις διάφορες χρονικές στιγμές.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθούν και να διερευνηθούν οι τυχόν μεταβολές στο γλυκαιμικό έλεγχο ατόμων σε προδιαβητικό στάδιο, μεταξύ δύο διαφορετικών παρεμβάσεων ως προς τη συχνότητα γευμάτων. Για την επίτευξη αυτού του σκοπού διαμορφώθηκε μια διασταυρούμενη κλινική δοκιμή. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι τόσο σε ανθρωπομετρικές μεταβλητές, σε μεταβλητές που αφορούν το γλυκαιμικό έλεγχο των ατόμων με προδιαβήτη, όσο και στο λιπιδαιμικό τους προφίλ, η συχνότητα γευμάτων δεν είχε κάποια σημαντική επίδραση.

Η διερεύνηση των αποτελεσμάτων των παραγόντων που σχετίζονται με το γλυκαιμικό έλεγχο των ατόμων, έδειξε ότι οι δύο παρεμβάσεις δε διαφοροποιήθηκαν στατιστικά σημαντικά ως προς τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA_{1c} , το δείκτη ινσουλινοαντίστασης (HOMA), το δείκτη ινσουλινοευαισθησίας (MATSUDA), την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη γλυκόζη και την ινσουλίνη και την οριακή επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (iAUC) για την ινσουλίνη. Συγκριτικά με άλλες 2 μελέτες που έχουν γίνει, σε υγιή πληθυσμό έχει βρεθεί ότι οι καμπύλες της γλυκόζης καθώς και της ινσουλίνης ήταν περισσότερο επίπεδες στην ομάδα που κατανάλωσε 9 γεύματα ανά ημέρα σε σχέση με την ομάδα που κατανάλωσε 3 γεύματα, σε διάστημα 2 εβδομάδων [155, 156]. Ωστόσο, το εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC) δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο παρεμβάσεων [155]. Επιπλέον μια ακόμα μελέτη που αφορά υγιή πληθυσμό πραγματοποιήθηκε από τους Stote και συν. όπου συνέκριναν 2 διαφορετικές συχνότητες κατανάλωσης γευμάτων (3 γεύματα/ημέρα έναντι 1 γεύματος/ημέρα). Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν κάποια σημαντική επίδραση της συχνότητας γευμάτων στη συγκέντρωση της γλυκόζης και ινσουλίνης, δείκτες που φανερώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 [142]. Από την άλλη πλευρά, οι μελέτες που αφορούν σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 ή εκείνα που βρίσκονται σε προδιαβητικό στάδιο είναι επίσης λίγες και όχι πρόσφατες χρονολογικά. Μια διασταυρούμενη κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε από τους Arnold και συνεργάτες [157] συμπεριέλαβε εκτός από άτομα με ΣΔ τύπου 2 και άτομα που βρίσκονταν σε προδιαβητικό στάδιο, και συγκεκριμένα εμφάνιζαν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT). Στη μελέτη αυτή, χορηγήθηκαν 2 ισοθερμικά διαιτολόγια με 3 και 9 γεύματα ανά ημέρα, διάρκειας 4 εβδομάδων το καθένα, όμως τα αποτελέσματα της μελέτης δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν τα πιθανά οφέλη της αυξημένης γευματικής συχνότητας σε άτομα με IGT και διαβήτη τύπου 2. Άλλες μελέτες οι οποίες έχουν συμπεριλάβει αποκλειστικά άτομα με ΣΔ τύπου 2, έδειξαν ότι η υψηλότερη συχνότητα γευμάτων μπορεί να βελτιώσει τις έντονες μεταβολές της γλυκόζης καθώς και της ινσουλίνης, βελτιώνοντας το γλυκαιμικό έλεγχο των ατόμων αυτών [132, 158]. Ωστόσο, τόσο ο αριθμός των γευμάτων που είχαν εξετάσει (από 3 έως και 17 γεύματα ανά ημέρα), όσο και η χρονική τους διάρκεια διαφέρει από τα αντίστοιχα της παρούσας μελέτης.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εστιάζοντας στις συγκεντρώσεις των λιποειδών, δείκτες σημαντικοί για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών σε άτομα με προδιαβήτη, παρ' όλο που μια ποικιλία μελετών έχουν δείξει κάποια επίδραση της συχνότητας γευμάτων στα επίπεδα λιπιδίων του πλάσματος, ο σχεδιασμός των μελετών αυτών καθιστά δύσκολες τις συγκρίσεις μεταξύ τους καθώς και τις πρακτικές εφαρμογές της αυξημένης συχνότητας γευμάτων. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν έδειξαν κάποια διαφορά στις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της HDL και LDL χοληστερόλης μεταξύ των δύο παρεμβάσεων. Σε σύγκριση με άλλες μελέτες, που αξιολόγησαν τα επίπεδα των λιπιδίων, οι οποίες όμως μελέτησαν και την απώλεια βάρους, καμία δεν έδειξε κάποια επίδραση της γευματικής συχνότητας στο λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων, κάτι το οποίο υποδηλώνει ότι υπάρχουν δεδομένα ότι η αυξημένη συχνότητα των γευμάτων δεν μειώνει υποχρεωτικά τα επίπεδα των λιπιδίων σε προγράμματα απώλειας βάρους [151, 152, 164, 175]. Αντίθετα, η πλειοψηφία των μελετών που σχετίζονται με τη διατήρηση του σωματικού βάρους και μέτρησαν τα επίπεδα λιπιδίων του αίματος απέδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση της ολικής χοληστερόλης, της LDL και HDL χοληστερόλης με τη γευματική συχνότητα [126, 142, 153, 154, 157, 176]. Ωστόσο, 3 μελέτες διατήρησης του βάρους δεν κατάφεραν να δείξουν καμία συσχέτιση των επιπέδων των λιπιδίων αυτών με τη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων [177-179]. Σχετικά με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, η παρούσα μελέτη έδειξε μια μείωση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων στην ομάδα των έξι γευμάτων ανά ημέρα σε σχέση με την αρχή της παρέμβασης τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και στην ομάδα των IFG/IGT σε ποσοστό 19% και 24%, αντίστοιχα. Αυτό το εύρημα συμφωνεί απόλυτα με τη βιβλιογραφία όπου η πλειοψηφία των μελετών έχει δείξει ότι η αυξημένη γευματική συχνότητα δρα ευεργετικά και ρυθμίζει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων [126, 142, 153, 179]. Για παράδειγμα, τα άτομα που κατανάλωναν ένα γεύμα ανά ημέρα παρουσίασαν μειώσεις στο επίπεδο των τριγλυκεριδίων του πλάσματος της τάξης του 4% σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης [142]. Όταν η γευματική συχνότητα αυξήθηκε σε τρία γεύματα ανά ημέρα, η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων μειώθηκε περαιτέρω (2-39% μείωση) [126, 142, 153, 179, 180], με μία μόνο εξαίρεση [155]. Παρόμοιες μειώσεις των τριγλυκεριδίων σημειώθηκαν όταν τα άτομα κατανάλωναν έξι γεύματα ανά ημέρα (4-15% πτώση) [121, 126, 146], εννέα γεύματα ανά ημέρα (1-21% μείωση) [179] και 17 γεύματα / ημέρα (26% μείωση) [153]. Η πιθανή εξήγηση σε αυτό ίσως να έγκειται στο ποσοστό του λίπους των χορηγούμενων διαιτών καθώς όλες οι μελέτες είχαν χρησιμοποιήσει ποσοστό $\leq 35\%$. Το υψηλό επίπεδο του διαιτητικού λίπους (ποσοστό $\geq 40\%$ της ενεργειακής πρόσληψης) που καταναλώνεται από τους συμμετέχοντες μπορεί να αμβλύνει τα ευεργετικά αποτελέσματα της υψηλής γευματικής συχνότητας στα

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

τριγλυκερίδια του πλάσματος καθώς αρνητικές επιπτώσεις των υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά διαιτών στο κομμάτι αυτό έχουν αναφερθεί στο παρελθόν [181, 182].

Όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των παρεμβάσεων στο βάρος, στο ΔΜΣ και στις περιφέρειες μέσης και ισχίων, επιβεβαιώνοντας έτσι τις συνθήκες διατήρησης του βάρους που η μελέτη είχε ορίσει από το σχεδιασμό της. Η πλειονότητα των μελετών που έχουν εξετάσει τη γευματική συχνότητα παράλληλα συνδυάζουν και την απώλεια σωματικού βάρους, ενώ είναι λίγες εκείνες που σχεδιάστηκαν για τη διατήρηση του βάρους [134]. Πρόσφατα οι Stote και συνεργάτες ανέφεραν ότι ενώ οι υποθερμιδικές δίαιτες έχουν κεντρίσει το ερευνητικό ενδιαφέρον σε σχέση με τον έλεγχο του σωματικού βάρους και τις επιδράσεις τους στην υγεία, η επίδραση της συχνότητας των γευμάτων δεν έχει ακόμα ευρέως εδραιωθεί [142]. Όσες μελέτες είχαν ως στόχο τη διατήρηση του βάρους συνήθως εξέταζαν τη συνήθη ή την εξατομικευμένη ενεργειακή πρόσληψη, ανάλογα με τις ενεργειακές απαιτήσεις του εκάστοτε εθελοντή, και στη μεγάλη τους πλειοψηφία δεν κατάφεραν να δείξουν κάποια συσχέτιση της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων με το σωματικό βάρος [142, 178, 183].

Εξετάζοντας την αποδοχή των δύο παρεμβάσεων από τους εθελοντές μέσω των αισθημάτων της πείνας, του κορεσμού καθώς και της επιθυμίας για φαγητό που αυτές προκαλούσαν, η παρούσα μελέτη δεν κατάφερε να δείξει κάποια διαφορά μεταξύ των δύο παρεμβάσεων. Ωστόσο επειδή τα επίπεδα σημαντικότητας και των τριών αυτών μεταβλητών είναι κοντά στο 0,1, υποδηλώνεται μια τάση για περισσότρο κορεσμό και λιγότερη πείνα και επιθυμία για φαγητό στην παρεμβαση με τα 6 γεύματα ανά ημέρα, η οποία μπορεί να γίνει στατιστικά σημαντική όταν μεγαλώσει το δείγμα. Συγκριτικά με άλλες μελέτες, ελάχιστα άρθρα έχουν αξιολογήσει τα επίπεδα της πείνας, και καμία από αυτές δεν αφορούσαν παρεμβάσεις διατήρησης του βάρους. Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας γευμάτων και της πείνας παρατηρήθηκε όταν δόθηκε στους εθελοντές ένα μεμονωμένο γεύμα [142, 184], αλλά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην πείνα όταν εκείνη αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια ολόκληρης ημέρας [184]. Όμως, αυτές οι μελέτες ήταν βραχυπρόθεσμες (1-8 εβδομάδες) και τα συναισθήματα της πείνας μπορεί να υποχωρούσαν καθώς οι εθελοντές εξοικειωνόντουσαν με τις διαφορετικές γευματικές συχνότητες [185].

Τέλος, στην παρούσα μελέτη ελέγχθηκε η προσκόλληση των συμμετεχόντων τόσο στον αριθμό των γευμάτων όσο και στην ενεργειακή πρόσληψη. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η προσκόλληση των συμμετεχόντων στις κατάλληλες γευματικές συχνότητες ήταν πολύ καλή, γεγονός που ενισχύει την ισχύ των αποτελεσμάτων μας, ενώ αντίθετα η προσκόλληση στην ημερήσια θερμιδική πρόσληψη ήταν προβληματική και συγκεκριμένα ήταν υψηλότερη στα 6

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

γεύματα σε σύγκριση με την παρέμβαση των 3 γευμάτων. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο σφάλμα ανάκλησης ή σε περιπτώσεις υπερκαταγραφής/υποκαταγραφής που συχνά διέπουν τις ανακλήσεις 24ώρου. Αυτός ο κίνδυνος που αναδείχθηκε και συνδέει την αυξημένη συχνότητα γευμάτων με την αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη έχει επιβεβαιωθεί και από άλλους ερευνητές. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2010, άτομα κα των δύο φύλων που κατανάλωναν 6 ή περισσότερα γεύματα είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη ενεργειακή πρόσληψη σε σχέση με την κατανάλωση 3 ή λιγότερων γευμάτων ανά ημέρα μετά από εξαίρεση των υποκαταγραφών της διαιτητικής πρόσληψης από την ανάλυση [186]. Επομένως, αυτό υποδηλώνει ότι μακροπρόθεσμα η αυξημένη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων θα μπορούσε να έχει αρνητικές επιπτώσεις στο σωματικό βάρος, καθώς θα μπορούσε να οδηγήσει στην αύξησή του λόγω της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης των ατόμων. Όσον αφορά τις μελέτες στις οποίες μετρήθηκε η προσκόλληση στη γευματική συχνότητα, είχαν αντιφατικά αποτελέσματα ως προς αυτή [112, 126, 151, 155, 178, 179, 187, 188]. Η πλειονότητα αυτών των μελετών ήταν βραχυπρόθεσμες και η προσκόλληση μπορεί να ήταν ευκολότερο να επιτευχθεί σε εκείνες που είχαν μικρή χρονική διάρκεια. Οι μακροπρόθεσμες μελέτες διαπίστωσαν ότι η κατανάλωση και μη σνακ ενδιάμεσα των γευμάτων κατά τη διάρκεια παρεμβάσεων, οι οποίες όμως αφορούσαν την απώλεια βάρους, πάνω από 6 ή 12 μήνες ήταν δύσκολη [112, 151, 164]. Είναι λοιπόν εύλογο ότι ενώ μια συχνότητα γευμάτων μπορεί να υιοθετηθεί για μια μικρή χρονική περίοδο, είναι αμφίβολο αν οι αλλαγές στη γευματική συχνότητα είναι βιώσιμες για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Οποιαδήποτε έρευνα, ανεξάρτητα το αντικείμενο της μελέτης της και τις παραμέτρους που την καθορίζουν, έχει πλεονεκτήματα και περιορισμούς, τα οποία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εξ' αρχής ώστε να υπολογίζονται τα τυχόν πειραματικά σφάλματα και να αξιολογούνται τα αποτελέσματα προσομοιώνοντας όλους τους συγχυτικούς παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Ξεκινώντας από τα πλεονεκτήματα, η παρούσα μελέτη διακρίνεται για την πρωτοτυπία της καθώς είναι η πρώτη που μελετά την επίδραση της συχνότητας των γευμάτων στο γλυκαιμικό έλεγχο ατόμων σε προδιαβητικό στάδιο, συμπεριλαμβανιμένων και ατόμων με υπερινσουλιναιμία, και υπό συνθήκες διατήρησης του σωματικού βάρους. Έπειτα, το είδος της μελέτης συμβάλλει στην διεξαγωγή αξιόπιστων δεδομένων, καθώς η επιρροή των συγχυτικών παραγόντων μειώνεται αφού ο κάθε ασθενής χρησιμοποιείται ως μάρτυρας του εαυτού του. Τέλος, οι δύο γευματικές συχνότητες που εξετάστηκαν είναι κοντά στις συνήθειες και συνθήκες ζωής των ατόμων και δε χρησιμοποιήθηκαν συχνότητες γευμάτων οι οποίες είναι δύσκολο να ενσωματωθούν στην καθημερινότητα των ατόμων, όπως για παράδειγμα τα 17 γεύματα που έχουν χρησιμοποιήσει άλλες μελέτες.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σχετικά με τους περιορισμούς της μελέτης, αυτοί θα μπορούσαν να είναι η μη αξιολόγηση των γευματικών συνηθειών των εθελοντών πριν την ένταξή τους στη μελέτη, το οποίο θα μπορούσε να προσδώσει περισσότερες συγκρίσεις και αποτελέσματα. Ακόμα, η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε μικρό δείγμα εθελοντών και αυτό φαίνεται κυρίως στα αποτελέσματα όπου εμφανίζεται μια τάση των αποτελεσμάτων για διαφοροποίηση, η οποία θα μπορούσε να αποδειχθεί εάν το δείγμα ήταν μεγαλύτερο. Ως βασικό μειονέκτημα της μελέτης μπορεί να σημειωθεί ότι οι ανακλήσεις 24ώρου έγιναν αποδεκτές ως αξιόπιστα εργαλεία μέτρησης της διαιτητικής συμπεριφοράς, χωρίς να συνυπολογισθεί η περίπτωση υποκαταγραφής ή υπερκαταγραφής της διαιτητικής πρόσληψης.

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή δεν κατάφερε να αναδείξει κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ της κατανάλωσης τριών και έξι γευμάτων ανά ημέρα, σε δείκτες που αφορούσαν το γλυκαιμικό έλεγχο, το επίπεδο των λιπιδίων αλλά και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ατόμων που βρίσκονταν σε προδιαβητικό στάδιο, κάτω από συνθήκες διατήρησης του σωματικού βάρους. Τα ευρήματα της μελέτης στο κομμάτι της ενεργειακής πρόσληψης των εθελοντών ήταν απόλυτα σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, αναδεικνύοντας τη θετική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης γευματικής συχνότητας και της ενεργειακής πρόσληψης. Τέλος, εμφανής ήταν και η τάση που προέκυψε στον τομέα της αποδοχής των παρεμβάσεων από τα άτομα, υποδηλώνοντας ότι τα έξι γεύματα πιθανόν να συμβάλλουν στη βελτίωση τόσο του κορεσμού όσο και της πείνας και επιθυμίας για φαγητό. Ωστόσο, παρά την τουλάχιστον 40 χρόνια έρευνα στον τομέα αυτό, παρατηρείται μια έλλειψη πρόσφατων, μακροχρόνιων μελετών με αρκετά μεγάλα μεγέθη δειγμάτων που να διερευνούν τις επιδράσεις της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων, τόσο επί απώλειας όσο και επί διατήρησης του βάρους στο σωματικό βάρος και στην υγεία των ατόμων. Γενικότερα, η έρευνα δείχνει ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας γευμάτων και το βάρος καθώς και δείκτες της υγείας κατά τη διάρκεια της απώλειας και διατήρησης του βάρους. Όμως, η πλειονότητα των μελετών διατήρησης του βάρους έπειτα από πρόγραμμα απώλειας βάρους υποστηρίζουν ότι υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των δεικτών που σχετίζονται με την υγεία και τη γευματική συχνότητα [134]. Τα περιορισμένα μέχρι σήμερα στοιχεία δείχνουν ότι η συχνότητα γευμάτων έχει περιορισμένη χρησιμότητα ως μια στρατηγική διαχείρισης του σωματικού βάρους και της σωματικής υγείας. Περισσότερες αριθμητικά, μακροχρόνιες και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές απαιτούνται προκειμένου η γευματική συχνότητα να ενσωματωθεί σε συστάσεις για την προαγωγή της υγείας και τη διαχείριση νοσημάτων. Μέχρι τότε είναι απαραίτητο να γίνεται εκτίμηση των διατροφικών και γευματικών συνηθειών των ατόμων από τους επαγγελματίες υγείας και να παρέχονται εξατομικευμένα προγράμματα διατροφής, καθώς δεδομένου ότι δεν έχουν υπάρξει αρνητικές

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

συνέπειες από την κατανάλωση έξι γευμάτων την ημέρα, θα ήταν σκόπιμο η συχνότητα γευμάτων σε άτομα με προδιαβήτη να επαφίεται στην προσωπική επιλογή, με την προϋπόθεση ότι το ενεργειακό ισοζύγιο διατηρείται.

1. Tabak, A.G., et al., *Prediabetes: a high-risk state for diabetes development*. Lancet, 2012. **379**(9833): p. 2279-90.
2. WHO, International Diabetes Foundation. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation*. Geneva: World Health Organization, 2006.
3. Gillett, M.J., *International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: Diabetes Care* 2009; **32**(7): 1327-1334. Clin Biochem Rev, 2009. **30**(4): p. 197-200.
4. Dankner, R., et al., *Basal-state hyperinsulinemia in healthy normoglycemic adults is predictive of type 2 diabetes over a 24-year follow-up: a preliminary report*. Diabetes Care, 2009. **32**(8): p. 1464-6.
5. Modan, M., et al., *Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance*. J Clin Invest, 1985. **75**(3): p. 809-17.
6. Modan, M., et al., *Hyperinsulinemia--a link between glucose intolerance, obesity, hypertension, dyslipoproteinemia, elevated serum uric acid and internal cation imbalance*. Diabete Metab, 1987. **13**(3 Pt 2): p. 375-80.
7. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
8. Shanik, M.H., et al., *Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse?* Diabetes Care, 2008. **31 Suppl 2**: p. S262-8.
9. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2011. **34 (suppl 1)**: S62-69.
10. Stoddart, M.L., et al., *Association of acanthosis nigricans with hyperinsulinemia compared with other selected risk factors for type 2 diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study*. Diabetes Care, 2002. **25**(6): p. 1009-14.
11. Lee, S., et al., *Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults*. J Korean Med Sci, 2006. **21**(4): p. 695-700.
12. Ascaso, J.F., et al., *Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism*. Diabetes Care, 2003. **26**(12): p. 3320-5.
13. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
14. Bonora, E., et al., *Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity*. Diabetes Care, 2000. **23**(1): p. 57-63.
15. Tripathy, D., et al., *Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study*. Diabetes, 2000. **49**(6): p. 975-80.
16. Yeni-Komshian, H., et al., *Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers*. Diabetes Care, 2000. **23**(2): p. 171-5.

17. Bonora, E., et al., *Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study*. Diabetes, 1998. **47**(10): p. 1643-9.
18. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1462-70.
19. Stern, S.E., et al., *Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements*. Diabetes, 2005. **54**(2): p. 333-9.
20. Kernan, W.N., et al., *Pioglitazone improves insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke*. Stroke, 2003. **34**(6): p. 1431-6.
21. Dimitriadis, G., et al., *Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 4930-7.
22. Danaei, G., et al., *National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants*. Lancet, 2011. **378**(9785): p. 31-40.
23. Katikireddi, S.V., J.R. Morling, and R. Bhopal, *Is there a divergence in time trends in the prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes? A systematic review in South Asian populations*. Int J Epidemiol, 2011. **40**(6): p. 1542-53.
24. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 5th edn*. Brussels: International Diabetes Federation. 2011.
25. Cowie, C.C., et al., *Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006*. Diabetes Care, 2009. **32**(2): p. 287-94.
26. Forouhi, N.G., et al., *Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990-2000*. Diabet Med, 2007. **24**(2): p. 200-7.
27. Nathan, D.M., et al., *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care*. Diabetes Care, 2007. **30**(3): p. 753-9.
28. Gerstein, H.C., et al., *Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies*. Diabetes Res Clin Pract, 2007. **78**(3): p. 305-12.
29. Panagiotakos, D.B., et al., *The association between adherence to the Mediterranean diet and fasting indices of glucose homeostasis: the ATTICA Study*. J Am Coll Nutr, 2007. **26**(1): p. 32-8.
30. Weir, G.C. and S. Bonner-Weir, *Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes*. Diabetes, 2004. **53 Suppl 3**: p. S16-21.
31. Weyer, C., et al., *The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. J Clin Invest, 1999. **104**(6): p. 787-94.

32. Tabak, A.G., et al., *Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study*. Lancet, 2009. **373**(9682): p. 2215-21.
33. Bergman, M., *Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus*. Endocrine, 2012.
34. Polonsky, K.S., et al., *Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects*. J Clin Invest, 1988. **81**(2): p. 435-41.
35. DeFronzo, R.A., *Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Diabetes, 2009. **58**(4): p. 773-95.
36. Hopper, I., et al., *Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011. **18**(6): p. 813-23.
37. Vasudevan, A. and A.J. Garber, *Postprandial Hyperglycemia, in Contemporary Endocrinology: Type 2 Diabetes Mellitus : An Evidence-Based Approach to practical Management*, ed. by M.N. Feinglos, M.A. Bethel (Humana Press, Totowa, 2008). p. 97–113.
38. DeFronzo, R.A. and M.A. Abdul-Ghani, *Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(8): p. 2354-66.
39. Ferrannini, E., A. Gastaldelli, and P. Iozzo, *Pathophysiology of prediabetes*. Med Clin North Am, 2011. **95**(2): p. 327-39, vii-viii.
40. Diamond, M.P., et al., *Reciprocal variations in insulin-stimulated glucose uptake and pancreatic insulin secretion in women with normal glucose tolerance*. J Soc Gynecol Investig, 1995. **2**(5): p. 708-15.
41. Bergman, R.N., *Banting Lecture 2006. Orchestration of glucose homeostasis, from a small acorn to the California Oak*. Diabetes, 2007. **56**(6): p. 1489–1501.
42. Kahn, S.E., *The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes*. Diabetologia, 2003. **46**(1): p. 3-19.
43. Clark, A., *Pancreatic Islet Pathology in Type 2 diabetes, in Pancreatic Beta Cell in Health and Disease*, ed. by S. Seino, G.J. Bell (Springer, New York, 2008) p. 381–398.
44. Abdul-Ghani, M.A., D. Tripathy, and R.A. DeFronzo, *Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose*. Diabetes Care, 2006. **29**(5): p. 1130-9.
45. Basu, A., M.G. Pedersen, and C. Cobelli, *Prediabetes: evaluation of beta-cell function*. Diabetes, 2012. **61**(2): p. 270-1.
46. Kanat, M., et al., *Distinct beta-cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance*. Diabetes, 2012. **61**(2): p. 447-53.
47. Vitolins, M.Z., et al., *Measuring adherence to behavioral and medical interventions*. Control Clin Trials, 2000. **21**(5 Suppl): p. 188S-94S.
48. Shahid, A., et al., *Family history of diabetes and parental consanguinity: important risk for impaired fasting glucose in south east Asians*. West Indian Med J, 2012. **61**(3): p. 219-23.

49. Powers, A., *Diabetes mellitus*, In: *Harrison's principles of internal medicine*. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Eds. 17th edition. McGraw-Hill, New York. 2008. p. 2275-2279.
50. Prasad, D.S., et al., *Childhood cardiovascular risk factors in South Asians: A cause of concern for adult cardiovascular disease epidemic*. Ann Pediatr Cardiol, 2011. **4**(2): p. 166-71.
51. Rao, G. and S. Thanickachalam, *Coronary artery disease: risk promoters, pathophysiology and prevention*, 1st ed., New Delhi: South Asian Society on Atherosclerosis and Thrombosis. 2005.
52. Mohan, V. and G. Rao, *Type 2 diabetes in South Asians*, 1st ed., New Delhi: South Asian Society on Atherosclerosis and Thrombosis. 2007.
53. Prasad, D.S., et al., *Abdominal obesity, an independent cardiovascular risk factor in Indian subcontinent: A clinico epidemiological evidence summary*. J Cardiovasc Dis Res. **2**(4): p. 199-205.
54. Shai, I., et al., *Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study*. Diabetes Care, 2006. **29**(7): p. 1585-90.
55. Ben-Haroush, A., Y. Yogev, and M. Hod, *Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes*. Diabet Med, 2004. **21**(2): p. 103-13.
56. van Haeften, T.W., *Early disturbances in insulin secretion in the development of type 2 diabetes mellitus*. Mol Cell Endocrinol, 2002. **197**(1-2): p. 197-204.
57. Bartha, J.L., P. Martinez-Del-Fresno, and R. Comino-Delgado, *Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **182**(2): p. 346-50.
58. Bartha, J.L., P. Martinez-del-Fresno, and R. Comino-Delgado, *Postpartum metabolism and autoantibody markers in women with gestational diabetes mellitus diagnosed in early pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **184**(5): p. 965-70.
59. Cassano, P.A., et al., *Obesity and body fat distribution in relation to the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective cohort study of men in the normative aging study*. Am J Epidemiol, 1992. **136**(12): p. 1474-86.
60. Colditz, G.A., et al., *Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women*. Ann Intern Med, 1995. **122**(7): p. 481-6.
61. Colditz, G.A., et al., *Weight as a risk factor for clinical diabetes in women*. Am J Epidemiol, 1990. **132**(3): p. 501-13.
62. Lipton, R.B., et al., *Determinants of incident non-insulin-dependent diabetes mellitus among blacks and whites in a national sample. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study*. Am J Epidemiol, 1993. **138**(10): p. 826-39.
63. Krishnan, S., et al., *Overall and central obesity and risk of type 2 diabetes in U.S. black women*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(7): p. 1860-6.
64. *SEARCH for Diabetes in Youth: a multicenter study of the prevalence, incidence and classification of diabetes mellitus in youth*. Control Clin Trials, 2004. **25**(5): p. 458-71.

65. Dietz, W.H., *Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease*. Pediatrics, 1998. **101**(3 Pt 2): p. 518-25.
66. Lyen, K.R., *The insulin receptor*. Ann Acad Med Singapore, 1985. **14**(2): p. 364-73.
67. Olefsky, J.M., O.G. Kolterman, and J.A. Scarlett, *Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus*. Am J Physiol, 1982. **243**(1): p. E15-30.
68. Boyko, E.J., et al., *Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans*. Diabetes Care, 2000. **23**(4): p. 465-71.
69. Hu, F.B., et al., *Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women*. Jama, 2003. **289**(14): p. 1785-91.
70. Ching, P.L., et al., *Activity level and risk of overweight in male health professionals*. Am J Public Health, 1996. **86**(1): p. 25-30.
71. Coakley, E.H., et al., *Predictors of weight change in men: results from the Health Professionals Follow-up Study*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(2): p. 89-96.
72. Hu, F.B., et al., *Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men*. Arch Intern Med, 2001. **161**(12): p. 1542-8.
73. Hu, F.B., et al., *Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study*. Jama, 1999. **282**(15): p. 1433-9.
74. Lynch, J., et al., *Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men*. Arch Intern Med, 1996. **156**(12): p. 1307-14.
75. Manson, J.E., et al., *Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women*. Lancet, 1991. **338**(8770): p. 774-8.
76. Lau, C., et al., *Dietary patterns predict changes in two-hour post-oral glucose tolerance test plasma glucose concentrations in middle-aged adults*. J Nutr, 2009. **139**(3): p. 588-93.
77. Eikenberg, J.D. and B.M. Davy, *Prediabetes: a prevalent and treatable, but often unrecognized, clinical condition*. J Acad Nutr Diet, 2013. **113**(2): p. 213-8.
78. Utzschneider, K.M., et al., *Diet-induced weight loss is associated with an improvement in beta-cell function in older men*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2704-10.
79. Kirk, E., et al., *Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction*. Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1552-60.
80. Vessby, B., et al., *Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study*. Diabetologia, 2001. **44**(3): p. 312-9.
81. Barclay, A.W., et al., *Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(3): p. 627-37.
82. Dong, J.Y., et al., *Dietary glycaemic index and glycaemic load in relation to the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Br J Nutr, 2011. **106**(11): p. 1649-54.

83. Meyer, K.A., et al., *Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(4): p. 921-30.
84. Stevens, J., et al., *Dietary fiber intake and glycemic index and incidence of diabetes in African-American and white adults: the ARIC study*. Diabetes Care, 2002. **25**(10): p. 1715-21.
85. Wing, R.R., *Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial*. Arch Intern Med, 2010. **170**(17): p. 1566-75.
86. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 2002. **346**(6): p. 393-403.
87. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med, 2001. **344**(18): p. 1343-50.
88. Hamman, R.F., et al., *Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes*. Diabetes Care, 2006. **29**(9): p. 2102-7.
89. Ramachandran, A., et al., *The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1)*. Diabetologia, 2006. **49**(2): p. 289-97.
90. Saito, T., et al., *Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial*. Arch Intern Med, 2011. **171**(15): p. 1352-60.
91. Kontogianni, M.D., et al., *Changes in dietary habits and their association with metabolic markers after a non-intensive, community-based lifestyle intervention to prevent type 2 diabetes, in Greece. The DEPLAN study*. Diabetes Res Clin Pract, 2012. **95**(2): p. 207-14.
92. Makrilakis, K., et al., *The effect of a non-intensive community-based lifestyle intervention on the prevalence of Metabolic Syndrome. The DEPLAN study in Greece*. Hormones (Athens), 2012. **11**(3): p. 316-24.
93. Kitabchi, A.E., et al., *Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin*. Diabetes, 2005. **54**(8): p. 2404-14.
94. Snehalatha, C., et al., *Changes in insulin secretion and insulin sensitivity in relation to the glycemic outcomes in subjects with impaired glucose tolerance in the Indian Diabetes Prevention Programme-1 (IDPP-1)*. Diabetes Care, 2009. **32**(10): p. 1796-801.
95. Jeon, C.Y., et al., *Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review*. Diabetes Care, 2007. **30**(3): p. 744-52.
96. *Standards of medical care in diabetes–2012*. Diabetes Care, 2012. **35**(suppl 1):S11-S63.
97. Salpeter, S.R., et al., *Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus*. Am J Med, 2008. **121**(2): p. 149-157 e2.
98. Nathan, D.M., et al., *Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetologia, 2009. **52**(1): p. 17-30.

99. Lily, M. and M. Godwin, *Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis*. Can Fam Physician, 2009. **55**(4): p. 363-9.
100. Dagenais, G.R., et al., *Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial*. Diabetes Care, 2008. **31**(5): p. 1007-14.
101. Gerstein, H.C., et al., *Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial*. Lancet, 2006. **368**(9541): p. 1096-105.
102. DeFronzo, R.A., et al., *Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance*. N Engl J Med, 2011. **364**(12): p. 1104-15.
103. Ramachandran, A., et al., *Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2)*. Diabetologia, 2009. **52**(6): p. 1019-26.
104. Chiasson, J.L., et al., *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial*. Lancet, 2002. **359**(9323): p. 2072-7.
105. Kawamori, R., et al., *Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance*. Lancet, 2009. **373**(9675): p. 1607-14.
106. Chiasson, J.L., et al., *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. Jama, 2003. **290**(4): p. 486-94.
107. Holman, R.R., et al., *Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events*. N Engl J Med, 2010. **362**(16): p. 1463-76.
108. Heymsfield, S.B., et al., *Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults*. Arch Intern Med, 2000. **160**(9): p. 1321-6.
109. Torgerson, J.S., et al., *XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients*. Diabetes Care, 2004. **27**(1): p. 155-61.
110. Wan, Q., et al., *Regression to normoglycaemia by fenofibrate in pre-diabetic subjects complicated with hypertriglyceridaemia: a prospective randomized controlled trial*. Diabet Med, 2010. **27**(11): p. 1312-7.
111. Knowler, W.C., et al., *10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. Lancet, 2009. **374**(9702): p. 1677-86.
112. Berteus Forslund, H., et al., *Should snacks be recommended in obesity treatment? A 1-year randomized clinical trial*. Eur J Clin Nutr, 2008. **62**(11): p. 1308-17.
113. Gerstein, H.C., et al., *Long-term effect of rosiglitazone and/or ramipril on the incidence of diabetes*. Diabetologia, 2011. **54**(3): p. 487-95.

114. Lindstrom, J., et al., *Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study*. Lancet, 2006. **368**(9548): p. 1673-9.
115. Gong, Q., et al., *Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study*. Diabetologia, 2011. **54**(2): p. 300-7.
116. Perreault, L., et al., *Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. Lancet, 2012. **379**(9833): p. 2243-51.
117. Sartor, G., et al., *Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation*. Diabetes, 1980. **29**(1): p. 41-9.
118. Eriksson, K.F. and F. Lindgarde, *No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise*. Diabetologia, 1998. **41**(9): p. 1010-6.
119. Bhutani, S. and K.A. Varady, *Nibbling versus feasting: which meal pattern is better for heart disease prevention?* Nutr Rev, 2009. **67**(10): p. 591-8.
120. Rogers, P.J. and J.E. Blundell, *Meal patterns and food selection during the development of obesity in rats fed a cafeteria diet*. Neurosci Biobehav Rev, 1984. **8**(4): p. 441-53.
121. Farshchi, H.R., M.A. Taylor, and I.A. Macdonald, *Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(1): p. 16-24.
122. Drummond, S., N. Crombie, and T. Kirk, *A critique of the effects of snacking on body weight status*. Eur J Clin Nutr, 1996. **50**(12): p. 779-83.
123. Jahns, L., *Response to letter to editor titled: "Snacking and obesity: urgency of a definition to explore such a relationship"*. J Am Diet Assoc, 2007. **107**: p. 562-563.
124. Gregori, D. and C. Maffeis, *Snacking and obesity: urgency of a definition to explore such a relationship*. J Am Diet Assoc, 2007. **107**(4): p. 562; discussion 562-3.
125. Gatenby, S.J., *Eating frequency: methodological and dietary aspects*. Br J Nutr, 1997. **77 Suppl 1**: p. S7-20.
126. McGrath, S.A. and M.J. Gibney, *The effects of altered frequency of eating on plasma lipids in free-living healthy males on normal self-selected diets*. Eur J Clin Nutr, 1994. **48**(6): p. 402-7.
127. Gibney, M.J. and T.M. Wolever, *Periodicity of eating and human health: present perspective and future directions*. Br J Nutr, 1997. **77 Suppl 1**: p. S3-5.
128. DeGraaf, C., *Chapter 3: Nutritional definitions of the meal*. In: Meiselman H, ed. *The Science, Culture, Business and Art of Eating*. Gaithersburg, MD: Aspen Publication. 2006. 47-59.
129. Kirk, T.R., *Role of dietary carbohydrate and frequent eating in body-weight control*. Proc Nutr Soc, 2000. **59**(3): p. 349-58.
130. Louis-Sylvestre, J., et al., *Highlighting the positive impact of increasing feeding frequency on metabolism and weight management*. Forum Nutr, 2003. **56**: p. 126-8.

131. Kral, J.G., et al., *Metabolic correlates of eating behavior in severe obesity*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(2): p. 258-64.
132. Jenkins, D.J., et al., *Metabolic advantages of spreading the nutrient load: effects of increased meal frequency in non-insulin-dependent diabetes*. Am J Clin Nutr, 1992. **55**(2): p. 461-7.
133. Vitapole, D., *Eating frequency and health. Summary of proceedings and conclusions of Mougins expert meeting in January 2003*. Available at: http://www.danonevitapole.com/eating_frequency.htm. . Accessed 17 July 2005.
134. Palmer, M.A., S. Capra, and S.K. Baines, *Association between eating frequency, weight, and health*. Nutr Rev, 2009. **67**(7): p. 379-90.
135. Howarth, N.C., et al., *Eating patterns and dietary composition in relation to BMI in younger and older adults*. Int J Obes (Lond), 2007. **31**(4): p. 675-84.
136. La Bounty, P.M., et al., *International Society of Sports Nutrition position stand: meal frequency*. J Int Soc Sports Nutr, 2011. **8**: p. 4.
137. De Castro, J.M., *Socio-cultural determinants of meal size and frequency*. Br J Nutr, 1997. **77 Suppl 1**: p. S39-54; discussion S54-5.
138. de Castro, J.M., *Behavioral genetics of food intake regulation in free-living humans*. Nutrition, 1999. **15**(7-8): p. 550-4.
139. Longnecker, M.P., J.M. Harper, and S. Kim, *Eating frequency in the Nationwide Food Consumption Survey (U.S.A.), 1987-1988*. Appetite, 1997. **29**(1): p. 55-9.
140. Mattson, M.P., *The need for controlled studies of the effects of meal frequency on health*. Lancet, 2005. **365**(9475): p. 1978-80.
141. Solomon, T.P., et al., *The effect of feeding frequency on insulin and ghrelin responses in human subjects*. Br J Nutr, 2008. **100**(4): p. 810-9.
142. Stote, K.S., et al., *A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(4): p. 981-8.
143. Toschke, A.M., et al., *Meal frequency and childhood obesity*. Obes Res, 2005. **13**(11): p. 1932-8.
144. Verboeket-van de Venne, W.P. and K.R. Westerterp, *Influence of the feeding frequency on nutrient utilization in man: consequences for energy metabolism*. Eur J Clin Nutr, 1991. **45**(3): p. 161-9.
145. Cameron, J.D., M.J. Cyr, and E. Doucet, *Increased meal frequency does not promote greater weight loss in subjects who were prescribed an 8-week equi-energetic energy-restricted diet*. Br J Nutr, 2010. **103**(8): p. 1098-101.
146. Farshchi, H.R., M.A. Taylor, and I.A. Macdonald, *Decreased thermic effect of food after an irregular compared with a regular meal pattern in healthy lean women*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28**(5): p. 653-60.
147. Wolfram, G., et al., *[Thermogenesis in humans after varying meal time frequency]*. Ann Nutr Metab, 1987. **31**(2): p. 88-97.
148. Kenney, J., *To snack or not to snack, that is the question*. Available at: <http://www.foodandhealth.com/cpecourses/snack.php>. Accessed 21 November 2005.

149. Jenkins, D.J., et al., *Metabolic effects of reducing rate of glucose ingestion by single bolus versus continuous sipping*. Diabetes, 1990. **39**(7): p. 775-81.
150. Young, C.M., et al., *Frequency of feeding, weight reduction, and nutrient utilization*. J Am Diet Assoc, 1971. **59**(5): p. 473-80.
151. Poston, W.S., et al., *Weight loss with meal replacement and meal replacement plus snacks: a randomized trial*. Int J Obes (Lond), 2005. **29**(9): p. 1107-14.
152. Finkelstein, B. and B.A. Fryer, *Meal frequency and weight reduction of young women*. Am J Clin Nutr, 1971. **24**(4): p. 465-8.
153. Jenkins, D.J., et al., *Nibbling versus gorging: metabolic advantages of increased meal frequency*. N Engl J Med, 1989. **321**(14): p. 929-34.
154. Jenkins, D.J., et al., *Effect of nibbling versus gorging on cardiovascular risk factors: serum uric acid and blood lipids*. Metabolism, 1995. **44**(4): p. 549-55.
155. Arnold, L.M., et al., *Effect of isoenergetic intake of three or nine meals on plasma lipoproteins and glucose metabolism*. Am J Clin Nutr, 1993. **57**(3): p. 446-51.
156. Gwinup, G., et al., *Effect of nibbling versus gorging on glucose tolerance*. Lancet, 1963. **2**(7300): p. 165-7.
157. Arnold, L., J.I. Mann, and M.J. Ball, *Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes*. Diabetes Care, 1997. **20**(11): p. 1651-4.
158. Bertelsen, J., et al., *Effect of meal frequency on blood glucose, insulin, and free fatty acids in NIDDM subjects*. Diabetes Care, 1993. **16**(1): p. 4-7.
159. Chapelot, D., et al., *A role for glucose and insulin preprandial profiles to differentiate meals and snacks*. Physiol Behav, 2004. **80**(5): p. 721-31.
160. Fogteloo, A.J., et al., *Impact of meal timing and frequency on the twenty-four-hour leptin rhythm*. Horm Res, 2004. **62**(2): p. 71-8.
161. Jenkins, D.J., et al., *Low glycemic index: lente carbohydrates and physiological effects of altered food frequency*. Am J Clin Nutr, 1994. **59**(3 Suppl): p. 706S-709S.
162. Jenkins, D.J., *Carbohydrate tolerance and food frequency*. Br J Nutr, 1997. **77 Suppl 1**: p. S71-81.
163. Bachman, J.L. and H.A. Raynor, *Effects of manipulating eating frequency during a behavioral weight loss intervention: a pilot randomized controlled trial*. Obesity (Silver Spring), 2011. **20**(5): p. 985-92.
164. Vander Wal, J.S., et al., *Effect of a post-dinner snack and partial meal replacement program on weight loss*. Int J Food Sci Nutr, 2006. **57**(1-2): p. 97-106.
165. Leidy, H.J. and W.W. Campbell, *The effect of eating frequency on appetite control and food intake: brief synopsis of controlled feeding studies*. J Nutr, 2011. **141**(1): p. 154-7.
166. Franz, M.J., et al., *The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults*. J Am Diet Assoc, 2010. **110**(12): p. 1852-89.
167. Willett, W.C., et al., *Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire: comparison with a 1-year diet record*. J Am Diet Assoc, 1987. **87**(1): p. 43-7.

168. Kollia, M., S.A. Kavouras, and A. Gioxari, *Development, validity and reliability of the Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults*. 8th Panhellenic Congress on Nutrition and Dietetics. Abstract Book, Athens; 2006: p. 130-1.
169. Mahan, L.K. and S. Escott-Stamp, *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. 2000.
170. Shaheen, S.M. and S.E. Fleming, *High-fiber foods at breakfast: influence on plasma glucose and insulin responses to lunch*. Am J Clin Nutr, 1987. **46**(5): p. 804-11.
171. Nuttall, F.Q., et al., *Effect of protein ingestion on the glucose and insulin response to a standardized oral glucose load*. Diabetes Care, 1984. **7**(5): p. 465-70.
172. Jenkins, D.J., et al., *Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange*. Am J Clin Nutr, 1981. **34**(3): p. 362-6.
173. Laine, D.C., et al., *Comparison of predictive capabilities of diabetic exchange lists and glycemic index of foods*. Diabetes Care, 1987. **10**(4): p. 387-94.
174. Wolever, T.M., et al., *Prediction of the relative blood glucose response of mixed meals using the white bread glycemic index*. Diabetes Care, 1985. **8**(5): p. 418-28.
175. Schlundt, D.G., et al., *The role of breakfast in the treatment of obesity: a randomized clinical trial*. Am J Clin Nutr, 1992. **55**(3): p. 645-51.
176. Maislos, M., et al., *Gorging and plasma HDL-cholesterol--the Ramadan model*. Eur J Clin Nutr, 1998. **52**(2): p. 127-30.
177. de Graaf, C., *Effects of snacks on energy intake: an evolutionary perspective*. Appetite, 2006. **47**(1): p. 18-23.
178. King, S. and M. Gibney, *Dietary advice to reduce fat intake is more successful when it does not restrict habitual eating patterns*. J Am Diet Assoc, 1999. **99**(6): p. 685-9.
179. Arnold, L., M. Ball, and J. Mann, *Metabolic effects of alterations in meal frequency in hypercholesterolaemic individuals*. Atherosclerosis, 1994. **108**(2): p. 167-74.
180. Murphy, M.C., et al., *Meal frequency; does it determine postprandial lipaemia?* Eur J Clin Nutr, 1996. **50**(8): p. 491-7.
181. *National Cholesterol Education Program. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. Washington, DC: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002.
182. van der Meer, R.W., et al., *Effects of short-term high-fat, high-energy diet on hepatic and myocardial triglyceride content in healthy men*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(7): p. 2702-8.
183. Dallosso, H.M., P.R. Murgatroyd, and W.P. James, *Feeding frequency and energy balance in adult males*. Hum Nutr Clin Nutr, 1982. **36C**(1): p. 25-39.
184. Johnstone, A.M., et al., *Altering the temporal distribution of energy intake with isoenergetically dense foods given as snacks does not affect total daily energy intake in normal-weight men*. Br J Nutr, 2000. **83**(1): p. 7-14.
185. Finch, G.M., et al., *Appetite changes under free-living conditions during Ramadan fasting*. Appetite, 1998. **31**(2): p. 159-70.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

186. Holmback, I., et al., *A high eating frequency is associated with an overall healthy lifestyle in middle-aged men and women and reduced likelihood of general and central obesity in men*. Br J Nutr, 2010. **104**(7): p. 1065-73.
187. Waller, S.M., et al., *Evening ready-to-eat cereal consumption contributes to weight management*. J Am Coll Nutr, 2004. **23**(4): p. 316-21.
188. Whybrow, S., et al., *Effects of two weeks' mandatory snack consumption on energy intake and energy balance*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(3): p. 673-85.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΔΙΑΒΗΤΗ (Ε.ΚΕ.ΔΙ)
Β' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»
ΔΕΛΤΙΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

Ημερομηνία πρώτης ενημέρωσης:			ΚΩΔΙΚΟΣ:
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ:			
Ονοματεπώνυμο:			
Ημερομηνία γέννησης:		Ηλικία:	
Διεύθυνση:		Επάγγελμα:	
Τηλέφωνα επικοινωνίας:			
Αιτία επίσκεψης:			
Ύψος:	Παρόν ΣΒ:	Σύνηθες ΣΒ:	ΔΜΣ:
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΟ 1^ο:			
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΟ 2^ο:			
ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ:			
Γυναικολογικές διαταραχές: ☐		Θυρεοειδής: ☐	
Αναιμία: ☐		Υπέρταση: ☐	
Καρδιαγγειακές Παθήσεις: ☐		Υπερλιπιδαιμία: ☐	
Διαταραχές στομάχου/ εντέρου: ☐		Δυσκοιλιότητα: ☐	
Σακχαρώδης Διαβήτης: ☐		Διαβητική Νεφροπάθεια: ☐	
Χειρουργικές επεμβάσεις:			
Προηγούμενο ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη:			
Θετική OGTT: ☐		Γλυκοζουρία: ☐	
Συμπτωματολογία ΣΔ: Πολυουρία ☐		Πολυδιψία ☐	
1ου βαθμού συγγενής με διαβήτη:		Θολή όραση ☐	
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ:			
Επιπλοκές προηγούμενων κυήσεων:			
Γέννηση παιδιού >4000gr: ☐		Προεκλαμψία: ☐	
Γέννηση παιδιού με συγγενή ανωμαλία: ☐		Πλυυδράμνιο: ☐	
Γέννηση νεκρού παιδιού: ☐		Πρώωρος τοκετός: ☐	
1^η ΚΑΜΠΥΛΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (ΕΝΑΡΞΗ):			
Ημερομηνία: _____			
-30': _____ 0': _____ 30': _____ 60': _____ 90': _____ 120': _____ 150': _____ 180': _____			
HbA1c (κατά τη διάγνωση): _____			
ΚΑΜΠΥΛΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ:			
Ημερομηνία: _____			
-30': _____ 0': _____ 30': _____ 60': _____ 90': _____ 120': _____ 150': _____ 180': _____			
2^η ΚΑΜΠΥΛΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (3/ΜΗΝΟ):			
Ημερομηνία: _____			
-30': _____ 0': _____ 30': _____ 60': _____ 90': _____ 120': _____ 150': _____ 180': _____			
HbA1c (κατά τη διάγνωση): _____			
ΚΑΜΠΥΛΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ:			
Ημερομηνία: _____			
-30': _____ 0': _____ 30': _____ 60': _____ 90': _____ 120': _____ 150': _____ 180': _____			
3^η ΚΑΜΠΥΛΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (6/ΜΗΝΟ):			
Ημερομηνία: _____			
-30': _____ 0': _____ 30': _____ 60': _____ 90': _____ 120': _____ 150': _____ 180': _____			
HbA1c (κατά τη διάγνωση): _____			
ΚΑΜΠΥΛΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ:			
Ημερομηνία: _____			
-30': _____ 0': _____ 30': _____ 60': _____ 90': _____ 120': _____ 150': _____ 180': _____			
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ:			

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ												
ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ	ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ											
Ολική Χοληστερόλη (CHOL)												
Τριγλυκερίδια (TG)												
HDL												
LDL												
T3												
T4												
TSH												
Αιματοκρίτης (Hct)												
Αιμοσφαιρίνη (Hgb)												
SGOT												
SGPT												
γGT												
ALP												
ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ												
A) ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ												
Σωματικό Βάρος												
Περίμετρος Μέσης												
Περίμετρος Ισχίων												
B) ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ												
Σωματικό Βάρος												
Περίμετρος Μέσης												
Περίμετρος Ισχίων												

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ:

Πατέρας

Θυρεοειδής: ☐

Αναιμία: ☐

Καρδιαγγειακές Παθήσεις: ☐

Διαταραχές στομάχου/ εντέρου: ☐

Σακχαρώδης Διαβήτης: ☐

Χειρουργικές επεμβάσεις:

Υπέρταση: ☐

Υπερλιπιδαιμία: ☐

Δυσκοιλιότητα: ☐

Διαβητική Νεφροπάθεια: ☐

Μητέρα

Γυναικολογικές διαταραχές: ☐

Αναιμία: ☐

Καρδιαγγειακές Παθήσεις: ☐

Διαταραχές στομάχου/ εντέρου: ☐

Σακχαρώδης Διαβήτης: ☐

Χειρουργικές επεμβάσεις:

Θυρεοειδής: ☐

Υπέρταση: ☐

Υπερλιπιδαιμία: ☐

Δυσκοιλιότητα: ☐

Διαβητική Νεφροπάθεια: ☐

Αδέρφια

Γυναικολογικές διαταραχές: ☐

Αναιμία: ☐

Καρδιαγγειακές Παθήσεις: ☐

Διαταραχές στομάχου/ εντέρου: ☐

Σακχαρώδης Διαβήτης: ☐

Χειρουργικές επεμβάσεις:

Θυρεοειδής: ☐

Υπέρταση: ☐

Υπερλιπιδαιμία: ☐

Δυσκοιλιότητα: ☐

Διαβητική Νεφροπάθεια: ☐

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Καπνίζετε; (Πόσα τσιγάρα τη μέρα; ____)

ΝΑΙ ☐

ΟΧΙ ☐

Προτιμήσεις σε τρόφιμα:

Αποστροφές:

Δυσανεξίες-Αλλεργίες:

Πρόσφατες αλλαγές στη διαίτα:

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ερωτηματολόγιο Διαιτητικών Συνηθειών

Κωδικός

M E P I Δ Α	Τρόφιμα & Ποσότητες	Κατά μέσον όρο κατανάλωση τα τελευταία ... χρόνια								Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
		6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές /εβδ.	2-4 φορές /εβδ.	1 φορά /εβδ	1-3 φορές /μήνα	
-	ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ									
	Γάλα πλήρες (1 φλιτζ.)									
	Γάλα ημίπαχο ή άπαχο (1 φλιτζ.)									
	Γιαούρτι πλήρες (1 κεσεδάκι)									
	Γιαούρτι 0%-1,5-2% (1 κεσεδάκι)									
	Φέτα									
	Κίτρινα τυριά (γραβιέρα, gouda, ...)									
	Τυριά όπως μυζήθρα, ανθότυρο, milner ή άλλα light τυριά									
-	ΑΜΥΛΟΥΧΑ									
	Ψωμί λευκό (1 φέτα)									
	Ψωμί ολικής άλεσης (1 φέτα)									
	Φρυγανιές απλές (1)									
	Φρυγανιές ολικής (1)									
	Δημητριακά απλά/με σοκολάτα (1/2 φλιτζ)									
	Δημητριακά βρώμης (1/2 φλιτζ.)									
	Παξιμάδι άσπρο (1 μικρό)									
	Παξιμάδι ολικής άλεσης (1 μικρό)									
	Κουλούρι Θες/νίκης (1 μικρό)									
	Κριτσίνια (1)									
	Ζυμαρικά									
	Πατάτες τηγανητές									
	Πατάτες βραστές/ φούρνου									
	Ρύζι καστανό									
	Ρύζι λευκό/ κίτρινο									
	Σπανακόρυζο, λαχανόρυζο, κλπ.									

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

M E P I Δ A	Τρόφιμα & Ποσότητες	Κατά μέσον όρο κατανάλωση τα τελευταία ... χρόνια								Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
		6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές /εβδ.	2-4 φορές /εβδ.	1 φορά /εβδ	1-3 φορές /μήνα	
	Πουρέ πατάτας									
-	ΦΡΟΥΤΑ									
	Φρέσκα φρούτα (1 τεμάχιο ή ½ φλιτζ)									
	Χυμοί (1/2 φλιτζ.)									
-	ΛΑΧΑΝΙΚΑ									
	Ντομάτα, αγγούρι, πιπεριά									
	Άλλα ωμά ή βραστά λαχανικά ως σαλάτα (μαρούλι, μπρόκολο)									
	Μαγειρεμένα λαχανικά (μπάμιες, φασολάκια)									
-	ΚΡΕΑΤΑ									
	Μοσχάρι ή χοιρινό ψητό									
	Μοσχάρι ή χοιρινό μαγειρευτό									
	Αρνί ή κατσίκι ψητό									
	Αρνί ή κατσίκι μαγειρευτό									
	Καλαμάκι χοιρινό (1)									
	Καλαμάκι κοτόπουλο (1)									
	Πίτα με γύρο ή καλαμάκι (1 πίτα)									
	Κοτόπουλο/γαλοπούλα (1 μπουτί ή 1 στήθος)									
	Hamburgers (1)									
	Αλλαντικά τύπου ζαμπόν, προσούτο κ.τ.λ. (1 φέτα)									
	Αλλαντικά τύπου μπέικον, σαλάμι κ.τ.λ. (1 φέτα)									
	Συκώτι ή αλλά εντόσθια									
	Μπιφτέκι ψητό									
	Κεφτεδάκια / σουτζουκάκια, κλπ									
	Αυγό βραστό (1)									
	Αυγά ομελέτα (2 αυγά)									
	Αυγό τηγανητό (1)									

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΜΕΡΟΣ	Τρόφιμα & Ποσότητες	Κατά μέσον όρο κατανάλωση τα τελευταία ... χρόνια								Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
		6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές /εβδ.	2-4 φορές /εβδ.	1 φορά /εβδ.	1-3 φορές /μήνα	
-	ΟΣΠΡΙΑ-ΣΟΥΠΕΣ									
	Φακές, φασόλια, ρεβίθια (ως σούπα)									
	Σούπες (χορτόσουπα, ψαρόσουπα, κ.λπ)									
	Γίγαντες/ φάβα/ κουκιά/ αρακάς/									
	ΨΑΡΙΑ									
	Ψάρια σε κονσέρβα									
	Μικρά ψάρια (γαύρο, μαρίδα, σαρδέλα)									
	Μεγάλα ψάρια									
	Θαλασσινά (π.χ. γαρίδες, καλαμάρια) (1 μερίδα)									
	ΓΛΥΚΑ									
	Κέικ (1 κομμάτι) - μπισκότα (2 μέτρια)									
	Παγωτό (1 μπάλα)									
	Σοκολάτα									
	Του κουταλιού (1 κ. γλ.)									
	Παστέλι (1 μέτριο)									
	Κρουασάν (1 μέτριο)									
	Πάστα/ τούρτα (1 κομμάτι)									
	Μπακλαβά/ κανταΐφι (1 κομμάτι)									
	ΔΙΑΦΟΡΑ									
	Παστίτσιο/ μπουσάκι									
	Γεμιστά (2 μέτρια) - ντολμαδάκια (4)									
	Πατατάκια, γαρύφαλα (1 μικρό πακέτο)									
	Μαρμελάδα, ζάχαρη, μέλι (1 κγλ)									
	Αναψυκτικά (1 ποτ.)									
	Πίτες οπτικές (1 κομμάτι)									
	Πίτες, κρουασάν, αγοραστές (1 κομμάτι)									
	Πίτσα (1 κομμάτι)									

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

M E P I Δ A	Τρόφιμα & Ποσότητες	Κατά μέσον όρο κατανάλωση τα τελευταία ... χρόνια								
		6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές /εβδ.	2-4 φορές /εβδ.	1 φορά /εβδ	1-3 φορές /μήνα	Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
	Ξηροί καρποί									
-	ΑΛΚΟΟΛ									
	Κρασί (1 ποτηράκι)									
	Μπίρα (1 ποτήρι)									
	Ούζο/ τσίπουρο (1 ποτηράκι)									
	Λικέρ ή άλλα γλυκά ποτά (1 ποτηράκι)									
	Άλλα ποτά όπως ουίσκι, βότκα, τζιν (1 ποτήρι)									

1) Αφαιρείτε το ορατό λίπος στο κρέας; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

2) Αφαιρείτε την πέτσα από το κοτόπουλο; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

3) Τι είδους λίπος χρησιμοποιείτε στο μαγείρεμα;

☐ ελαιόλαδο ☐ σπορέλαιο ☐ βούτυρο ☐ μαργαρίνη

4) Τι είδους λίπος χρησιμοποιείτε στο ρύζι - στα μακαρόνια

☐ ελαιόλαδο ☐ σπορέλαιο ☐ βούτυρο ☐ μαργαρίνη

5) Τι είδους λίπος χρησιμοποιείτε στη σαλάτα:

☐ ελαιόλαδο ☐ σπορέλαιο ☐ μαγιονέζα ☐ σάλτσα

--	--	--	--	--

Παρακαλούμε σκεφτείτε τις τελευταίες 7 μέρες (εβδομάδα).
Θα θέλαμε να μας δώσετε κάποιες πληροφορίες για την φυσική σας δραστηριότητα.
Οι πληροφορίες που θα μας δώσετε θα παραμείνουν απόρρητες.

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

- Ποια είναι η βασική σας απασχόληση; _____
- Εργαστήκατε τις τελευταίες 7 μέρες;
Όχι ☐ → προχωρήστε στην ενότητα 2

Ναι ☐ Πόσες μέρες; _____ (1)

- Πόσες ώρες τη μέρα κατά μέσο όρο; _____ ώρες/ ημέρα εργασίας(2)
- Εκ των οποίων πόσο χρόνο κατά μέσο όρο καταναλώσατε:

	Ώρες/ ημέρα εργασίας	
καθιστή/ος		(3)
όρθια/ος		(4)
σε κίνηση		(5)
μεταφέροντας βάρος		(6)
Συνολικός χρόνος εργασίας		

- Πόσος χρόνος χρειάστηκε για τη μετακίνηση σας από και προς τη δουλειά σας αυτές τις μέρες; _____ λεπτά/ ημέρα (7)
- Εκ του οποίου χρόνου πόση ώρα α) περπατήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά(8)
β) οδηγήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά(9)

ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες (κατά μέσο όρο) την ημέρα:
- κοιμηθήκατε (συμπεριλαμβανομένου και τυχόν μεσημεριανού ύπνου); _____ ώρες/ ημέρα (10)
- είδατε τηλεόραση-βίντεο; _____ ώρες/ ημέρα (11)
- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες συνολικά καταναλώσατε:
- για ελαφριές δουλειές σπιτιού (π.χ. μαγείρεμα, πλύσιμο πιάτων κλπ); _____ ώρες/ εβδομάδα (12)
- για βαριές δουλειές σπιτιού (π.χ. πλύσιμο στο χέρι, σφουγγάρισμα κλπ); _____ ώρες/ εβδομάδα (13)
- για διάβασμα και στον υπολογιστή (εκτός ωρών εργασίας); _____ ώρες/ εβδομάδα (14)

ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

- Τις τελευταίες 7 μέρες πόσες ώρες συνολικά:

	Ώρες/ εβδομάδα	
χορέψατε σε club ή/και bar;		(15)
ήσασταν καθιστός/η ή στεκόσασταν όρθιος/α με φίλους σε καφετέρια – μπαρ – ταβέρνα – εστιατόριο- θέατρο-σινεμά;		(16)
περπατήσατε για ψυχαγωγία (βόλτα στα μαγαζιά, στο πάρκο κλπ) και για μετακίνηση (εκτός μετακίνησης προς και από τη δουλειά);		(17)

- Τις τελευταίες 7 μέρες γυμναστήκατε:

Ναι ☐ Όχι ☐

- Αν ναι τι ακριβώς κάνετε και πόσες ώρες συνολικά τις τελευταίες 7 μέρες:

	Ώρες/ εβδομάδα	
		(18)
		(19)
		(20)

- Με τι μέσο μετακινήκατε κυρίως την τελευταία εβδομάδα (σημειώστε μόνο ένα):

Μοτοσικλέτα ☐ Ι.Χ. ☐ Περπατώντας ☐ Ποδήλατο ☐
Μέσα Μαζικής Μεταφοράς (πχ. λεωφορείο, μετρό κλπ) ☐ Ταξί ☐

Ευχαριστούμε πολύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Δημογραφικό Ερωτηματολόγιο

Ερ. 1^α Εργάζεστε ή όχι αυτή την εποχή;

Δεν εργάζομαι –οικιακά – φοιτητής/τρια	1	⇒ Ερ. 4
Δεν εργάζομαι –συνταξιούχος	2	⇒ Ερ. 1 ^β
Δεν εργάζομαι –άνεργος/ η	3	
Εργάζεται	4	

Πόσα έτη δεν εργάζεστε;

Ερ. 1^β Πως θα περιγράφατε το είδος της εργασίας που κάνετε/ κάνατε όταν δουλεύατε;

Χειρωνακτική	1	⇒ Ερ. 2
Καθιστική	2	⇒ Ερ. 3
Εξ ίσου χειρωνακτική και καθιστική	3	⇒ Ερ. 2
Δεν Ξέρω / Άλλες κατηγορίες	4	⇒ Ερ. 3

Ποιο το ακριβές είδος της εργασίας σας (περιγραφή)

Ερ. 2 Και πως θα χαρακτηρίζατε την ένταση της σωματικής καταπόνησης από τη δουλειά σας; Παρακαλώ απαντήστε μου με ένα βαθμό από το 1 μέχρι το 10, όπου 10 σημαίνει πάρα πολύ μεγάλη καταπόνηση και 1 καθόλου καταπόνηση.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	99=ΔΑ
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------

Ερ. 3 Και πόσα περίπου χρόνια κάνετε αυτό το είδος εργασίας που κάνετε σήμερα;

ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ⇒	
-----------------------	--

Ερ. 4 Πόσα έτη σπουδών έχετε; (π.χ. 3 αν πήγατε μέχρι την τρίτη τάξη του δημοτικού σχολείου, 14 αν έχετε φοιτήσει μετά από το Λύκειο και 2 έτη σε αδιαβάθμητη σχολή, κλπ.)

ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΑΡΙΘΜΟ ΕΤΩΝ ⇒	
-------------------------	--

Ερ. 5 Ποιο είναι το μέσο ετήσιο **ατομικό** σας εισόδημα κατά την τελευταία τριετία;

< 12,000 ευρώ	1
12,000 – 18,000 ευρώ	2
18,000 – 25,000 ευρώ	3
> 25,000	4

Ερ. 6 Ποιο είναι το μέσο ετήσιο **οικογενειακό** σας εισόδημα κατά την τελευταία τριετία;

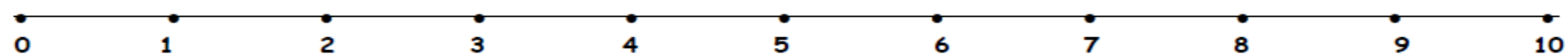
< 25,000 ευρώ	1
25,000 – 30,000 ευρώ	2
30,000 – 40,000 ευρώ	3
> 40,000	4

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

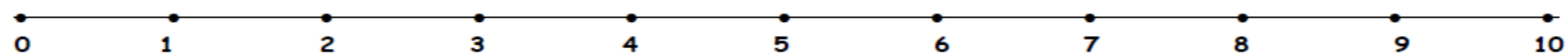
Ώρα

ID:

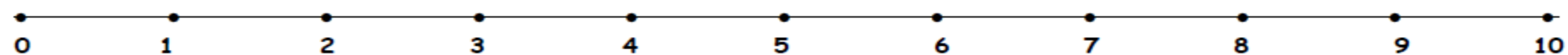
Πόσο πεινασμένος νοιώθατε;



Πόσο χορτασμένος νοιώθατε;



Πόσο μεγάλη ήταν η επιθυμία σας για φαΐ;



Ημερομηνία/...../.....