



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

**ΝΙΚΟΛΑΚΕΑ ΕΙΡΗΝΗ
Α.Μ: 21232**

«Διατροφική παρέμβαση με άρτο ειδικά εμπλουτισμένο σε βιοδραστικά συστατικά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II»

Επιβλέπων Καθηγητής: Καραθάνος Βάιος

Τριμελής επιτροπή:

- Καραθάνος Βάιος, Καθηγητής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
- Τεντολούρης Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή – ΕΚΠΑ
- Γιάννη Αμαλία, Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΑΘΗΝΑ 2016

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Κατ' αρχάς θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή μου, κύριο Καραθάνο Βάιο που πίστεψε σε μένα καθ' όλη την διάρκεια της ακαδημαϊκής μου πορείας και υπήρξε πάντα στήριγμα σε κάθε στιγμή ως δάσκαλος και ως άνθρωπος. Επιπλέον, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και τις σημαντικές αρμοδιότητες που μου ανέθεσε κατά την διάρκεια υλοποίησης της κλινικής δοκιμής.

Παράλληλα, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, κύριο Τεντολούρη Νικόλαο για την εμπιστοσύνη και την φιλοξενία του στο Διαβητολογικό Εργαστήριο της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό» καθώς και τις συμβουλές του κατά την διάρκεια της εκπόνησης της κλινικής μελέτης. Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το προσωπικό του Διαβητολογικού Εργαστηρίου που υπήρξε πάντα δίπλα μου σε κάθε πρόβλημα και απορία.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την κυρία Γιάννη Αμαλία, Ε.Δ.Ι.Π. στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για την καθοδήγηση, την βοήθεια και την μετάδοση πολλών καινούριων γνώσεων κατά την υλοποίηση της μελέτης αλλά και την συγγραφή της πτυχιακής μου εργασίας· μου έδειξε πως να δρω ως άνθρωπος και να σκέφτομαι σαν ερευνητής.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Σταματάκη Νικολέτα, Κλινική Διαιτολόγο-Διατροφολόγο, που στάθηκε ωε επιστήμονας αλλά και ως φίλη στο πλευρό μου καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Στουπάκη Μαρία, ιατρό, για την συμβολή της στην μελέτη. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κύριο Κανέλλο Παναγιώτη για την βοήθεια του.

Αναφορικά με την εκπόνηση των βιοχημικών μετρήσεων, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κυρία Περρέα Δέσποινα, Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ και Διευθύντρια του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ. Χρηστέας», για τη φιλοξενία στο χώρο του εργαστηρίου της, καθώς και τους κυρίους Κωνσταντόπουλο Παναγιώτη και Τσακιρόπουλο Νικόλαο, μέλη του Εργαστηρίου για την συμβολή τους.

Καταληκτικά, θερμές ευχαριστίες στην εταιρεία «ELBISCO A.E.» και τον κύριο Αμπελιάτη Αθανάσιο, για την παραγωγή και διάθεση των άρτων.

Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες αποδίδω στην οικογένεια και τους φίλους μου για την υπομονή, την συμπαράσταση και τις συμβουλές τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Εισαγωγή: Ο άρτος και κυρίως ο λευκός άρτος κατέχει κεντρική θέση στην διατροφή του πληθυσμού παγκοσμίως. Παρ' όλα αυτά, λόγω της δομής και των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών του έχει αυξημένο γλυκαιμικό δείκτη (ΓΔ) με αποτέλεσμα να προκαλεί αυξημένη γλυκαιμική και ινσουλιναιμική απόκριση. Ως εκ τούτου, η διεθνής βιβλιογραφία έχει καταλήξει ότι η κατανάλωση του τροφίμου αυτού θα πρέπει να αποφεύγεται από τους διαβητικούς ασθενείς. Αν λάβουμε υπ' όψιν την παγκόσμια αύξηση του Σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), αντιλαμβανόμαστε γιατί τα τελευταία χρόνια οι ερευνητικές προσπάθειες έχουν προσανατολιστεί στην εύρεση τρόπων μείωσης του ΓΔ του άρτου αλλά και στην επίτευξη καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου. Στην προσπάθεια αυτή, έχει μελετηθεί ευρέως και η επίδραση της μαγιάς της μύρας στην γλυκαιμική απόκριση αλλά και στην διατήρηση καλού γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2).

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας πτυχιακής μελέτης είναι η αξιολόγηση της μακροχρόνιας επίδρασης άρτου σίτου ολικής αλέσεως εμπλουτισμένου με μαγιά μύρας στην υγεία ασθενών με ΣΔτ2. Σε προηγούμενη μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας είχε αναδειχθεί η ευεργετική επίδραση του εν λόγω τροφίμου στην οξεία γλυκαιμική απόκριση υγιών εθελοντών και αποτέλεσε το έναυσμα για την υλοποίηση της παρούσας μελέτης.

Μεθοδολογία: Στην παρούσα μονά-τυφλή κλινική δοκιμή 30 ασθενείς με ήπιο ΣΔτ2 τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη ομάδα κατανάλωσε άρτο σίτου ολικής αλέσεως εμπλουτισμένο με μαγιά μύρας (ομάδα διατροφικής παρέμβασης), ενώ η άλλη έλαβε απλό άρτο σίτου ολικής αλέσεως (ομάδα ελέγχου) για διάστημα 12 εβδομάδων. Στην αρχή αλλά και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός της γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και της ινσουλινοαντίστασης, ενώ πραγματοποιήθηκε και από του στόματος δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη. Επιπλέον, μετρήθηκαν βιοχημικές και αιματολογικές παράμετροι, ενώ προσδιορίστηκαν ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά καθώς επίσης και το ενεργειακό ισοζύγιο των ασθενών. Καθ' όλη την διάρκεια της παρέμβασης οι ασθενείς λάμβαναν διατροφική συμβουλευτική.

Αποτελέσματα: Στο τέλος της μελέτης η ομάδα που έλαβε την διατροφική παρέμβαση παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και της ινσουλινοαντίστασης ($p < 0,05$), ενώ παρατηρήθηκε μείωση του εμβαδού κάτω από την καμπύλη γλυκόζης σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης ($p < 0,05$) και σημαντική μείωση των τιμών γλυκόζης στα 0 και 60 λεπτά της δοκιμασίας ανοχής στην γλυκόζη ($p < 0,05$). Τέλος, στατιστικά σημαντική μείωση σημειώθηκε και στο σωματικό βάρος και την συστολική αρτηριακή πίεση των εθελοντών της ομάδας παρέμβασης σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ($p < 0,05$).

Συμπεράσματα: Συνοψίζοντας, η ενσωμάτωση άρτου σίτου ολικής αλέσεως εμπλουτισμένου με μαγιά μπύρας στο καθημερινό διαιτολόγιο του ασθενούς με ΣΔτ2 συνέβαλε στην βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, στην μείωση της ινσουλινοαντίστασης, την απώλεια σωματικού βάρους και την μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Θα μπορούσαμε να προτείνουμε ότι η καθημερινή κατανάλωση του λειτουργικού προϊόντος άρτου σε συνδυασμό με ένα ισορροπημένο υγειαινοδιαιτητικό πρόγραμμα διατροφής και άσκησης συμβάλλει στην προαγωγή της υγείας του διαβητικού ασθενούς.

ABSTRACT:

Introduction: Bread and especially white wheat bread constitutes the basis of the nutritional pattern of many civilizations worldwide. Nevertheless, because of its structure and physicochemical characteristics, it appears to cause increased glycemic and insulinemic response, and so it is categorized as a high glycemic index (GI) food. Therefore, bibliographical data suggest that the consumption of this food should be avoided by diabetic patients. Taking into account the worldwide increase in the incidence of type 2 Diabetes mellitus (T2DM), we understand why the latest research has been directed to the discovery of GI reduction methods. Thus, the effect of chromium containing brewer's yeast in glycemic response and glycemic control of diabetic patients has been widely studied.

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the long-term effect of whole wheat bread enriched with brewer's yeast in health of patients with T2DM. A previous study of the same research team showed that the consumption of this type of bread had beneficial effect in the acute glycemic response of healthy volunteers and has initiated the implementation of this study.

Methodology: In the present randomized single-blinded clinical trial, 30 volunteers with mild T2DM were randomized in 2 groups. The first group consumed whole wheat bread enriched with brewer's yeast (intervention group) while the control group consumed plain whole wheat bread – for 12 weeks. At the beginning and at the end of the study glucose and plasma insulin, glycated hemoglobin and insulin resistance were determined, while an oral glucose tolerance test was held. Furthermore, parameters such as biochemical and haematological values, anthropometric and clinical characteristics as well as the energy balance of the patients were evaluated. During the intervention period all patients received dietary counseling.

Results: At the end of the study volunteers of the intervention group showed a statistically significant improvement of blood glucose and plasma insulin, glycated hemoglobin and insulin resistance ($p < 0,05$), while reduction of the area under the glucose curve (AUC) was observed compared with the beginning of the study ($p < 0,05$) and a significant reduction of blood glucose values at 0 and 60 minutes of

glucose tolerance test ($p < 0,05$). Finally, a statistically significant reduction in body weight and systolic blood pressure of the volunteers in the intervention group compared with the start of the intervention was observed ($p < 0,05$).

Conclusions: In summary, the incorporation of whole wheat bread enriched with brewer's yeast in the daily dietary pattern of type 2 diabetic patients contributed to glycemic control, reduction of insulin resistance, weight loss and reduction in systolic blood pressure. To sum up, we suggest that daily consumption of that functional bread product in combination with a balanced diet and exercise program could beneficially affect the diabetic patient health.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ:

Συντομογραφία	Ερμηνεία
αΑΤ1	Αποκλειστές υποδοχέων της αγγειοτάσινης
ΑΕΕ	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
αΜΕΑ	Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης
ΑΟΣ	Άρτος ολικής σίτου
ΑΟΣΜ	Άρτος ολικής σίτου με μαγιά μύρας
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση
ΓΔ/GI	Γλυκαιμικός δείκτης/ Glycemic index
ΓΦ/GL	Γλυκαιμικό φορτίο/ Glycemic load
ΔΑΠ	Διαστολική αρτηριακή πίεση
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος
ΕΠΓ	Ενδογενής παραγωγή γλυκόζης
ΚΠ	Καρδιακός παλμός
ΜΣ	Μεταβολικό σύνδρομο
ΟΕΜ	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
ΣΑΠ	Συστολική αρτηριακή πίεση
ΣΒ	Σωματικό βάρος
ΣΔ/DM	Σακχαρώδης διαβήτης/ Diabetes mellitus
ΣΔτ1/T1DM	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1/ Type 1 Diabetes mellitus
ΣΔτ2/T2DM	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2/ Type 2 Diabetes mellitus
ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική νόσος

Συντομογραφία	Ερμηνεία
ADA	American Diabetes Association = Αμερικανική Ένωση για τον Διαβήτη
AHA	American Heart Association = Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας
AHEI	Alternative Healthy Eating Index = Δείκτης εναλλακτικής υγιεινής διατροφής
ALT	Alanine transaminase = Αμινοτρανφεράση της αλανίνης
ANCOVA	Analysis of covariance = Ανάλυση της συνδιακύμανσης
AST	Aspartate transaminase = Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
AUC	Area under the curve = Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης
CDA	Canadian Diabetes Association = Καναδική Διαβητολογική
CRP	C – reactive protein = C – αντιδρώσα πρωτεΐνη
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension = Διατροφικές Προσεγγίσεις για να σταματήσει η Υπέρταση
DNSG-EASD	Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes = Ομάδα μελέτης του διαβήτη και διατροφής της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του Διαβήτη
FFQ	Food frequency questionnaire = Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων
G6P-DH	Glucose-6-phosphate dehydrogenase = 6-φωσφορική αφυδρογονάση της

	γλυκόζης
GFR	Glomerular Filtration Rate = Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
GLP-1	Glycagon like peptide -1 = Πεπτίδιο παρόμοιο με την γλυκαγόνη – 1
GLUT 4	Glucose transporter 4 = Μεταφορέας γλυκόζης 4
GTF	Glucose tolerance factor = Παράγοντας ανοχής στην γλυκόζη
HbA _{1c}	Hemoglobin A1c = Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
Hct	Hematocrit = Αιματοκρίτης
HDL	High density lipoprotein = Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
Hgb	Hemoglobin = Αιμοσφαιρίνη
HIV	Human immunodeficiency virus = Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance = Ομοιοστατικό μοντέλο αξιολόγησης της ινσουλινοαντίστασης
HPAQ	Historical Physical Activity Questionnaire = Ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας
ICQC	International Carbohydrate Quality Consortium = Διεθνής Κοινοπραξία Ποιότητας Υδατανθράκων
IDF	International Diabetes Federation = Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη
IFG	Impaired fasting glucose = Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας
IGT	Impaired glucose tolerance = Διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη
IL-6	Interleukin – 6 = Ιντερλευκίνη – 6
LDL	Low density lipoprotein = Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
MET	Metabolic equivalent = Μεταβολικό ισοδύναμο
MUFA	Monounsaturated fatty acids = Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα
NAD ⁺ / NADH	Nicotinamide adenine dinucleotide = Δινουκλεοτιδικό νικοτιναμίδιο της αδενίνης
NAFLD	Non alcoholic fatty liver disease = Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος
OGTT	Oral glucose tolerance test = Από του στόματος δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη
PGX	PolyGlycopleX
PLT	Platelets = Αιμοπετάλια
PUFA	Polyunsaturated fatty acids = Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
RBC	Red blood cells = Ερυθρά αιμοσφαίρια
RS	Resistant starch = Ανθεκτικό άμυλο
SEM	Standard error of the mean = Τυπικό σφάλμα
SFA	Saturated fatty acids = Κορεσμένα λιπαρά οξέα
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences software = Στατιστικό πακέτο για κοινωνικές επιστήμες
TGL	Triglycerides = Τριγλυκερίδια
TNF-a	Tumor necrosis factor – a = Παράγοντας νέκρωσης όγκων –α
VLDL	Very low density lipoprotein = Λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας
WBC	White blood cells = Λευκά αιμοσφαίρια
WHO	World Health Organization = Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
γ-GT	Gamma-glutamyl transpeptidase = γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

1.3 ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ ΝΟΣΟΥ

1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

1.5 ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ

1.6 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΔ

1.7 ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

1.8 ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

2.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

2.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΔτ2

2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΔτ2

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΔτ2 – ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ

3.1 ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΔτ2

3.2 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΔτ2

3.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΔτ2

3.4 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΔτ2

4.1.ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

4.2. ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

4.3.ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

4.4.ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

4.5. ΑΣΚΗΣΗ

4.6. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΝΟΔΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΣΤΟΝ ΣΔτ2

4.7 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΔτ2

- 4.7.1 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΔτ2
- 4.7.2 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔτ2

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΡΤΟΣ

5.1 ΕΤΥΜΟΛΟΓΙΑ

5.2 ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

5.3 ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΤΟΥ

5.4 ΑΡΤΟΣ, ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΓΔ

5.5 ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΙΩΣΗΣ ΓΔ ΑΡΤΟΥ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΧΡΩΜΙΟ ΚΑΙ ΜΑΓΙΑ ΜΠΥΡΑΣ

6.1 ΧΡΩΜΙΟ

6.2 ΜΑΓΙΑ ΜΠΥΡΑΣ

6.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

6.4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΧΡΩΜΙΟΥ

6.5. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΓΛΥΚΟΖΗ

6.6 ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΩΜΙΟΥ

6.7 ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΑΓΙΑΣ ΜΠΥΡΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ GTF

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7.1.ΣΚΟΠΟΣ

7.2.ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

7.3.ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ

7.4.ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ – ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΙ

7.5.ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

7.6.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

9.1. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

9.2. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

9.3.ΣΥΜΦΩΝΗΤΙΚΟ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ

9.4. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

9.5.ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ώρου

9.6. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

9.7. ΑΦΙΣΑ ΣΤΡΑΤΟΛΟΓΗΣΗΣ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ

9.8. ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΟ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΡΤΟΥ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ:

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης ορίζεται ως μία ομάδα ετερογενών μεταβολικών νοσημάτων, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών και εκδηλώνεται κυρίως με υπεργλυκαιμία. Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα οφείλεται σε ανεπάρκεια έκκρισης της ινσουλίνης (απόλυτη ή σχετική), ανεπάρκεια δράσης της ινσουλίνης, ή σε συνδυασμό και των δύο.^{1,2}

1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1) [5 – 10% των περιπτώσεων]:

Χαρακτηρίζεται από απόλυτη ένδεια ινσουλίνης λόγω καταστροφής των β – κυττάρων του παγκρέατος. Η καταστροφή των κυττάρων ενδέχεται να είναι αυτοάνοσης ή ιδιοπαθούς αιτιολογίας. Στον τύπο αυτό απαιτείται καθημερινή χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης. Η αιτία του δεν είναι γνωστή. Παλαιότερα καλούταν και «νεανικός διαβήτης» ή «ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης».^{2,3,4}

Τα κυριότερα συμπτώματα που αναγνωρίζονται είναι η πολυουρία, η πολυδιψία, η αυξημένη όρεξη για φαγητό, η απώλεια βάρους, αλλαγές στην όραση και κόπωση. Τα συμπτώματα ενδέχεται να εμφανιστούν αιφνιδίως.⁵

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) [90 – 95 % των περιπτώσεων]:

Περιλαμβάνει όλο το εύρος των μεταβολικών διαταραχών από την κατ' έξοχήν ινσουλινοαντίσταση επί εδάφους μικρής έλλειψης ινσουλίνης, μέχρι την σημαντική μείωση της παραγόμενης ποσότητας ινσουλίνης με συνοδή μικρή αντίσταση στη δράση της. Παλαιότερα καλούταν και «μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης» ή «διαβήτης των ενηλίκων».^{1,2,3}

Τα συμπτώματα που παρατηρούνται είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα του ΣΔτ1, αλλά συχνά μικρότερης έντασης με αποτέλεσμα να μένει συχνά πολλά χρόνια υποδιαγνωσμένος, έως ότου εμφανιστούν οι πρώτες επιπλοκές.⁵

Άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη:

Οφείλονται σε άλλα αίτια όπως γενετικές διαταραχές στην λειτουργία των β – κυττάρων του παγκρέατος (Διαβήτης τύπου MODY) ή στην δράση της ινσουλίνης,

νόσους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (π.χ. κυστική ίνωση), επαγόμενοι από έκθεση σε φάρμακα, χημικές ουσίες, τοξίνες (θεραπευτικά σχήματα με γλυκοκορτικοειδή για την καταπολέμηση του ιού HIV ή μετά από μεταμόσχευση οργάνων).^{1,6,7}

Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔ κύησης) [7 - 18 % των κυήσεων]:

Ορίζεται ως ένα εύρος διαταραχών στον μεταβολισμό των υδατανθράκων ποικίλης βαρύτητας όπου η έναρξη ή πρώτη διάγνωση πραγματοποιείται κατά την εγκυμοσύνη, υπό την προϋπόθεση ότι κατά την έναρξη της κύησης δεν έχει διαγνωσθεί ύπαρξη ΣΔτ2. Οι γυναίκες με ΣΔ κύησης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών κατά την κύηση και τον τοκετό, αλλά και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2 στο μέλλον.^{1-3,5}

Τόσο ο ΣΔτ1 όσο και ο ΣΔτ2 αποτελούν ένα ευρύ φάσμα μεταβολικών διαταραχών στις οποίες τόσο τα κλινικά σημεία όσο και η εξέλιξη της νόσου ποικίλουν. Η ταξινόμηση της νόσου είναι πολύ σημαντική για τον προσδιορισμό της κατάλληλης θεραπείας, ωστόσο κάποιοι ασθενείς δεν μπορούν να χαρακτηριστούν με ακρίβεια ως διαβητικοί τύπου 1 ή 2 την στιγμή της διάγνωσης.

Το «παραδοσιακό» μοτίβο όπου ο ΣΔτ2 εντοπίζεται μόνο σε ενήλικες και ο ΣΔτ1 μόνο σε παιδιά δεν έχει πια ρεαλιστική βάση. Περιστασιακά, ασθενείς με ΣΔτ2 μπορεί να παρουσιάσουν κετοξέωση. Τα παιδιά με ΣΔτ1 τυπικά εμφανίζουν πολυουρία και πολυδιψία και περίπου το 1/3 κετοξέωση. Η εμφάνιση του ΣΔτ1 μπορεί να ποικίλει στους ενήλικες και να μην εκδηλώνεται με τα τυπικά συμπτώματα που εμφανίζουν τα παιδιά. Παρ' όλες τις δυσκολίες ταξινόμησης της νόσου ανάλογα με το περιστατικό, η πραγματική διάγνωση καθίσταται πιο ξεκάθαρη με την πάροδο του χρόνου.⁷

Λόγω των διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συμμετέχουν στην διαμόρφωση της παθολογίας του ΣΔτ2, οι ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται σε αυτήν την κατηγορία ενδέχεται να μειωθούν λόγω εντοπισμού συγκεκριμένης γενετικής ή μη διαταραχής που θα τους εντάσσει σε κάποια συγκεκριμένη ειδική κατηγορία.⁴

1.3 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΝΟΣΟΥ:

Ο αριθμός των θανάτων από μη μεταδοτικές ασθένειες έχει αυξηθεί παγκοσμίως ραγδαία. Το 2012, 38 εκατομμύρια θάνατοι από μη μεταδοτικές νόσους καταγράφησαν, οι κυριότερες των οποίων ήταν τα καρδιαγγειακά νοσήματα (46,2 % των περιστατικών), οι καρκίνοι (21,7 % των περιστατικών), τα νοσήματα του αναπνευστικού (10,7 % των περιστατικών) και ο διαβήτης (4 % των περιστατικών).⁸ Σύμφωνα με τον International Diabetes Federation (IDF), υπολογίζεται ότι αυτή τη στιγμή παγκοσμίως 415 εκατομμύρια ενήλικες πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, 193 εκατομμύρια εκ των οποίων παραμένουν αδιάγνωστα, οδηγώντας σε αύξηση των μακροχρόνιων επιπλοκών και των υγειονομικών δαπανών.^{9 10} Επιπλέον, 318 εκατομμύρια ενήλικες υπολογίζεται ότι πάσχουν από από διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη και συνεπώς έχουν αυξημένο κίνδυνο κάποια στιγμή να νοσήσουν. Αν η αύξηση αυτή δεν αναχαιτιστεί, το έτος 2040 υπολογίζεται ότι 642 εκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως θα πάσχουν από την νόσο.⁹ Η πλειονότητα των διαβητικών ατόμων διαμένουν σε χαμηλού ή μετρίου εισοδήματος χώρες στις οποίες αναμένεται να σημειωθεί σημαντική αύξηση των περιστατικών εντός των επόμενων 22 ετών.¹¹ Το 83,8 % μάλιστα όλων των αδιάγνωστων περιστατικών εντοπίζεται στις περιοχές αυτές.¹⁰ Επιπλέον οι αναπτυσσόμενες χώρες αναμένεται να πληγούν σημαντικά από την «μάστιγα» του διαβήτη λόγω της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης και της αστικοποίησης.¹¹ Στις χώρες με υψηλό κατά κεφαλήν εισόδημα οι πάσχοντες από διαβήτη ανήκουν κυρίως στην ηλικιακή ομάδα > 50 ετών (74%) , ενώ στις πιο ασθενείς οικονομικά χώρες η ασθένεια εκδηλώνεται νωρίτερα. (59% των ασθενών έχουν ηλικία <50 ετών).¹¹

Σε αυτό το σημείο, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες , ο επιπολασμός του ΣΔτ1 και του ΣΔτ2 δεν αναφέρεται ξεχωριστά. Αυτό συμβαίνει καθώς κάθε ενήλικας με γλυκόζη αίματος μεγαλύτερη από μία κατωφλική τιμή κατηγοριοποιείται απλά ως διαβητικός. Συνεπώς, δεν μπορεί να προσδιορισθεί με ακρίβεια η αναλογία διαβητικών ασθενών τύπου 1 και τύπου 2. Αρκετές μελέτες που διενεργήθηκαν σε χώρες με υψηλό κατά κεφαλήν εισόδημα, υπολόγισαν ότι το 87 – 91 % περίπου των διαβητικών ασθενών έπασχαν από ΣΔτ2, το 7 – 12% έπασχαν από ΣΔτ1 και το 1 – 3 % από κάποιο άλλο είδος σακχαρώδους

διαβήτη. Αντίστοιχα δεδομένα για ασθενέστερες οικονομικά χώρες δεν είναι διαθέσιμα.⁹

Εντός Ευρωπαϊκής Ένωσης, ο μέσος επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται περί το 7,5 % για άτομα άνω των 20 ετών με τις τάσεις να διαφαίνονται αυξητικές, καθώς ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι η αύξηση θα αγγίξει το 21% εντός της εικοσαετίας. Το 50% μάλιστα του ευρωπαϊκού διαβητικού πληθυσμού θεωρείται ότι παραμένει αδιάγνωστο.¹²

Η συχνότητα του σακχαρώδους διαβήτη στην Ελλάδα (συμπεριλαμβανομένων των αδιάγνωστων περιστατικών) σύμφωνα με τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα κυμαίνεται στο 7 – 8 % , από το οποίο περίπου 95% πάσχουν από ΣΔτ2 και το υπόλοιπο 5% από ΣΔτ1.³ Συγκεκριμένα μελέτη των Tentolouris et al., η οποία διενεργήθηκε κατά την περίοδο 1996 -1999 σε δείγμα 8740 ατόμων, έδειξε ότι ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 ήταν 4,11%, ενώ του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 ήταν 0,17 %.¹³ Λίγα χρόνια αργότερα, αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, η οποία πραγματοποιήθηκε στην περιοχή της Αττικής κατά τα έτη 2001 – 2002 με δείγμα 3042 ενηλίκων, υπέδειξαν ότι ο επιπολασμός του ΣΔτ2 στους άνδρες ήταν 7,6% και στις γυναίκες 5,9%, ενώ 24% και 30% αντίστοιχα δεν γνώριζαν την ύπαρξη της νόσου.¹⁴ Παράλληλα, μελέτη των Gikas et al που πραγματοποιήθηκε το 2002 στο νησί της Σαλαμίνας με δείγμα 2805 κατοίκων ηλικίας 20 – 94 ετών υπέδειξε – αφού ελέγχθηκε ότι το δείγμα ήταν αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού – ότι ο επιπολασμός του διαβήτη στην Ελλάδα ήταν 8,2 %.¹⁵ Διαχρονικά λοιπόν, εντός ελληνικών συνόρων παρατηρείται μια αυξητική τάση της συχνότητας εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη από 2,4% το 1974, 3,1% το 1990 και 10,3 % το 2006).^{3,16}



Εικόνα 1.1: Υπολογισμός ατόμων (20-79 ετών) με Διαβήτη παγκοσμίως και ανά περιοχή το 2015 και το 2040. Προσαρμογή από IDF Diabetes Atlas Seventh Edition 2015⁹

1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Η διάγνωση του ΣΔτ2 σύμφωνα με τα τελευταία κριτήρια του 2016 του American Diabetes Association τίθεται ως ακολούθως:⁷

Παράμετρος	Φυσιολογικές τιμές	Προδιαβήτης	T2DM
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη [HbA _{1c} (%)]*	<5,7 %	5,7-6,4%	≥6,5%
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας **	<100 mg/dl (<5,6 mmol/L)	<u>Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG):</u> 100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)	≥126 mg/dL (≥7 mmol/L)
Γλυκόζη πλάσματος μετά από 2ωρη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης [OGTT]***	<140 mg/dL (<7,8 mmol/L)	<u>Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT):</u> 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L)	≥200 mg/dL (≥11,1 mmol/L)

Πίνακας 1.1 Κριτήρια διάγνωσης T2DM και προδιαβήτη.⁷

*Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη – Hemoglobin A1c [HbA_{1c}]: Δοκιμασία που μετρά την μέση γλυκόζη πλάσματος τους τελευταίους 2 με 3 μήνες. Η αιμοσφαιρίνη είναι το τμήμα του ερυθμού αιμοσφαιρίου που μεταφέρει οξυγόνο στα κύτταρα και μερικές φορές συνδέεται με την γλυκόζη στην κυκλοφορία του αίματος. Η δοκιμασία δείχνει την ποσότητα της γλυκόζης που έχει συνδεθεί με την αιμοσφαιρίνη, η οποία αντανακλά την ποσότητα γλυκόζης στην κυκλοφορία.

** Νηστεία ορίζεται η αποχή από την κατανάλωση τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες.

***Δίωρη από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης – Oral Glucose Tolerance Test (OGTT): Η δοκιμασία χρησιμοποιείται για την διάγνωση του Προδιαβήτη και του ΣΔτ2. Κατά την δοκιμασία – ύστερα από ολονύχτια νηστεία – χορηγούνται στο άτομο 75 γραμμάρια

γλυκόζης σε μορφή υδατικού διαλύματος και ακολουθούν αιμοληψίες και έλεγχος της γλυκαιμικής απόκρισης στα 30, 60, 90 και 120 λεπτά.⁷

1.5 ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ

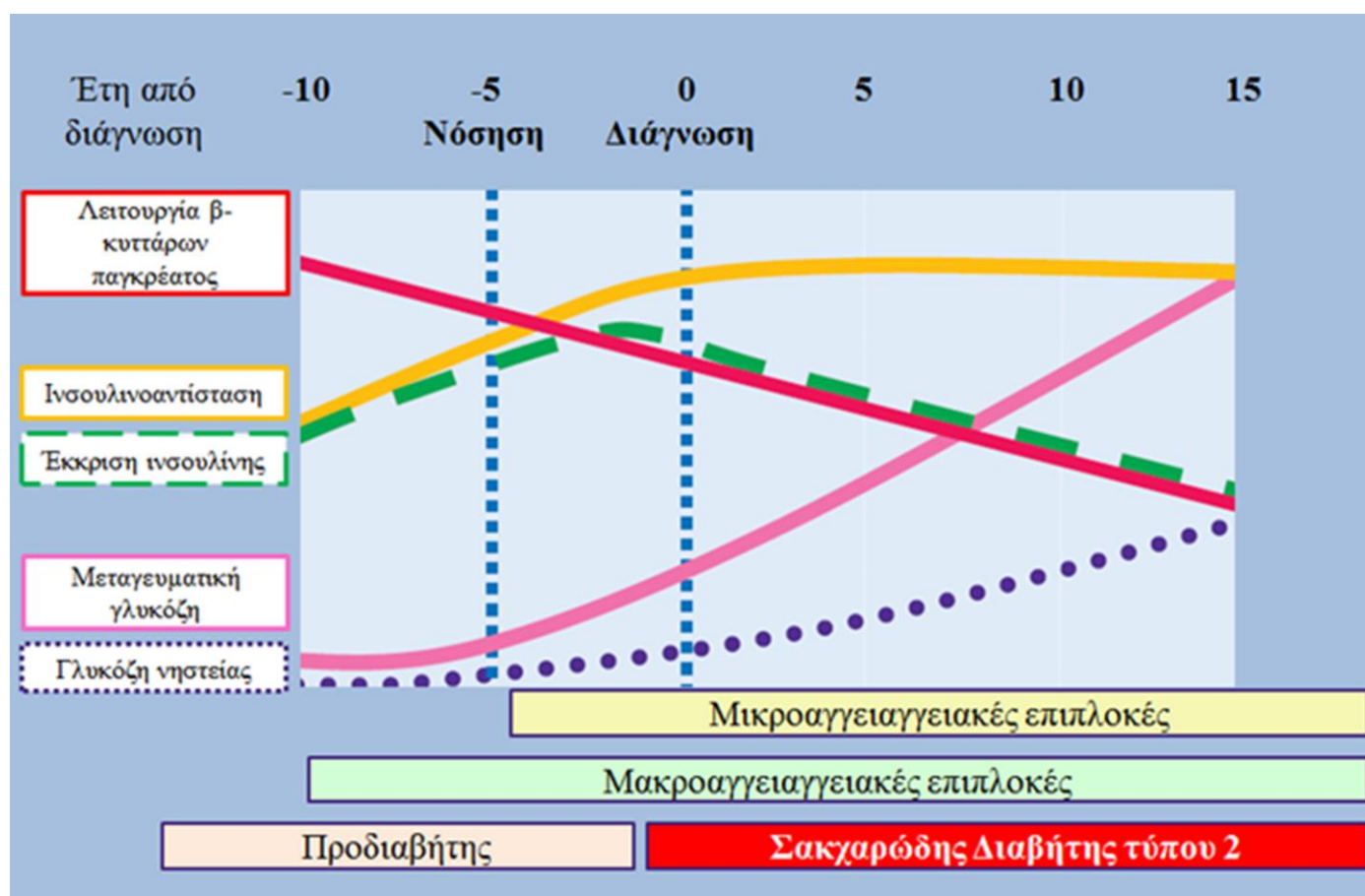
Στην προσπάθεια θέσπισης κριτηρίων για την διάγνωση του ΣΔτ2, βλέπουμε ότι προκύπτουν δύο ενδιάμεσες καταστάσεις η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη:

- Ως διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας – Impaired Fasting Glucose (IFG) ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η γλυκόζη αίματος νηστείας (μετά από νηστεία 8-12 ωρών) ανευρίσκεται υψηλότερη του φυσιολογικού και συγκεκριμένα εντός του εύρους 100-125 mg/dL.
- Ως διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη – Impaired Glucose Tolerance (IGT) ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία τα επίπεδα γλυκόζης αίματος είναι υψηλότερα από τα φυσιολογικά και από μετά από δίωρη δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη (OGTT) οι τιμές γλυκόζης πλάσματος είναι εντός του εύρους 140-199 mg/dL. (Ορισμοί σύμφωνα με την American Diabetes Association)

Οι δύο αυτές ενδιάμεσες καταστάσεις συνηθίζεται να αποκαλούνται από κοινού ως «προδιαβήτης». Παρ' όλα αυτά ο όρος «προδιαβήτης» έχει χαρακτηριστεί παραπλανητικός καθώς δεν είναι απαραίτητο ότι ένα άτομο σε αυτήν την κατάσταση θα αναπτύξει κάποια στιγμή την νόσο και επιπλέον ελαττώνει την σημασία άλλων παραγόντων κινδύνου όπως λόγου χάρη το οικογενειακό ιστορικό. Στον αντίποδα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει προτείνει την χρήση του όρου «Διάμεση υπεργλυκαιμία – Intermediate hyperglycaemia».¹⁷ Ένα σημαντικό στοιχείο είναι ότι η IFG και η IGT δεν θα πρέπει αντιμετωπίζονται ως ξεχωριστές κλινικές οντότητες αλλά ως παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσο.⁷ Πράγματι, τόσο η IGT όσο και η IFG έχουν συσχετιστεί με διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2, ενώ η IGT αποτελεί επιπλέον δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου.^{17,18}

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το 20-30% των ατόμων με IFG θα αναπτύξουν ΣΔτ2 μέσα στα επόμενα 5-10 χρόνια. Πράγματι, τα άτομα με γλυκόζη νηστείας μεταξύ 5,3-5,7 mmol/L έχουν 8% κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη μέσα στην επόμενη δεκαετία.¹⁹

Παγκοσμίως, 318 εκατομμύρια άνθρωποι – 6,7% του παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού – υπολογίζεται ότι έχουν διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη. Η πλειοψηφία εξ αυτών (69,2%) διεμένουν σε χαμηλού ή μέσου κατα κεφαλήν εισοδήματος χώρες. Μάλιστα τα 31,7 εκατομμύρια – περίπου το 10% - αντιπροσωπεύουν τον ευρωπαϊκό πληθυσμό. Μέχρι το έτος 2040, ο αριθμός των ατόμων με IGT υπολογίζεται ότι θα φτάσει τα 482 εκατομμύρια (7,8% του παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού).⁹



Εικόνα 1.2 : Ιστορία φυσικής εξέλιξης ΣΔτ2. Προσαρμογή από το Textbook of Diabetes 4th edition ¹⁷

1.6 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΔ

Οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις οι οποίες εγείρουν την υποψία για ύπαρξη ΣΔ είναι οι εξής:

- Πολυδιψία
- Πολυουρία & Αφυδάτωση
- Διαλλείπουσα νυκτουρία
- Πολυφαγία με ταυτόχρονη ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους
- Αισθητικές διαταραχές (θάμβος όρασης, κεφαλαλγίες)
- Κόπωση
- Γενικευμένη κακουχία
- Ναυτία
- Επαναλαμβανόμενες ή εμμένουσες βακτηριακές λοιμώξεις και μυκητιάσεις
- Διαβητική κετοξέωση
- Κώμα με αναπνοή Kussmaul
- Υπερωσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση^{4,17,20}

Πολυδιψία, πολυουρία

Οι εκδηλώσεις αυτές προκύπτουν λόγω του φαινομένου της ωσμωτικής διούρησης, ως αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων της γλυκόζης του πλάσματος. Τα συμπτώματα αυτά είναι μη ειδικά και μπορούν να εμφανιστούν τόσο στον ΣΔτ1 όσο και στον ΣΔτ2, αν και εντοπίζονται συνήθως πιο πρώιμα και πιο σοβαρή μορφή στον Τύπου 1. Ως πολυουρία ορίζεται ως αυξημένος όγκος ούρων – τουλάχιστον 3 λίτρα την ημέρα. Ταυτόχρονα, τα ούρα είναι υπερωσμωτικά με υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης σε αυτά, γεγονός που αντανakλά την αδυναμία επαναρρόφησης γλυκόζης από τα νεφρικά σωληνάρια που λαμβάνει χώρα από μία τιμή γλυκόζης πλάσματος και πάνω. Η αυξημένη αυτή απώλεια ύδατος μέσω των ούρων οδηγεί σε αφυδάτωση - εκδηλώνεται με ξηρότητα βλεννογόνων και δέρματος και μειωμένη σπαργή δέρματος - με επαγόμενη αύξηση του αισθήματος της δίψας. Η χρόνια υπεργλυκαιμία διαταράσσει επιπλέον την νεφρική ευαισθησία στην αντιδιουρητική ορμόνη – βασοπρεσσίνη με αποτέλεσμα να μην γίνεται αντιληπτή η δίψα παρά την υπερωσμωτικότητα του πλάσματος. Παράλληλα, προκαλείται υπογλυκαιμία που συχνά

οδηγεί σε ζάλη, υπόταση αλλά και πιο σοβαρές επιπλοκές όπως συγκοπτικό επεισόδιο.²⁰

Πολυφαγία με ταυτόχρονη ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους

Συνηθέστερα στον ΣΔτ1 εντοπίζεται το φαινόμενο της πολυφαγίας κατά το οποίο ορισμένοι νευρώνες ευαίσθητοι στην ινσουλίνη φαίνεται να χάνουν την λειτουργικότητά τους με αποτέλεσμα να εκκρίνονται συνεχώς ορεξιογόνοι παράγοντες που δρουν στα υποθαλαμικά κέντρα πείνας και κορεσμού. Επιπλέον, η μειωμένη παραγωγή ή πλήρης έλλειψη χολοκυστοκινίνης (ανορεξιογόνος ορμόνη) και τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών λόγω του στρες και της κακής γλυκαιμικής ρύθμισης φαίνεται να συνδράμουν στο αυξημένο αίσθημα πείνας. Τέλος, η μακροχρόνια έλλειψη ινσουλίνης οδηγεί σε μείωση του περιφερικού λιπώδους ιστού και συνεπώς σε μειωμένη παραγωγή της ορμόνης λεπτίνης η οποία φυσιολογικά καταστέλλει το αίσθημα της πείνας.^{17,20}

Η απώλεια σωματικού βάρους κατά κανόνα στον ΣΔτ1 είναι αποτέλεσμα της αυξημένης απώλειας γλυκόζης μέσω των ούρων – η οποία προκαλεί αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο - και της ένδειας ινσουλίνης, η οποία φυσιολογικά επιτελεί αναβολικό ρόλο. Συγκεκριμένα, η απώλεια της αναβολικής δράσης της ινσουλίνης προκαλεί μυϊκό καταβολισμό, ιδιαίτερα σε νέους άνδρες και αναφερόμενη μείωση της μυϊκής δύναμης.^{4,17,20}

Βακτηριακές λοιμώξεις και μυκητιάσεις

Η έκθεση των λευκοκυττάρων σε αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης και συγκεκριμένα μεγαλύτερες των 11 mmol/L προκαλεί διαταραχή της λειτουργίας των φαγοκυττάρων και άλλων ανοσολογικών αποκρίσεων. Η διαδικασία αυτή σε συνδυασμό με την αυξημένη διαθεσιμότητα γλυκόζης προς τους ιστούς (που αποτελεί υπόστρωμα ανάπτυξης βακτηρίων και μυκήτων) διευκολύνει την εγκαθίδρυση βακτηριακών λοιμώξεων και μυκητιάσεων. Ιδιαίτερα συχνές είναι οι λοιμώξεις από ζύμες όπως λόγω χάρη η κολπική καντιντίαση στις γυναίκες (λοίμωξη από *Candida albicans*) που εκδηλώνεται με έντονο κνησμό των γεννητικών οργάνων και η βαλανίτιδα στους άνδρες. Όσον αφορά τις βακτηριακές λοιμώξεις συχνές είναι οι αιδιοκολπίτιδες καθώς και η λοίμωξη από στελέχη όπως ο *Staphylococcus postules*, ο *Staphylococcus boils* και ο *Staphylococcus carbuncles* συνηθέστερα στην αρχική

διάγνωση παιδιών με ΣΔτ1. Νεκρωτικές και θνησιγόνες σοβαρές λοιμώξεις έχουν καταγραφεί αλλά είναι εξαιρετικά σπάνιες.^{4,17,20}

Διαβητική κετοξέωση

Η Διαβητική κετοξέωση κατά κανόνα συμβαίνει συμβαίνει σε άτομα με ΣΔτ1, ενώ συχνά αποτελεί την πρώτη αιτία εκδήλωσης και διάγνωσης της νόσου. Χαρακτηρίζεται από την τριάδα της υπεργλυκαιμίας, της οξέωσης και της κετονουρίας. Προκαλείται ως αποτέλεσμα της πλήρους ή μερικής ένδειας ινσουλίνης με αποτέλεσμα η γλυκόζη να χρησιμοποιείται αναποτελεσματικά από τους ιστούς. Το πρόβλημα αυτό σε συνδυασμό με την αυξημένη νεογλυκογένεση προκαλεί υπεργλυκαιμία και ακολούθως οσμωτική διούρηση και υπογλυκαιμία. Ακολούθως, διεγείρεται η έκκριση κατεχολαμινών που διεγείρουν την λιπόλυση ως μεταβολική οδό για την απόδοση ενέργειας. Τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα οδηγούνται μέσω β-οξειδωσης προς σχηματισμό κετονικών σωμάτων, η χρήση των οποίων όμως από τους περιφερικούς ιστούς είναι ελαττωμένη. Συνεπώς, η συσσώρευση των κετονικών σωμάτων μειώνει το pH του αίματος και προκαλεί μεταβολική οξέωση. Αντιρροπιστικά, ο οργανισμός αυξάνει την συχνότητα και το βάθος των αναπνοών (αναπνοή Kussmaul), η απόπνοια των οποίων έχει την χαρακτηριστική οσμή «σάπιου μήλου» ή «ακετόνης» λόγω της κυκλοφορίας κετονικών σωμάτων. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν επίσης εξαιρετικά σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Σε ένα 10% των περιπτώσεων ο ασθενής οδηγείται σε καταπληξία και κώμα το οποίο χρήζει πολύ αποτελεσματικής διαχείρισης προκειμένου το άτομο να μην καταλήξει.^{4,20,21,22,23}

Υπερωσμωτική υπεργλυκαιμική κατάσταση:

Η κατάσταση αυτή εντοπίζεται αποκλειστικά σε ασθενείς με ΣΔτ2. Συχνά προηγείται πολυήμερη αδιαθεσία ενώ η βασική κλινική εκδήλωση είναι η σοβαρού βαθμού αφυδάτωση και υπερνατριαιμία, με συνοδά προβλήματα όπως σύγχυση, και εστιακά νευρολογικά προβλήματα που συχνά συγχέονται με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μέχρι πρότεινως, χρησιμοποιούνταν ο όρος υπερωσμωτικό μη κετωτικό κώμα ο οποίος ωστόσο έχει εγκαταληφθεί καθώς λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων θα πέσει τελικά σε κώμα με συνοδούς σπασμούς.

Βασική διαφορά από την διαβητική κετοξέωση είναι ότι στην κατάσταση αυτή δεν διαγιγνώσκεται σημαντική κετοξέωση. Αυτό ενδεχομένως συμβαίνει λόγω της

ύπαρξης ινσουλίνης στον ΣΔτ2 η οποία επαρκεί ώστε να καταστείλλει την λιπόλυση και ακολούθως της κετογένεσης αλλά δεν επαρκεί τόσο ώστε να προλάβει την υπεργλυκαιμία. Επιπλέον η ίδια η υπερωσμωτικότητα ενδέχεται να μειώνει την λιπόλυση, περιορίζοντας τον αριθμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων που είναι διαθέσιμα για κετογένεση.^{17 20 21}

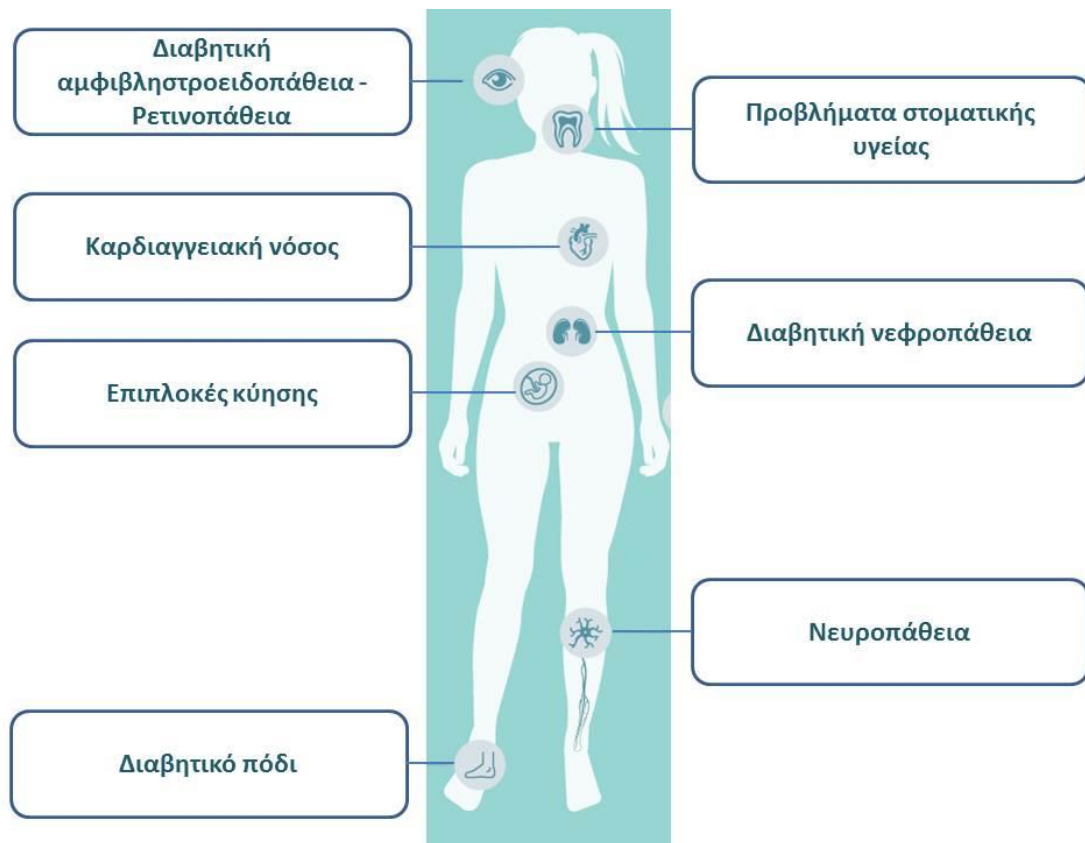
1.7 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Οι πάσχοντες από ΣΔ μακροπρόθεσμα ενδέχεται να παρουσιάσουν κάποιες επιπλέον κλινικές εκδηλώσεις συχνά μάλιστα απειλητικές για την ζωή. Τα συνεχώς αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές ασθένειες που επηρεάζουν την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία, τους οφθαλμούς, τους νεφρούς και το νευρικό σύστημα ενώ οι πάσχοντες είναι και ιδιαίτερα επιρρεπείς στις λοιμώξεις όπως ήδη αναφέρθηκε.⁹

Ο ΣΔ προκαλεί εξωκυττάρια σύνθεση πρωτεϊνών και πάχυνση των μεμβρανών των τριχοειδών διαμορφώνοντας έτσι το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της μικροαγγειακής νόσου. Οι αλλαγές αυτές σε συνδυασμό με αυξημένα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης, οξειδωτικό στρες, χαμηλού βαθμού υποκείμενη φλεγμονή και την σύνθεση νέου αγγειακού δικτύου οδηγούν στην εκδήλωση μακροαγγειακών επιπλοκών.²⁴

Τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν μεγάλη μείωση στα «κλασσικά» συμπτώματα του διαβήτη τα τελευταία 20 χρόνια στις χώρες με υψηλό εισόδημα, ιδιαίτερα στα εμφράγματα, τα εγκεφαλικά, τους ακρωτηριασμούς και την θνησιμότητα. Αυτές οι αλλαγές συνδέονται με αλλαγή των αιτιών θνησιμότητας από την νόσο. Στην Αμερική λόγω χάρη παρατηρείται σημαντική μείωση των μακροαγγειακών επιπλοκών στα άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, γεγονός που αντανακλάται στο ότι μεγάλη μερίδα των επιπλοκών τώρα πλήττει άτομα μικρότερης ηλικίας (45-65 ετών).

Επιπλέον η μειωμένη θνησιμότητα σε συνδυασμό με την αυξανόμενη επίπτωση του ΣΔ έχει αυξήσει τον μέσο όρο του χρόνου που πάσχει κάποιος από διαβήτη με αποτέλεσμα να παρατηρούνται διαφοροποιήσεις, συμπεριλαμβανομένων υψηλότερων ποσοστών νεφρικής νόσου, ανικανότητας σχετιζόμενης με την ηλικία και καρκίνων.²⁵



Εικόνα 1.3: Μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές Σακχαρώδους Διαβήτη.⁹

Μακροαγγειακές επιπλοκές:

Στις μακροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνονται:

- Στεφανιαία νόσος / Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Αθηρομάτωση αορτής, καρωτίδων, λαγόνιων, νεφρικών, μεσεντέριων
- Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
- Περιφερική αγγειακή νόσος.
- Υπέρταση ^{1,20}

Η μακροαγγειοπάθεια δεν διαφέρει από την συνήθη αθηρωμάτωση όσον αφορά στα κλινικά σημεία. Η βασική διαφοροποίηση έγκειται στην ταχύτητα εξέλιξης και προόδου της νόσου καθώς και στην νεαρή ηλικία εμφάνισής της. Τα άτομα με ΣΔ εκτός από υπεργλυκαιμία παρουσιάζουν αυξημένα τριγλυκερίδια [Triglycerides

(TGL)] τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά, μειωμένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας [High density lipoprotein (HDL)] και αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας [Low density lipoprotein (LDL)], αυξημένη πηκτικότητα αίματος και διαταραχή της ινωδόλυσης. Συνεπώς, αυξάνεται το οξειδωτικό στρες και ευνοείται η φλεγμονή που ευνοούν την διαδικασία της αθηρωμάτωσης.²⁶

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM)

Το OEM είναι αρκετά συχνό σε ασθενείς με ΣΔ καθώς υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ αυτού και των συγκεντρώσεων γλυκόζης πλάσματος τόσο στην νηστεία όσο και μεταγευματικά. Μάλιστα συχνά τα άτομα με ΣΔτ2 διαγιγνώσκονται κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο λόγω οξέος εμφράγματος αν και συχνά δημιουργείται σύγχυση στην διαφορική διάγνωση καθώς σε καταστάσεις όπως το OEM συχνά εντοπίζεται υπεργλυκαιμία λόγω στρες, η οποία όμως σταδιακά υποχωρεί.^{7,17}

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ)

Οι αποφρακτικές βλάβες στις αρτηρίες του εγκεφάλου και τις καρωτίδες είναι πιο σοβαρές και ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ αισθητά μεγαλύτερος στα άτομα με διαβήτη. Οι κλινικές εκδηλώσεις δεν παρουσιάζουν διαφορά σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα. Η επίπτωση προηγούμενης διάγνωσης ΣΔ σε άτομα με ΑΕΕ είναι 8 – 28 % αλλά ένα επιπλέον ποσοστό 6 – 24 % έχουν αδιάγνωστη δυσγλυκαιμία. Η συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος κατά την εμφάνιση του ΑΕΕ αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα.^{7,17}

Περιφερική αγγειακή νόσος

Η προσβολή των περιφερικών αγγείων εκδηλώνεται συνήθως με περιφερικούς θρόμβους, αίσθημα ψύχους στα κάτω άκρα, διαλείπουσα χωλότητα έως και άλγος ηρεμίας σε πιο σοβαρά περιστατικά.^{7,17}

Υπέρταση

Αποτελεί συχνό συνοδό νόσημα του ΣΔ και συνιστά σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου αλλά και μικροαγγειακών επιπλοκών. Στους ασθενείς με ΣΔτ1 η υπέρταση είναι συχνά αποτέλεσμα υποκείμενης διαβητικής νεφροπάθειας, ενώ στον ΣΔτ2 συνήθως συνυπάρχει με άλλους παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου.^{7,17}

Μικροαγγειακές επιπλοκές

Στις μικροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνονται:

- Διαβητική νευροπάθεια
- Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
- Διαβητική νεφροπάθεια ^{7,17}

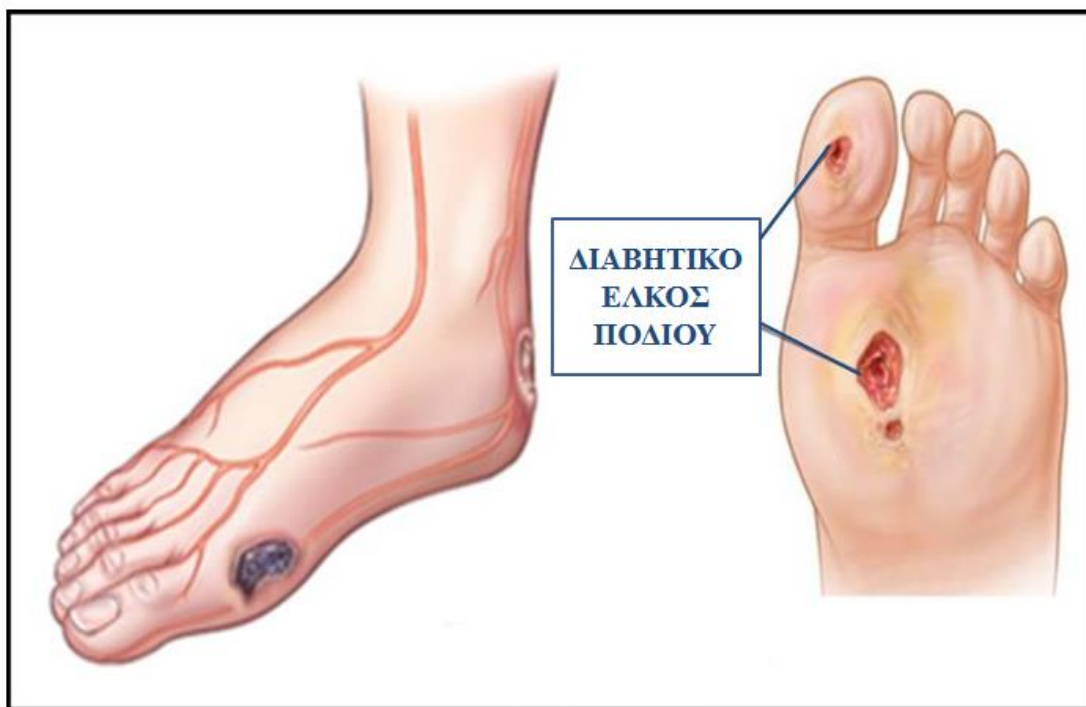
Διαβητική νευροπάθεια

Οι νευροπαθητικές βλάβες –επακόλουθο μεταβολικών διαταραχών των νευρώνων – διακρίνονται σε περιφερική νευροπάθεια και αυτόνομη νευροπάθεια. Ο όρος περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει την αισθητικο-κινητική πολυνευροπάθεια, την οξεία μονονευροπάθεια, τη ριζοπάθεια και την μυϊκή ατροφία. Η αυτόνομη νευροπάθεια χρησιμοποιείται για να περιγράψει σύνδρομα όπως την γαστροπάρεση, τη χρόνια δυσκοιλιότητα ή τη διάρροια, την ορθοστατική υπόταση, τη στυτική δυσλειτουργία, τη δυσλειτουργία ουροδόχου κύστης και τις καρδιακές αρρυθμίες.

Η πιο συχνή διαταραχή είναι η διάχυτη συμμετρική νευροπάθεια η οποία υπολογίζεται ότι πλήττει το 7 – 60 % των ατόμων με διαβήτη, εύρος που εξαρτάται από τα κριτήρια και τις μεθόδους διάγνωσης της νευροπάθειας. Η επίπτωση αυξάνεται τόσο με την αύξηση της ηλικίας όσο και με την διάρκεια της νόσου.

Η διαβητική μυοατροφία μπορεί να εκδηλωθεί με απώλεια σωματικού βάρους και αδυναμία καθώς πραγματοποιείται μυϊκός καταβολισμός.

Το σύνδρομο του «Διαβητικού ποδιού» εκδηλώνεται στο 25% περίπου των διαβητικών ασθενών. Η παρουσία μαύρου δαχτύλου συνδέεται ειδικά με ΣΔτ2. Σταδιακά παρατηρείται απώλεια του αισθήματος πόνου, ξηροδερμία και σχηματισμός κάλλων. Η απώλεια αισθήματος πόνου δεν γίνεται συνήθως αντιληπτή, παρά μόνο κατά την εμφάνιση εμφανούς τραύματος. Στην μελέτη EURODIALE, η ύπαρξη ελκών ποδιού με ταυτόχρονη παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά ακρωτηριασμών και θνησιμότητας. ^{7 17 20 21}



Εικόνα 1.4: Τυπική εικόνα έλκους διαβητικού ποδιού. Προσαρμογή από lookfordiagnosis.com

Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η ρετινοπάθεια είναι μια μικροαγγειακή επιπλοκή που εμφανίζεται τόσο στο ΣΔτ1 όσο και στον ΣΔτ2. Η επίπτωση της νόσου σχετίζεται τόσο με τα έτη νόσησης από διαβήτη όσο και με την γλυκαιμική ρύθμιση. Αποτελεί την πρώτη αιτία τύφλωσης στον πληθυσμό ηλικίας 20-74 ετών. Αποτελεσματική ρύθμιση του σακχάρου και έλεγχος της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας σχετίζεται με πρόληψη ή/και καθυστέρηση της εκδήλωσης των αλλοιώσεων.

ΣΔτ1: Η ρετινοπάθεια υπολογίζεται ότι χρειάζεται περίπου 5 χρόνια για να αναπτυχθεί από την στιγμή που αρχίζει να υφίσταται.

ΣΔτ2: Οι ασθενείς με ΣΔτ2 κατά κανόνα παραμένουν για καιρό αδιάγνωστοι και συνεπώς αρρυθμιστοι. Έτσι, κατά την στιγμή της διάγνωσης εμφανίζουν ήδη συμπτώματα ή αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου.

Η διάγνωση της νόσου σε όσο το δυνατόν πιο πρώιμο στάδιο, και η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας μπορεί να επαναφέρει την ροή του αίματος στα φυσιολογικά επίπεδα σταθεροποιώντας την πορεία της ρετινοπάθειας.²⁰

Διαβητική νεφροπάθεια:

Η διαβητική νεφροπάθεια προσβάλλει το 20-40% των διαβητικών ασθενών και αποτελεί την κύρια αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Οι ασθενείς με αυξημένο λόγο αλβουμίνης/ κρεατινίνης, πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης [Glomerular Filtration Rate (GFR)], ρετινοπάθεια, υπέρταση, δυσλιπιδαιμίες και/ ή αυξημένο ουρικό οξύ και οικογενειακό ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου είναι πιο πιθανό να εκδηλώσουν τη νόσο. Ο σταθερά αυξημένος λόγος αλβουμίνης/ κρεατινίνης είναι πρώιμος δείκτης διαβητικής νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔτ1 και δείκτης για την εξέλιξη της νόσου στους ασθενείς με ΣΔτ2. Επιπλέον, είναι αξιόπιστος δείκτης εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου στα διαβητικά άτομα.

Στην διαχείριση της επιπλοκή αυτής του Σακχαρώδους Διαβήτη αναδεικνύεται ο σημαντικός ρόλος του διαιτολόγου στην διαχείριση των ασθενών. Τα άτομα που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μέσω τεχνητού νεφρού θα πρέπει να λαμβάνουν 0,8 g πρωτεΐνης/ kg σωματικού βάρους την ημέρα και να ρυθμίσουν τα επίπεδα γλυκόζης τους κοντά στα φυσιολογικά έτσι ώστε να μειώσουν τον κίνδυνο και να καθυστερήσουν την εξέλιξη της νόσου.

Άλλες επιπλοκές:

Άλλες επιπλοκές που ενδέχεται να εμφανιστούν είναι επιπλοκές της κύησης με ανώμαλη ανάπτυξη του εμβρύου, εξαιρετικά επιθετική περιοδοντίτιδα, αλλαγές στη γεύση και υπερπαραγωγή σιέλου. Επιπλέον εντοπίζεται ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ανεπιτυχούς ρύθμισης του ΣΔ και της κατάθλιψης.^{17,27,28}

1.8 ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η αύξηση των διαβητικών ασθενών αλλά και η επιμύκνωση του προσδόκιμου επιβίωσης αυτών λόγω πιο εξειδικευμένης πλέον διαχείρισης της νόσου, οδηγεί σε αυξανόμενα κόστη που δαπανώνται για την νόσο. Συγκεκριμένα, το 12% των παγκόσμιων εξόδων για την υγεία δαπανάται για τον διαβήτη⁹ ενώ οι

δαπάνες υγείας για ένα διαβητικό άτομο είναι 2-3 φορές μεγαλύτερες σε σχέση με ένα μη διαβητικό άτομο. Τα κόστη περιλαμβάνουν την αυξημένη χρήση των υπηρεσιών υγείας (ιδιωτικών και δημόσιων), την απώλεια παραγωγικότητας και την ανικανότητα λόγω της ύπαρξης της νόσου.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο είναι η ανισότητα στις παροχές υγείας μεταξύ των επιμέρους περιοχών ή χωρών. Συγκεκριμένα, μόνο το 19% του παγκόσμιου προϋπολογισμού για την υγεία δαπανήθηκε σε χώρες χαμηλού ή μέτριου κατά κεφαλήν εισοδήματος, παρ' ότι το 75,4% του διαβητικού πληθυσμού κατοικεί σε αυτές. Ωστόσο, οι δαπάνες για την αντιμετώπιση του διαβήτη αποτελούν το 60% των συνολικών δαπανών για την υγεία σε Αμερική, Κίνα και Γερμανία, μολονότι μόνο το 35,1% των διαβητικών ασθενών διαμένει σε αυτές. Η εικόνα αυτή επεκτείνεται και σε επιμέρους περιοχές εντός των χωρών.

Επιπλέον, πρέπει να διευκρινιστεί ότι κατά κανόνα τα άτομα που διαμένουν σε χώρες χαμηλού ή μετρίου κατά κεφαλήν εισοδήματος δαπανούν περισσότερα χρήματα σε υπηρεσίες υγείας καθώς δεν έχουν συχνά πρόσβαση σε ασφαλιστικά προγράμματα υγείας και δημόσιες υπηρεσίες υγείας.⁹

Στην Ευρώπη ο παγκόσμιος ενήλικος πληθυσμός αναμένεται να παραμείνει σταθερός μέχρι το έτος 2040, ωστόσο η γήρανση του πληθυσμού θα αυξήσει τον κίνδυνο νόσησης από ΣΔ και συνεπώς τις δαπάνες υγείας. Το έτος 2015 το 9 % του συνολικού ευρωπαϊκού προϋπολογισμού για την υγεία δαπανήθηκε για τον διαβήτη.⁹ Στοιχεία από την Μεγάλη Βρετανία και συγκεκριμένα από την μελέτη T2ARDIS υποδεικνύουν ότι το μέσο κόστος υπηρεσιών υγείας ανά διαβητικό ασθενή το έτος 2000 ήταν £1738 (€2639). Επιπλέον, έρευνα που διενεργήθηκε από την Diabetes UK έδειξε ότι κατά την διάρκεια της δεκαετίας 1997 - 2007, το μέσο κόστος υπηρεσιών υγείας για τους διαβητικούς ασθενείς αυξήθηκε κατά 89%. Παράλληλα, η μελέτη CODE-2 (The Cost of Diabetes Type II in Europe) που πραγματοποιήθηκε σε οχτώ ευρωπαϊκές χώρες έδειξε ότι τα συνολικά ετήσια ιατρικά κόστη για τον ΣΔτ2 ήταν 29 εκατομμύρια €. ^{17,29}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

2.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ:

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης ρυθμίζεται από ένα κύκλο αλληλεπίδρασης μεταξύ των β-κυττάρων του παγκρέατος και των ινσουλινοευαίσθητων ιστών. Η ινσουλίνη απελευθερώνεται σε απάντηση της διέγερσης των β-κυττάρων και προκαλεί πρόσληψη γλυκόζης, αμινοξέων και λιπαρών οξέων από τους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς. Ακολουθώντας, οι ιστοί αυτοί ανατροφοδοτούν τα β-κύτταρα με πληροφορία σχετικά με τις ανάγκες τους σε ινσουλίνη πιθανώς μέσω ορμονικών και νευρικών σημάτων.³⁰

Αναλυτικότερα, η γλυκόζη προέρχεται από 3 πηγές: την εντερική απορρόφηση λόγω πέψης των υδατανθράκων της τροφής, την γλυκονεογένεση και την γλυκογονόλυση.

Σε κατάσταση νηστείας, η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα παραμένει σχετικά σταθερή, το οποίο υποδεικνύει ότι τα ποσοστά της παραγόμενης και της καταναλισκόμενης γλυκόζης εξισορροπούνται.³¹

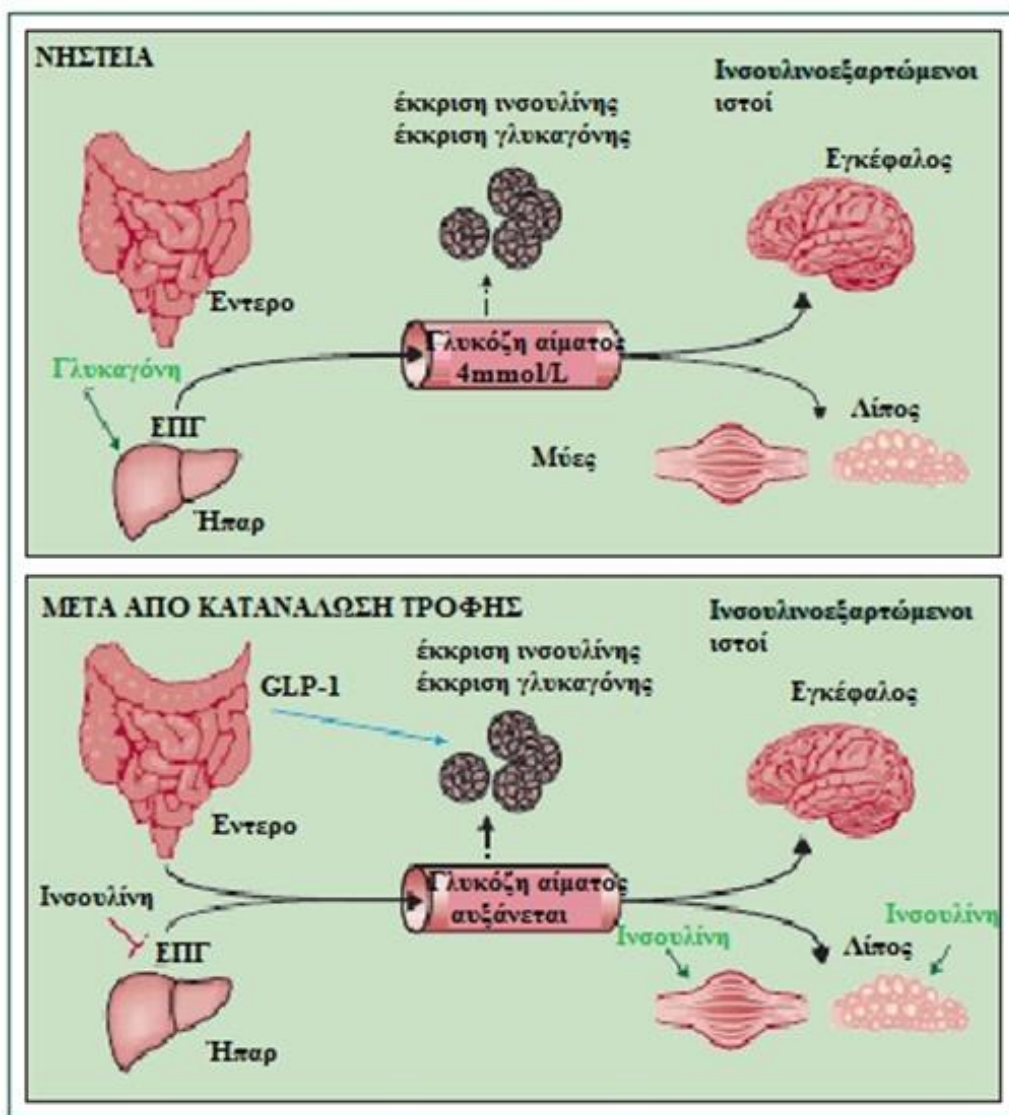
Μετά από ένα γεύμα, η απορροφούμενη γλυκόζη που προκύπτει από την πέψη των υδατανθράκων εισέρχεται στην κυκλοφορία. Καθώς η γλυκόζη απορροφάται από το έντερο, η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης καταστέλλεται, ενώ επιταχύνεται η αξιοποίηση της γλυκόζης από το ήπαρ, τους μύες και τον λιπώδη ιστό.³² Με αυτόν τον τρόπο, η εξωγενής γλυκόζη αφομοιώνεται και η συγκέντρωση στο πλάσμα επανέρχεται στα επίπεδα νηστείας. Η ινσουλίνη είναι η κύρια ορμόνη που ρυθμίζει τον παραπάνω ομοιοστατικό μηχανισμό.³³

Η γλυκαγόνη είναι μία ισχυρή υπεργλυκαιμική ορμόνη που δρα σχεδόν αποκλειστικά στο ήπαρ με σκοπό να αυξήσει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης σε πολύ σύντομο χρόνο.

Η πέψη των υδατανθράκων προκαλεί μία ταχεία αύξηση στην συγκέντρωση της ινσουλίνης και μείωση στην συγκέντρωση της γλυκαγόνης. Η αύξηση της ινσουλίνης, η οποία συμβαίνει πριν την μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στην κυκλοφορία, διαμεσολαβείται από ορμονικά σήματα προερχόμενα από την γαστρεντερική οδό.³¹ Η πρώιμη έκκριση ινσουλίνης επιτρέπει αυξημένη διάθεση της

γλυκόζης κατά την απορρόφηση της και προλαμβάνει την υπεργλυκαιμία. Αν η αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης πραγματοποιούνταν μόνο μετά την είσοδο της γλυκόζης στην κυκλοφορία, τότε θα απαιτούνταν πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις της ορμόνης ώστε να αποκατασταθεί η γλυκαιμική ισορροπία.

Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος και η περιφερική ινσουλινοαντίσταση αποτελούν αναγκαίες συνθήκες για την εκδήλωση της υπεργλυκαιμίας. Καθώς παρουσιάζεται έλλειψη ινσουλίνης (είτε στην απόλυτη ποσότητα είτε στην δράση της), τα επίπεδα γλυκαγόνης αυξάνουν. Η πτώση του λόγου ινσουλίνης/γλυκαγόνης διεγείρει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ (Βασική υπεργλυκαιμία). Παράλληλα, η μείωση στην συγκέντρωση ινσουλίνης του πλάσματος μειώνει την αξιοποίηση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς (μεταγευματική υπεργλυκαιμία).³¹



Εικόνα 2.1: Ομοιοστατικός μηχανισμός ρύθμισης γλυκόζης. Προσαρμογή από Nolan et al³⁴

❖ *Νηστεία:*

Η σγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης (ΕΠΓ - Ηπατική γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση) και της αξιοποίησης της γλυκόζης από τους ινσουλινοανεξάρτητους ιστούς όπως ο εγκέφαλος. Η ΕΠΓ προλαμβάνει την υπογλυκαιμία και ενισχύεται σε καταστάσεις χαμηλού λόγου ινσουλίνη/ γλυκαγόνη στο πλάσμα. Ο εγκέφαλος εξαρτάται από την γλυκόζη και συνεπώς οι λοιποί ιστοί όπως το μυοκάρδιο και οι σκελετικοί μύες χρησιμοποιούν ως καύσιμη ύλη μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα προερχόμενα από την επαγόμενη λιπόλυση του λιπώδους ιστού.

❖ Μεταγευματικό στάδιο:

Μετά από την κατανάλωση υδατανθρακούχου γεύματος η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα αυξάνει λόγω της εντερικής απορρόφησης. Η απορρόφηση αυτή ενεργοποιεί την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα. Παράλληλα, η ΕΠΓ καταστέλλεται και ενεργοποιείται η πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ινσουλινοευαίσθητους ιστούς (μυοκάρδιο, σκελετικοί μύες, λιπώδης ιστός). Ταυτόχρονα πραγματοποιείται έκκριση ινκρετινών όπως ο παράγοντας Glycagon like peptide 1 (GLP-1) [μυμητικό πεπτίδιο-1 γλυκαγόνης] το οποίο αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης. Τέλος, ο ρυθμός λιπόλυσης αρχίζει να μειώνεται και ενισχύεται η αναβολική διαδικασία. Τα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος επανέρχονται στα επίπεδα νηστείας περίπου στις 2 ώρες από τη λήψη του γεύματος.

2.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΔτ2:

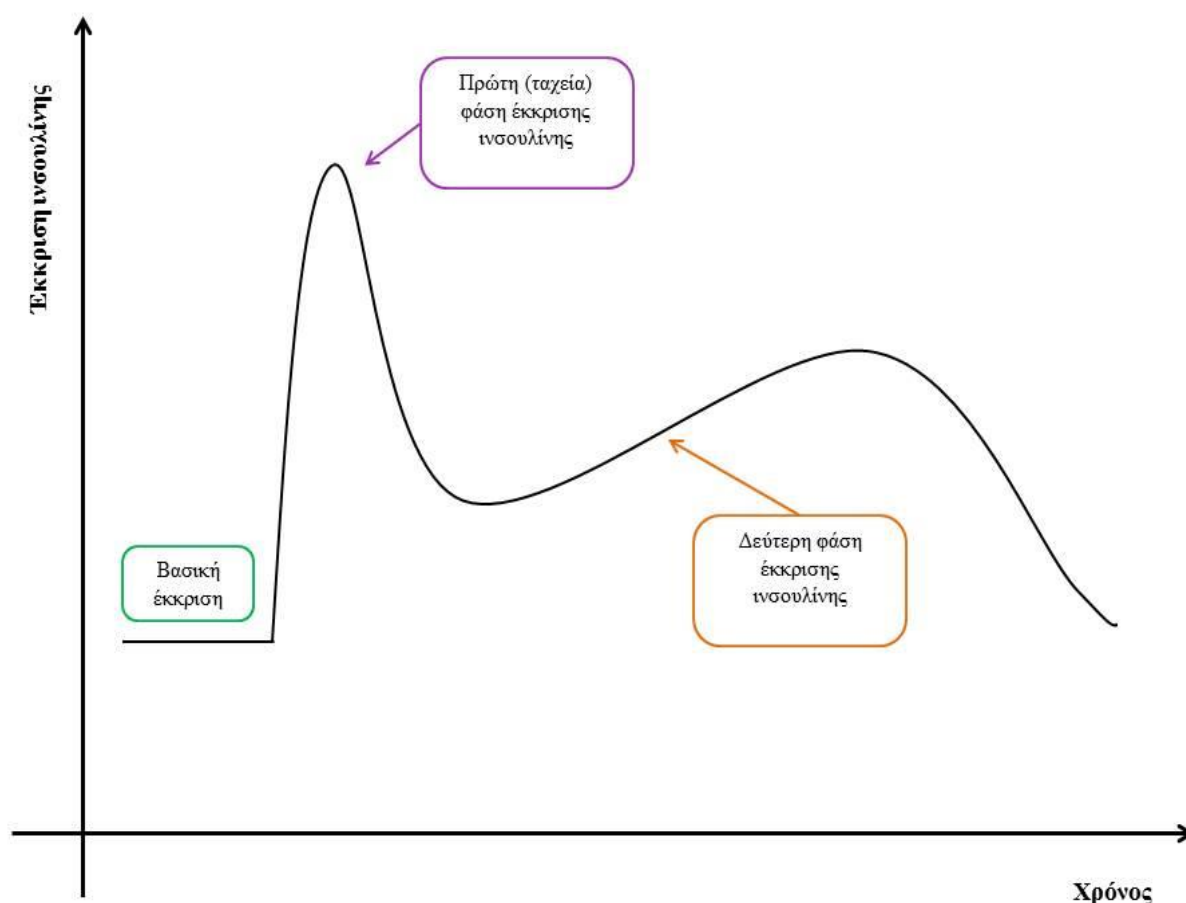
Ο ΣΔτ2 είναι μία ετερογενής διαταραχή που οφείλεται σε έναν συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν δυσμενώς την λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος και την ινσουλινοευαισθησία των ιστών.¹⁷

Φυσιολογικά, όσο μειώνεται η ινσουλινοευαισθησία (όπως λόγω χάρη στην κύηση και την παχυσαρκία), η λειτουργία των β-κυττάρων αυξάνεται λόγω των μεγαλύτερων απαιτήσεων σε ινσουλίνη, στην προσπάθεια διατήρησης φυσιολογικής ανοχής στην γλυκόζη. Τα αποτελέσματα προοπτικών μελετών έχουν δείξει ότι στα άτομα που πάσχουν από διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη που μεταπίπτει σε ΣΔτ2, τα β-κύτταρα αδυνατούν να αντισταθμίσουν την ινσουλινοαντίσταση. Όταν γίνεται η διάγνωση της νόσου, η λειτουργικότητα των β – κυττάρων του παγκρέατος έχει ήδη μειωθεί κατά 50%.^{17,35}

Από την βιβλιογραφία φαίνεται ότι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν κυρίως την λειτουργία των β – κυττάρων, ενώ επίκτητοι παράγοντες κινδύνου (παχυσαρκία, σωματική αδράνεια, γλυκοτοξικότητα και λιποτοξικότητα) ευθύνονται κυρίως για την εξέλιξη της ινσουλινοαντίστασης.³⁵⁻³⁷

Διαταραχές λειτουργίας των β-κυττάρων

Οι πιο συχνές διαταραχές της λειτουργίας των β-κυττάρων είναι η απώλεια της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης και η μειωμένη δεύτερη φάση έκκρισης. Η μείωση στην πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης έχει φανεί ότι μειώνει την καταστολή της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης που λαμβάνει χώρα φυσιολογικά μετά την πέψη της γλυκόζης.¹⁷ Συνεπώς, προκαλείται υπεργλυκαιμία η οποία παρέχει ακόμη ισχυρότερο ερέθισμα στα β-κύτταρα, προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο όψιμη υπερινσουλιναιμία (2 ώρες μεταγευματικά).³⁸⁻⁴⁰



Εικόνα 2.2. Φυσιολογική διφασική έκκριση ινσουλίνης. Προσαρμογή από Meloni et al.⁴¹

Ινσουλिनoαντίσταση:

Ινσουλινoαντίσταση καλείται η αδυναμία της ινσουλίνης να επιτελέσει τις συνήθεις βιολογικές της δράσεις στις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις που είναι επαρκείς στα υγιή άτομα. Η ινσουλινoαντίσταση οδηγεί σε διαταραγμένη καταστολή της ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης (φυσιολογικά η αύξηση της ινσουλίνης, σε απάντηση της εισόδου γλυκόζης από το έντερο στο αίμα, σταματά την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ)– τόσο σε βασικές όσο και μεταγευματικές συνθήκες και σε μειωμένη περιφερική πρόσληψη γλυκόζης.¹⁷ Επιπλέον, η αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης προκαλεί αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στο αίμα λόγω περιορισμένης καταστολής των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών [Very low density lipoprotein (VLDL)], ενώ η αντίσταση στον λιπώδη ιστό προκαλεί φλεγμονή, αυξάνει την λιπόλυση και συνεπώς αυξάνει την ροή των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων προς το ήπαρ και τους σκελετικούς μύες.⁴² Τέλος, διαταράσσεται ο φυσιολογικός ρόλος της ινσουλίνης ως αγγειοδιαστολέα και παρεμποδιστή της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων.

Η ινσουλινoαντίσταση αναφέρεται και περιγράφεται συνήθως μέσω του Μεταβολικού Συνδρόμου (ΜΣ). Η διάγνωση του ΜΣ απαιτεί μέτρηση της περιφέρειας μέσης, της συγκέντρωσης γλυκόζης, των τριγλυκεριδίων, της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα καθώς μέτρηση της αρτηριακής πίεσης.^{43,44} Τα άτομα που πάσχουν από ΜΣ δεν είναι απαραίτητα παχύσαρκα, αλλά ενδέχεται να είναι και νορμοβαρή ενώ πολύ συχνά εντοπίζεται εναπόθεση λίπους στο ήπαρ, χωρίς αυτό να συνδέεται με αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ (NAFLD - Non alcoholic fatty liver disease - Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος).^{45,46} Τέλος, η χρόνια υπεργλυκαιμία καθ' αυτή μειώνει την ινσουλिनoευαισθησία.¹⁷

Σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας - American Heart Association (AHA) η διάγνωση του ΜΣ τίθεται εφ' όσον ένας ασθενής πληρεί τουλάχιστον 3 από τα ακόλουθα 5 κριτήρια:

Διάγνωση Μεταβολικού Συνδρόμου (ΜΣ)			
<i>Γλυκόζη νηστείας πλάσματος</i>	≥ 100 mg/dL		Ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής
<i>Αρτηριακή πίεση</i>	$\geq 130/85$ mm Hg		Ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής
<i>Τριγλυκερίδια ορού</i>	≥ 150 mg/dL		Ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής
<i>HDL-χοληστερόλη</i>	< 40 mg/dL για τους άνδρες	< 50 mg/dL για τις γυναίκες	Ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής
<i>Περιφέρεια μέσης</i>	≥ 102 cm για τους άνδρες	≥ 88 cm για τις γυναίκες	

2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΔτ2

Οι πιο συχνοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 είναι οι ακόλουθοι:

Τροποϊσμοί:

- Δείκτης μάζας σώματος ≥ 30 kg/m²
- Υπέρταση
- HDL < 35 mg/dl
- TG_{νηστείας} > 250 mg/dl
- Καθιστική ζωή
- Υπερφαγία & Ανθυγιεινή διατροφή
- Κάπνισμα
- Κατανάλωση αλκοόλ
- Προδιαβήτη [Ιστορικό Διαταραγμένης Γλυκόζης Νηστείας (IFG) ή Διαταραγμένης Ανοχής στην Γλυκόζη (IGT)]
- Καταστάσεις σχετιζόμενες με Ινσουλινοαντίσταση (Σοβαρή παχυσαρκία, μελανίζουσα ακάνθωση)

Μη τροποίησιμοι:

- Ηλικία
- Συγγενής πρώτου βαθμού με ιστορικό ΣΔ
- Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή καρδιαγγειακού συμβάματος
- Γυναίκες με ιστορικό γέννησης παιδιού > 4 kg
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Υποκλινική φλεγμονή & Φλεγμονώδεις παράγοντες [πχ C-αντιδρώσα πρωτεΐνη/C- reactive protein (CRP), Ιντερλευκίνη 6/ Interleukin 6 (IL-6) κ.α.]
- Αντιποκυτοκίνες (λεπτίνη, παράγοντας νέκρωσης όγκων-α / tumor necrosis factor-α (TNF-α), αδιψίνη)
- Παράγοντες ηπατοκυττάρων (Φετουΐνη-A)
- Περιβαλλοντικά ερεθίσματα που μπορούν να επηρεάσουν την ενδοκρινική λειτουργία (δισφαινόλη A)
- Επιμέρους γενετικές μεταλλάξεις^{3,47,48}

Η αιτιολογία του ΣΔτ2 είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει μία σύνθετη αλληλεπίδραση γενετικών, επιγενετικών αλλά και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η καλπάζουσα αύξηση της εμφάνισης νέων περιστατικών ΣΔτ2 δεν μπορεί να ερμηνευθεί αποκλειστικά βάσει γενετικών παραγόντων, αλλά ο τρόπος ζωής διαδραματίζει εξαιρετικά σημαντικά ρόλο.⁴⁷ Πιο συγκεκριμένα η επίδραση του περιβάλλοντος φαίνεται να αφορά τόσο την ενδομήτρια ζωή όσο και την ζωή από την στιγμή της γέννησης και μετά.⁴⁹ Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει ότι το χαμηλό σωματικό βάρος γέννησης και το μικρό μέγεθος εμβρύου, το οποίο μπορεί να προκαλείται από μητρική παχυσαρκία ή διαβήτη της μητέρας, ενδέχεται να αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ΣΔτ2 στην ενήλικη ζωή.^{50,51}

Η πρόληψη της νόσου στο βαθμό που αυτή είναι εφικτή, επιτυγχάνεται με στόχευση των παραγόντων κινδύνου και ολοκληρωμένη παρέμβαση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΔτ2 – ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ

Όταν αναφερόμαστε στην πρόληψη του ΣΔτ2, όπως και κάθε άλλου νοσήματος υπάρχουν δύο προσεγγίσεις. Η **πληθυσμιακή** αφορά την εφαρμογή προγράμματος πρόληψης στον γενικό πληθυσμό με σκοπό την μεταβολή παραγόντων του τρόπου ζωής. Η πρακτική αυτή χρησιμοποιείται κατά κόρον από τον IDF (International Diabetes Federation), απαιτεί όμως κεντρικό σχεδιασμό και πρωτοβουλία, ενώ η αποτελεσματικότητά της δεν είναι τεκμηριωμένη.

Η **στοχευμένη** πρόληψη αφορά την εφαρμογή προγράμματος παρέμβασης σε επιμέρους πληθυσμό υψηλού κινδύνου – εν προκειμένω σε άτομα με IFG ή IGT. Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων αυτών είναι καλά τεκμηριωμένη ειδικά για τα άτομα με Διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη (IGT).¹

Σχεδόν το 25% των ατόμων που εμφανίζουν προδιαβήτη [Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) ή Διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη (IGT)] εντός της επόμενης 3ετίας - 5ετίας θα εμφανίσουν ΣΔ.³ Τα άτομα με προδιαβήτη θα πρέπει να ενταχθούν σε ένα ολοκληρωμένο πλάνο διαχείρισης που θα περιλαμβάνει υγιεινή διατροφή, τακτική σωματική δραστηριότητα και επιθετική αντιμετώπιση τυχόν συνυπάρχοντων τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου όπως το αυξημένο σωματικό βάρος, η υπέρταση, οι δυσλιπιδαιμίες, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ.^{52 53 54 55 56 57}

Τα προγράμματα υγειαινοδιαιτητικής παρέμβασης έχουν πολλαπλώς αξιολογηθεί για την σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητά τους με μείωση του κινδύνου εκδήλωσης ΣΔ περίπου στο 58% μετά από τρία χρόνια εφαρμογής των προγραμμάτων. Συγκεκριμένα, η μετέπειτα παρακολούθηση (follow-up) τριών μεγάλων μελετών παρέμβασης στον τρόπο ζωής έδειξε 43 % μείωση στην 20ετή παρακολούθηση της μελέτης Da Qing study⁵⁸, 43 % μείωση στην 7ετή παρακολούθηση της μελέτης Finnish Diabetes Prevention Study⁵⁹, και 34 % μείωση στην 10ετή παρακολούθηση της μελέτης U.S. Diabetes Prevention Program Outcomes Study⁶⁰.

Απογραμμίζεται ότι καταλυτικός παράγοντας για την εφαρμογή και την διατήρηση των υγειαινοδιαιτητικών συνηθειών.^{1 7}

3.1 ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΔτ2:

Η σωματική δραστηριότητα φαίνεται να έχει σημαντική ευεργετική επίδραση στην πρόληψη της εξέλιξης του προδιαβήτη και συνεπώς αποτελεί απαραίτητο συστατικό των προγραμμάτων υγειαινοδιαιτητικής παρέμβασης.³

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να διευκρινίσουμε ότι η φυσική δραστηριότητα είναι ένας γενικός όρος που καλύπτει τόσο την οργανωμένη φυσική δραστηριότητα (=άσκηση), όσο και την ανοργάνωτη φυσική δραστηριότητα που περιλαμβάνει τις κινήσεις που πραγματοποιεί ένα άτομο για να επιτελέσει τις καθημερινές του δραστηριότητες. Παρ' όλο που δεν έχουν μελετηθεί ξεχωριστά, τόσο η άσκηση όσο και η ανοργάνωτη φυσική δραστηριότητα έχει αξιολογηθεί ότι συνεισφέρουν στην πρόληψη ή στην καθυστέρηση της εμφάνισης του ΣΔτ2 ως μέρος ενός συνολικού υγειαινοδιαιτητικού προγράμματος.⁶¹ Οι μελέτες αυτές καταδεικνύουν ότι ενώ τα προγράμματα άσκησης ενδέχεται να μην μειώσουν το σωματικό βάρος, εφόσον η ένταση της άσκησης που διενεργείται είναι η ενδεικνυόμενη (μέτρια ή έντονη αερόβια άσκηση) παρατηρείται μείωση του κινδύνου εκδήλωσης του ΣΔ.⁷

Η άσκηση που προτείνεται είναι αεροβικού τύπου μέτριας ή έντονης έντασης διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών ανά ημέρα (συνεχής ή διακεκομμένη σε 10λεπτες ή 15λεπτες περιόδους) για τουλάχιστον 5 φορές την εβδομάδα.¹ Η μέτριας έντασης άσκηση έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία και μειώνει το υποδόριο κοιλιακό λίπος.⁷

Ταυτόχρονα, άσκηση αντίστασης και αντοχής φαίνεται να έχει επιπλέον ευεργετική επίδραση στην μείωση της περιφέρειας μέσης, στην αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας και στην μείωση του ολικού κινδύνου εκδήλωσης ΣΔτ2, αλλά και ΣΔ κύησης.⁶²⁻⁶⁴

Ορισμός	Ένταση	Είδος άσκησης
Ρυθμική επαναλαμβανόμενη κίνηση των μυών διάρκειας τουλάχιστον 10 λεπτών κάθε φορά	Μέτρια 50-70% του μέγιστου καρδιακού ρυθμού*	Ποδήλατο Γρήγορο βάδισμα Κολύμβηση Χορός
	Έντονη >70% του μέγιστου καρδιακού ρυθμού	Γρήγορο βάδισμα σε ανάβαση Τροχάδην Αεροβική γυμναστική Ποδόσφαιρο Καλαθοσφαίριση Γρήγορη κολύμβηση Γρήγορος χορός

*Μέγιστος υπολογιζόμενος καρδιακός ρυθμός: Για γυναίκες και μη γυμνασμένους άνδρες = $220 - \text{ηλικία}$. Για γυμνασμένους άνδρες = $205 - (0.5 \times \text{ηλικία})$

Πίνακας 3.1 Επεξήγηση του όρου αερόβια άσκηση⁷.

3.2 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΔτ2

Θετικό ενεργειακό ισοζύγιο και υπερβάλλον σωματικό βάρος

Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΣΔτ2 αυξάνει καθώς αυξάνεται ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ – βλ. ορισμό παρακάτω) και η περιφέρεια μέσης πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα.⁶⁵ Μάλιστα μεταανάλυση προοπτικών μελετών κοορτής έδειξε ότι ο κίνδυνος που συνδέεται με την αυξημένη περιφέρεια μέσης είναι ελαφρώς μεγαλύτερος από αυτόν που συνδέεται με υψηλότερο ΔΜΣ.⁶⁶ Συνεπώς, στην κλινική πράξη είναι σημαντικό να αξιολογούνται και οι δύο παράγοντες. Επιπλέον, η αύξηση του σωματικού βάρους από τη μικρή ηλικία είναι ακόμα ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου νόσησης από ΣΔτ2.⁶⁷

Τρόφιμα και ομάδες τροφίμων

Προοπτικές μελέτες και μετα-αναλύσεις αυτών έχουν υποδείξει ότι η κατανάλωση συγκεκριμένων τροφών ή ομάδων τροφίμων συμβάλλουν στην πρόληψη του διαβήτη.

- Η κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως έχει συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο, ενώ τα αντίθετα αποτελέσματα παρατηρούνται για το επεξεργασμένο

λευκό ρύζι, ειδικά σε πληθυσμούς που αποτελεί την βάση της διατροφής τους.^{68,69}

- Η συχνή κατανάλωση κόκκινου κρέατος ειδικά επεξεργασμένου όπως, μπέικον, λουκάνικα κ.α. συνδέεται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2.⁷⁰
- Η κατανάλωση ψαριού και θαλασσινών δεν συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου.⁷¹
- Η συνολική κατανάλωση φρούτων και λαχανικών δεν συσχετίστηκε στατιστικά, ωστόσο η πρόσληψη πράσινων φυλλωδών λαχανικών φάνηκε να έχει προστατευτική δράση.^{72,73} Επιπλέον, η κατανάλωση συγκεκριμένων φρούτων με την φλούδα όπως λόγου χάρη τα μούρα (blueberries), τα σταφύλια και τα μήλα είχε σημαντική επίδραση στην μείωση του κινδύνου για ΣΔτ2 σε τρεις μεγάλες προοπτικές μελέτες.⁷⁴
- Η αυξημένη κατανάλωση γαλακτοκομικών έχει συσχετιστεί με μέτρια μειωμένο κίνδυνο, με το γιαούρτι να έχει πιο αποτελεσματική δράση και πιο σαφή δεδομένα αναφορικά με την δράση του.⁷⁵
- Η κατανάλωση ξηρών καρπών [υψηλής περιεκτικότητας σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα/ monounsaturated fatty acids (MUFA) και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα/ polyunsaturated fatty acids (PUFA)] έχει μάλλον ευεργετική δράση στην πρόληψη της νόσου. Αυξημένη κατανάλωση ξηρών καρπών ειδικά καρυδιών σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο για ΣΔτ2.⁷⁶⁻⁷⁸

Ποσότητα και ποιότητα διαιτητικού λίπους

Παρά την υπόθεση ότι η ψηλότερη κατανάλωση λίπους συνεισφέρει άμεσα στον κίνδυνο νόσησης από ΣΔτ2 μέσω προαγωγής της ινσουλινοαντίστασης και αύξησης του σωματικού βάρους, τα ερευνητικά αποτελέσματα δεν υποστηρίζουν ότι οι δίαιτες υψηλού λίπους καθ' αυτές έχουν δυσμενή επίδραση στην ινσουλινοευαισθησία.⁷⁹ Σε πολλές μελέτες παρατήρησης μάλιστα η συνολική πρόσληψη λίπους δεν συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη.⁸⁰⁻⁸²

Από την άλλη, η ποιότητα του διαιτητικού λίπους φαίνεται να είναι πιο σημαντική από την ποσότητα πρόσληψης, ενώ δίαιτες που έχουν στην βάση τους την κατανάλωση φυτικών ελαίων έναντι ζωικών λιπών έχουν ευεργετικά αποτελέσματα.⁸⁰ Συγκεκριμένα, υψηλότερη πρόσληψη ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA),

έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη επίπτωση διαβήτη.⁸³ Η αντικατάσταση κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) με PUFA έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2.⁸⁰ Από την άλλη, τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων είναι αντικρουόμενα.⁸⁴ Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι συμμόρφωση με ένα Μεσογειακού τύπου διατροφικό πρότυπο, σχετικά πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, συμβάλλει στην πρόληψη του ΣΔτ2.⁸⁵

Ποσότητα και ποιότητα υδατανθράκων

Προοπτικές μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι το σχετικό ποσοστό υδατανθράκων επί της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης δεν έχει κάποια σημαντική επίδραση στον κίνδυνο για ΣΔτ2.⁸⁶ Παρ' όλα αυτά μία δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες, κυρίως ίνες από δημητριακά, ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο για διαβήτη. Μετανάλυση προοπτικών μελετών κοορτής έδειξε αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης διαιτητικών ινών από δημητριακά και ΣΔτ2.⁸⁷ Οι φυτικές ίνες που προέρχονταν από φρούτα είχαν μικρότερη αντίστροφη επίδραση με τον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου.⁸⁷

Η ποιότητα των υδατανθράκων μπορεί να προσδιοριστεί αξιολογώντας την γλυκαιμική απόκριση σε τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες ελέγχοντας δύο παράγοντες που θα αναλυθούν εκτενέστερα στην συνέχεια: τον γλυκαιμικό δείκτη (ΓΔ) και το γλυκαιμικό φορτίο (ΓΦ). Σε μετανάλυση προοπτικών μελετών δίαιτες χαμηλού ΓΔ και ΓΦ συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 συγκριτικά με δίαιτες υψηλού ΓΔ και ΓΦ, ανεξαρτήτως της προσλαμβανόμενης ποσότητας υδατανθράκων.⁸⁸

Οι μελέτες που εξετάζουν την αξία του ΓΔ στην πρόληψη της νόσου παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα,^{88,89} παρ' όλα αυτά τα δεδομένα συνάδουν στο ότι η κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών συμβάλλει στην πρόληψη του ΣΔτ2.

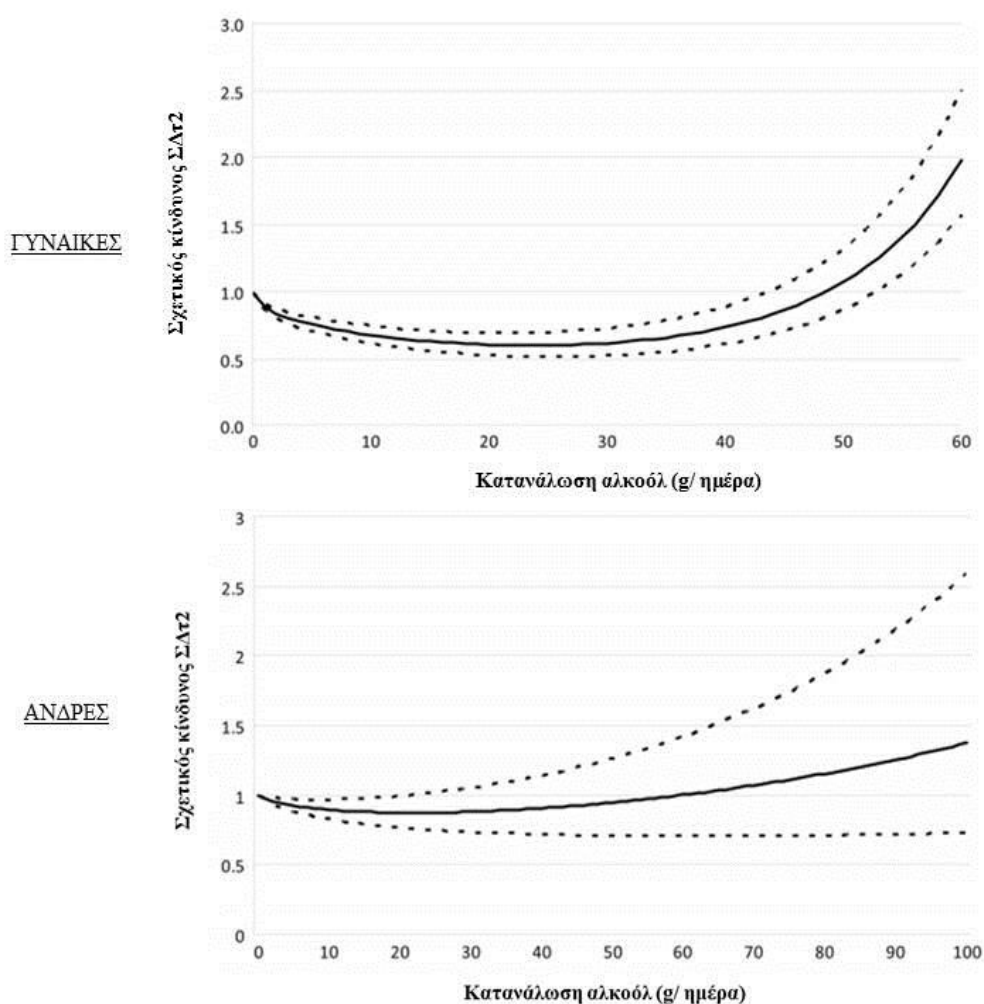
90

Ροφήματα

Σακχαρούχα ροφήματα: Αυξημένη πρόσληψη έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2.^{91,92} Η συσχέτιση παραμένει στατιστικά σημαντική ακόμη και αν γίνει στάθμιση για τον ΔΜΣ, υποδεικνύοντας ότι τα επιβαρυντικά τους επιδράσεις δεν συνδέονται αποκλειστικά με την αύξηση του ΣΒ που προκαλούν. Η υποκατάστασή τους με νερό, τσάι ή καφέ σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου.⁹³

Κατανάλωση αλκοόλ

Η κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται με τον κίνδυνο για διαβήτη με μία καμπύλη μορφής U.⁹⁴ Σύμφωνα με μετανάλυση, μία κατανάλωση της τάξης των 24 g/ημέρα για τις γυναίκες και 22 g/ημέρα για τους άνδρες έχει προστατευτική δράση, ενώ η επιβλαβής του δράση εκδηλώνεται για προσλήψεις της τάξεως των 50 g/ημέρα για τις γυναίκες και 60 g/ημέρα για τους άνδρες.^{94,95} Σε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή μία μέτρια κατανάλωση αλκοόλ αύξησε την ινσουλινοευαισθησία.⁹⁶



Εικόνα 3.1: Απεικόνιση καμπύλης U της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης ΣΔτ2.⁹⁷

Κατανάλωση καφέ

Η κατανάλωση καφέ σχετίζεται σταθερά με μειωμένο κίνδυνο διαβήτη. Σε μετανάλυση 28 προοπτικών μελετών μάλιστα φάνηκε ότι η αρνητική αυτή συσχέτιση είναι δοσοεξαρτώμενη.⁹⁸ Πολύ σημαντικό είναι το γεγονός ότι και ο καφές χωρίς καφεΐνη είχε την ίδια προστατευτική δράση, οπότε εξάγεται το συμπέρασμα ότι η ευεργετική επίδραση του καφέ στην πρόληψη του ΣΔτ2 συνδέεται και με κάποιο άλλο βιοενεργό συστατικό του καφέ πέρα από την καφεΐνη.⁹⁸

Βιταμίνες και μέταλλα

Αποτελέσματα μεταanalύσεων έχουν καταδείξει ότι η διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου συνδέεται αντίστροφα με τον κίνδυνο για ΣΔτ2. Η συσχέτιση ήταν πιο ισχυρή ειδικά στα άτομα με υπερβάλλον σωματικό βάρος.⁹⁹ Αντιστρόφως, υψηλότερες προσλήψεις αιμικού σιδήρου συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη.¹⁰⁰ Παρομοίως, αυξημένη φερριτίνη (αυξημένες αποθήκες σιδήρου) συνδέεται εξ ίσου με αυξημένο κίνδυνο νόσησης.¹⁰⁰

Επιπλέον αντίστροφη σχέση αποδείχτηκε μεταξύ της νόσου και των επιπέδων 25-υδροξυ-βιταμίνης D στο αίμα.¹⁰¹ Ωστόσο, τα επίπεδα βιταμίνης D του πλάσματος ενδεχομένως να είναι ένας γενικότερος δείκτης υγιεινού τρόπου ζωής, που περιλαμβάνει και φυσική δραστηριότητα με ταυτόχρονη έκθεση στον ήλιο. Παρ' όλα αυτά συμπληρώματα της βιταμίνης δεν βελτίωσαν την HbA_{1c}, την γλυκόζη πλάσματος νηστείας ή την ινσουλινοευαισθησία σε κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν.¹⁰²

3.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΔτ2

Κατ' αρχάς, οφείλουμε να τονίσουμε ότι κανένα φάρμακο δεν ενδείκνυται καθαρά για την πρόληψη της νόσου. Η όποια προσπάθεια πρόληψης και καθυστέρησης εκδήλωσης της νόσου έγκειται στην διαχείριση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου.³ Φαρμακευτικοί παράγοντες δίνονται επικουρικά σε άτομα με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο.

Φαρμακευτικοί παράγοντες όπως η μετφορμίνη, οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης, η ορλιστάτη και οι θειαζολιδινεδιόνες έχει φανεί ότι έχουν κάποια επίδραση στην

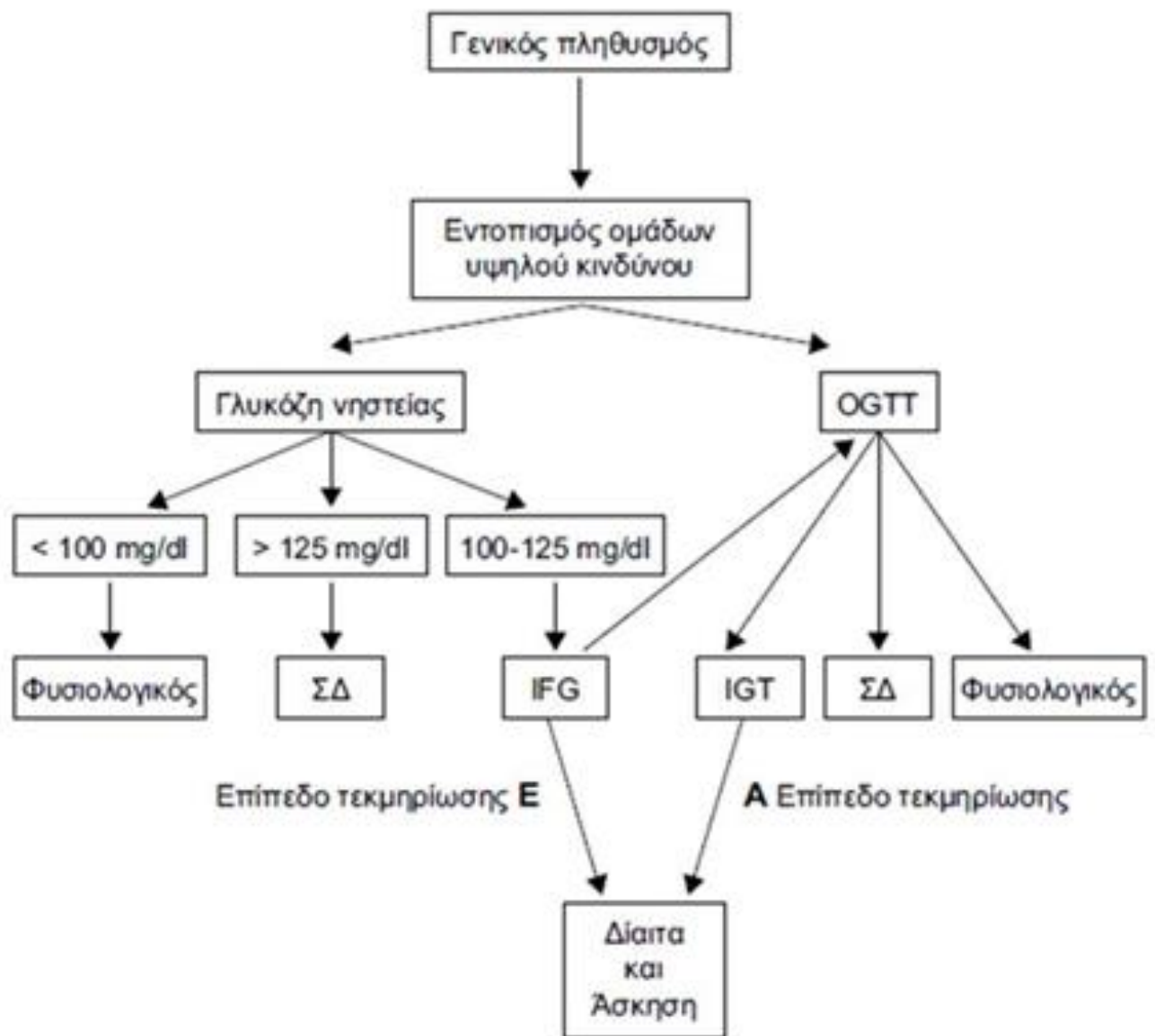
πρόληψη του ΣΔτ2 με διαφορετικό μηχανισμό και ισχύ ο καθένας.⁷ Η δράση της μετφορμίνης έχει το ισχυρότερα επιστημονικά τεκμηριωμένο υπόβαθρο και αποδεδειγμένη μακροπρόθεσμη ασφάλεια ως θεραπεία εκλογής για την πρόληψη του ΣΔτ2.¹⁰³

Η αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης κυμαίνεται περί τα πλαίσια αποτελεσματικότητας των αλλαγών στον τρόπο ζωής. Δεν υπάρχει επίσημη έγκριση για τη συγκεκριμένη χρήση του φαρμάκου και συνεπώς δεν συμπεριλαμβάνεται στις επίσημες θεραπευτικές συστάσεις εδε. Η μετφορμίνη ενδεχομένως συστήνεται σε άτομα υψηλού κινδύνου όπως σε γυναίκες με ιστορικό ΣΔ κύησης, σε πολύ παχύσαρκους ασθενείς ΔΜΣ >35 kg/m² ηλικίας <65 ετών, σε άτομα με πολύ σοβαρή υπεργλυκαιμία ή προοδευτικά αυξανόμενη υπεργλυκαιμία και σε άτομα με αυξημένη HbA_{1c} που δεν ανταποκρίνονται στην υγειαινοδιαιτητική παρέμβαση.^{1,7}

3.4 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τα προδιαβητικά άτομα έχουν συχνά επιπλέον παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η υπέρταση και οι δυσλιπιδαιμίες και έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος. Έτσι, παρ' ότι οι θεραπευτικοί στόχοι για τα προδιαβητικά άτομα είναι οι ίδιοι με του γενικού πληθυσμού συνίσταται αυξημένη επαγρύπνηση στον εντοπισμό και την διαχείριση αυτών των παραγόντων κινδύνου.⁷ Η διαχείριση αυτών απεικονίζεται συγκεντρωτικά με τον παρακάτω αλγόριθμο:

Εικόνα 3.2 Στρατηγική πρόληψης ΣΔτ2.¹



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΔτ2

4.1.ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Κατά την ρύθμιση της γλυκαιμίας ο επιθυμητός στόχος διαμορφώνεται στην επίτευξη και διατήρηση της τιμής $HbA_{1c} \leq 7.0\%$. Η τιμή αυτή αντανakλά γλυκόζη τριχοειδικού αίματος ≤ 130 mg/dl προγευματικά και ≤ 180 mg/dL 2 ώρες μετά το γεύμα [Μέτρηση με ειδικό μετρητή εμπορίου - σακχαρόμετρο].¹

Παρ' όλα αυτά ιδιαίτερα σημαντική είναι η εξατομίκευση των γλυκαιμικών στόχων αναλόγως με την ηλικία των ασθενών, το προσδόκιμο επιβίωσης, τη διάρκεια νόσησης, των συνθηκών διαβίωσης (ηλικιωμένα άτομα ή άτομα που ζουν μόνα), της ικανότητας αντίληψης των υπογλυκαιμιών και της ύπαρξης καρδιαγγειακής νόσου.³ Εφ' όσον αυτό είναι δυνατόν η απόφαση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται από κοινού με τον ασθενή συνυπολογίζοντας τις προτιμήσεις, τις ανάγκες και τις αξίες του.⁷

Για ασθενείς με ΣΔτ2 που πάσχουν για λίγο καιρό, με μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης, απουσία καρδιαγγειακής νόσου και διαχείριση μόνο με μεταφορμίνη ή αλλαγές στον τρόπο ζωής, ως γλυκαιμικός στόχος μπορεί να τεθεί η τιμή $HbA_{1c} < 6.5\%$, εφ' όσον δεν προκαλούνται συχνές υπογλυκαιμίες υπό την διαχείριση αυτή.^{1,7}

Σε ασθενείς αυξημένης ηλικίας, με πλήθος σοβαρών επιπλοκών, ανεπιτυχή ρύθμιση, μικρό προσδόκιμο επιβίωσης, ανεπίγνωστες υπογλυκαιμίες ή συνύπαρξη άλλων συνοδών νοσημάτων όπως καρδιακή ανεπάρκεια, καρκίνος κ.α. ο στόχος της HbA_{1c} καθορίζεται στο 7.0 - 7.5%.¹ Σε περίπτωση που ο εκάστοτε στόχος δεν δύναται να επιτευχθεί κάθε μείωση της τιμής της HbA_{1c} είναι ευεργετική.¹

Επιπλέον θεραπευτικοί στόχοι στον ΣΔτ2

Πέραν της προσπάθειας επίτευξης ευγλυκαιμίας, δεδομένου ότι τα διαβητικά άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μακρο- και μικροαγγειακών επιπλοκών συνίσταται η καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, έλεγχος των δυσλιπιδαιμιών, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και αποφυγή ή διακοπή του καπνίσματος.

Οι στόχοι αυτοί διαμορφώνονται ως εξής:

- Αρτηριακή πίεση $\leq 140/80$ mmHg

- LDL χοληστερόλη < 100 mg/dL απουσία καρδιαγγειακής νόσου

ή

LDL χοληστερόλη < 70 mg/dL παρουσία καρδιαγγειακής επιπλοκής

- HDL χοληστερόλη > 40 mg/dL για τους άνδρες

και

HDL χοληστερόλη > 50 mg/dL για τις γυναίκες

- Τριγλυκερίδια νηστείας < 150 mg/dL ^{3,7}

Γλυκαιμικός έλεγχος και μικροαγγειακές επιπλοκές:

Ο αποτελεσματικός γλυκαιμικός έλεγχος συνδέεται με μειωμένα ποσοστά μικροαγγειακών επιπλοκών και νευροπαθητικών επιπλοκών στα διαβητικά άτομα τύπου 2 σύμφωνα με μεγάλες μελέτες όπως η The Kumamoto Study¹⁰⁴ και η UK Prospective Diabetes Study (UKPDS).^{105,106} Επιπλέον, σημαντικές κλινικές δοκιμές όπως η ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), η ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) και η VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) έδειξαν ότι χαμηλότερα επίπεδα HbA_{1c} σχετίζονταν με καθυστέρηση της εμφάνισης ή της εξέλιξης των μικροαγγειακών επιπλοκών.¹⁰⁷⁻¹¹⁰

Επιπλέον, τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα καταδεικνύουν το γεγονός ότι σε επίπεδο πληθυσμού το μεγαλύτερο ποσοστό των μικροαγγειακών επιπλοκών μπορεί να προληφθεί αν η μη επαρκής ρύθμιση του διαβήτη γίνει σχετικά καλή, χωρίς ωστόσο να επιτυγχάνει τους βέλτιστους γλυκαιμικούς στόχους.⁷

Γλυκαιμικός έλεγχος και μακροαγγειακές επιπλοκές

Υπάρχουν δεδομένα ότι στον ΣΔτ2 η εντατική διαχείριση της υπεργλυκαιμίας σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς ενδέχεται να μειώνει τις μακροπρόθεσμες καρδιαγγειακές επιπλοκές.¹⁰⁷ Οι μελέτες ACCORD, ADVANCE, και VADT δεν έδειξαν κάποια σημαντική μείωση καθώς τα άτομα που συμμετείχαν σε αυτές είχαν προχωρημένη νόσο (διάρκεια ΣΔτ2 8-11 χρόνια) και ταυτόχρονα είτε έπασχαμ από καρδιαγγειακή νόσο είτε είχαν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου.

4.2. ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Η υπογλυκαιμία είναι μία οξεία κατάσταση που προκαλείται λόγω πτώσης των επιπέδων γλυκόζης του αίματος κάτω των 70 mg/dL ως αποτέλεσμα περίσσειας ινσουλίνης στο αίμα. Είναι πιο συχνή στους διαβητικούς τύπου 1 αλλά παρατηρείται αρκετά συχνά και στα άτομα που πάσχουν από ΣΔτ2 υπό ινσουλινοθεραπεία ή ινσουλινοεκκριτική αγωγή.

Εκδηλώνεται με τα εξής συμπτώματα:

Νευρογενή συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα: Εκδηλώνονται λόγω αντιρροπιστικών προς την υπογλυκαιμία μηχανισμών όπως λόγω χάρη η έκκριση νοραδρεναλίνης. Περιλαμβάνουν εφίδρωση, άγχος, περιχειλίες αιμωδίες, ναυτία, αίσθημα θερμότητας, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών και τρομώδεις κινήσεις.

Νευρογλυκοπενικά συμπτώματα: Παρατηρούνται λόγω ανεπαρκούς τροφοδοσίας των εγκεφαλικών κυττάρων με γλυκόζη. Περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ελάττωση της συγκέντρωσης, δυσαρθρία, διαταραχή της συμπεριφοράς, σύγχυση, υπνηλία, λήθαργο, σπασμούς και κώμα.

Συμπτώματα μη ειδικής αιτιολογίας: Πείνα, αδυναμία, θάμβος οράσεως και διπλωπία.

Πιθανοί κίνδυνοι υπογλυκαιμίας:

- Οι διαταραχές της συνείδησης είναι πιθανόν να οδηγήσουν στην πρόκληση σοβαρών ατυχημάτων
- Κώμα που μπορεί να καταλήξει σε θάνατο
- Μόνιμες εγκεφαλικές βλάβες ειδικά στους νεαρούς και γηρεούς ασθενείς
- Κίνδυνος Οξέος Εμφράγματος Μυοκαρδίου
- Κλινικά σοβαρή αρρυθμία
- Αιφνίδιος νυκτερινός θάνατος
- Αντιρροπιστική υπεργλυκαιμία - Φαινόμενο Somogyi
- Φόβος – ανασφάλεια ασθενών
- Αύξηση σωματικού βάρους (πρόσληψη υδατανθράκων για ανάταξη, ενίοτε και σε μεγαλύτερη ποσότητα από τις συστάσεις, «προληπτική» κατανάλωση υδατανθράκων λόγω φόβου υπογλυκαιμίας).¹

Πρωτόκολλο ανάταξης υπογλυκαιμίας

(Σύμφωνα με τον American Diabetes Association)

1. Όταν η γλυκόζη στο αίμα είναι $<70\text{mg/dL}$, χορηγούνται 15γρ υδατανθράκων, που ισοδυναμούν με:
 - 3 δισκία γλυκόζης
 - $\frac{1}{2}$ κούπα τσαγιού αναψυκτικό (όχι τύπου light) ή χυμού φρούτων
 - 6 άγλυκα κράκερ
 - 3 κουταλάκια του γλυκού ζάχαρη ή μέλι
2. Περιμένουμε 15 λεπτά, και μετά επαναλαμβάνουμε τη μέτρηση του σακχάρου στο αίμα. Αν το σάκχαρο στο αίμα εξακολουθεί να είναι $<70\text{mg/dl}$, χορηγούνται ξανά 15γρ υδατανθράκων.
3. Περιμένουμε 15 λεπτά, και μετά επαναλαμβάνουμε τη μέτρηση στο σάκχαρο στο αίμα για να διαπιστώσουμε ότι η υπογλυκαιμία έχει διορθωθεί.
4. Αν ο χρόνος για το επόμενο γεύμα είναι μικρότερος από 1 ώρα, τότε μετά τη διόρθωση της υπογλυκαιμίας λαμβάνεται κανονικά το γεύμα. Αν ο χρόνος για το επόμενο γεύμα είναι μεγαλύτερος της 1 ώρας, τότε μετά τη διόρθωση της υπογλυκαιμίας χορηγούνται επιπλέον 15γρ υδατάνθρακες.
5. Σε σοβαρή υπογλυκαιμία (γλυκόζη αίματος $<36\text{mg/dL}$), χορηγούνται ενδοφλεβίως 50ml διαλύματος γλυκόζης 50%. Εφόσον ο ασθενής συνέλθει, χορηγούνται συμπληρωματικά 30 g βραδέως απορροφούμενου υδατάνθρακα. Για την άμεση αντιμετώπιση της σοβαρής υπογλυκαιμίας στο σπίτι χορηγείται 1mg γλυκαγόνης ενδομυϊκά ή υποδόρια.

4.3.ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αρχικά, οφείλουμε να τονίσουμε το γεγονός ότι η φαρμακοθεραπεία δεν αποτελεί μονόδρομο στην διαχείριση του ΣΔτ2. Συγκεκριμένα τα νεοδιαγνωσθέντα άτομα ενδέχεται να λάβουν αποκλειστικά υγειαινοδιαιτητικά μέτρα εφ' όσον η γλυκαιμική τους ρύθμιση είναι ικανοποιητική.

Σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου η εισαγωγή κάποιου φαρμάκου ή συνδυασμός φαρμάκων είναι η καθιερωμένη πρακτική παρ' όλα αυτά τα άτομα θα πρέπει να ενθαρρύνονται να πραγματοποιούν και να διατηρηρούν αλλαγές στον τρόπο ζωής σε κάθε θεραπευτικό στάδιο.³

Συχνός έλεγχος συμμόρφωσης και αναπροσαρμογή του προγράμματος διαίτας και άσκησης θα πρέπει να γίνεται σε κάθε θεραπευτικό βήμα ανάλογα με την φαρμακευτική αγωγή.¹

Οι κατηγορίες φαρμάκων για την διαχείριση του ΣΔτ2 ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες με διαφορετικό μηχανισμό δράσης το καθένα όπως φαίνεται ενδεικτικά στον παρακάτω πίνακα:¹

<i>Τρόπος δράσης φαρμάκου</i>	<i>Χημική ουσία / Φαρμακευτικό σχήμα</i>
Μείωση ινσουλινοαντίστασης	• Διγουανίδες • Γλιταζόνες
Επαγωγή έκκρισης ινσουλίνης	• Σουλφονυλουρίες • Μεγλιτινίδες • Μιμητικά του GLP-1 • Αναστολείς του DPP-4
Επιβράδυνση απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο	• Αναστολείς α-γλυκοσιδασών
Αναπλήρωση ινσουλίνης	• Ινσουλινοθεραπεία

Πίνακας 4.1. Φαρμακευτικοί παράγοντες στον ΣΔ

Υγιεινή διατροφή, έλεγχος του σωματικού βάρους, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας					
Αρχική μονοθεραπεία	Μετφορμίνη				
Αποτελεσματικότητα (↓ HbA1c)	μεγάλη				
Υπογλυκαιμία	μικρός κίνδυνος				
Βάρος	ουδέτερο ή μείωση				
Ανεπιθύμητες ενέργειες	ΓΔ/γαλακτική οξέωση				
Κόστος	χαμηλό				
Εάν απαιτείται επίτευξη εξατομικευμένου στόχου HbA1c μετά από περίπου 3 μήνες, προχωρήστε σε συνδυασμό 2 φαρμάκων (η σειρά δεν υποδηλώνει κάποια προτίμηση)					
Συνδυασμός δύο φαρμάκων	Μετφορμίνη + SU	Μετφορμίνη + TZD	Μετφορμίνη + DPP-4	Μετφορμίνη + GLP-1	Μετφορμίνη + Ινσουλίνη (συνήθως βασική)
Αποτελεσματικότητα (↓ HbA1c)	μεγάλη	μεγάλη	μέτρια	μεγάλη	μέγιστη
Υπογλυκαιμία	Μέτριος έως μεγάλος κίνδυνος	μικρός κίνδυνος	μικρός κίνδυνος	μικρός κίνδυνος	μεγάλος κίνδυνος
Βάρος	αύξηση	αύξηση	ουδέτερο	μείωση	αύξηση
Ανεπιθύμητες ενέργειες	υπογλυκαιμία	οίδημα, ΚΑ, κατάγματα	σπάνιες	ΓΔ	υπογλυκαιμία
Κόστος	χαμηλό	υψηλό	υψηλό	υψηλό	ποικίλλει
Εάν απαιτείται επίτευξη εξατομικευμένου στόχου HbA1c μετά από περίπου 3 μήνες, προχωρήστε σε συνδυασμό 3 φαρμάκων (η σειρά δεν υποδηλώνει κάποια προτίμηση)					
Συνδυασμός τριών φαρμάκων	Μετφορμίνη + SU + TZD ή DPP-4 ή GLP-1 ή Ινσουλίνη	Μετφορμίνη + TZD + SU ή DPP-4 ή GLP-1 ή Ινσουλίνη	Μετφορμίνη + DPP-4 + SU ή TZD ή Ινσουλίνη	Μετφορμίνη + GLP-1 + SU ή TZD ή Ινσουλίνη	Μετφορμίνη + Ινσουλίνη (συνήθως βασική) + TZD ή DPP-4 ή GLP-1
Εάν η συνδυαστική θεραπεία που περιλαμβάνει βασική ινσουλίνη αποτύχει στην επίτευξη στόχου HbA1c μετά από 3-6 μήνες, προχωρήστε σε συνδυασμό ινσουλινών, συνήθως σε συνδυασμό με 1-2 αντιδιαβητικά φάρμακα					
Ινσουλίνη (πολλαπλές δόσεις ημερησίως)					

Εικόνα 4.1 : Ολοκληρωμένος αλγόριθμος αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔτ2.³

*SU: Σουλφονουλιδίες, TZD: Γλιταζόνες, DPP – 4: Αναστολείς DPP – 4, GLP – 1: Μιμητικά GLP – 1, ΓΔ: Γαστρεντερικές διαταραχές, ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια

4.4.ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Κριτήριο για την έναρξη ινσουλινοθεραπείας στο ΣΔτ2 είναι η αδυναμία επίτευξης του θεραπευτικού στόχου.^{1,7}

Στους ασθενείς τύπου 2 μπορεί να χορηγηθεί οποιοδήποτε σχήμα ινσουλίνης εφ' όσον αυτό είναι εξατομικευμένο στις ανάγκες του και δεν του προκαλεί σοβαρές ή συχνές υπογλυκαιμίες.³

Τα κυριότερα σχήματα ινσουλινοθεραπείας στον ΣΔτ2 είναι:

Χορήγηση βασικής ινσουλίνης σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία: Προϋποτίθεται η ύπαρξη ικανοποιητική υπολειπόμενης ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης (μικρή διάρκεια νόσησης από ΣΔτ2). Χορηγείται σε συχνά επί υψηλών τιμών γλυκόζης νηστείας. Χορηγείται μία φορά την ημέρα πριν την κατάκλιση.

Χορήγηση έτοιμων μειγμάτων ινσουλίνης: Η χορήγηση γίνεται συνήθως πρωί και βράδυ πριν το γεύμα σε ασθενείς που έχουν σημαντική υπεργλυκαιμία καθ' όλη την διάρκεια της ημέρας. Το μόνο σκεύασμα που μπορεί να δίνεται ταυτόχρονα είναι η μετφορμίνη ενώ οποιοδήποτε άλλο αντιδιαβητικό δισκίο θα πρέπει να διακοπεί. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η μη παράλειψη γευμάτων μετά από τις ενέσεις ινσουλίνης.

Εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας: Επί αποτυχίας των ανωτέρω προσεγγίσεων εφαρμόζεται εντατικοποιημένο σχήμα χορήγησης ινσουλίνης. Ωστόσο, στην καθημερινή κλινική πρακτική ένας πολύ μικρός αριθμός ασθενών με ΣΔτ2 εντάσσονται σε εντατικοποιημένο σχήμα.^{1,3}

4.5. ΑΣΚΗΣΗ

Η άσκηση πρέπει να αποτελεί συστατικό κάθε ολοκληρωμένου προγράμματος παρέμβασης δρώντας πολυπαραγοντικά συμβάλλοντας στην επίτευξη και διατήρηση της ευγλυκαιμίας, την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, τον έλεγχο του σωματικού βάρους και την συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής.¹¹¹ Η έναρξη της άσκησης θα πρέπει να ξεκινά σταδιακά ως προς την ένταση και την διάρκεια και να ελέγχεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας πιθανώς με χορήγηση ποσότητας υδατανθράκων πριν την άσκηση αν τα επίπεδα σακχάρου είναι <100 mg/dL.¹¹² Επιπλέον, θα πρέπει

να αξιολογείται η παρουσία αντενδείξεων όπως η ύπαρξη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, η περιφερική αρτηριοπάθεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια και ακολούθως το πρόγραμμα να εξατομικεύεται.¹¹²⁻¹¹⁴

Οι γενικές συστάσεις αναφέρονται στην συνέχεια.

Αερόβια άσκηση:

Στο πλαίσιο του προγράμματος αυτού, στον διαβητικό ασθενή συστήνεται άσκηση μέτριας έντασης αερόβιου τύπου για τουλάχιστον 150 λεπτά την εβδομάδα ή εναλλακτικά έντονης έντασης αερόβιου τύπου άσκηση για περίπου 75-90 λεπτά την εβδομάδα. Η άσκηση θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα χωρίς να μεσολαβεί κενό παραπάνω των δύο ημερών. Περαιτέρω διάρκεια άσκησης επιφέρει επιπρόσθετα οφέλη στην γλυκαιμική ρύθμιση.¹¹⁵

Πίνακας 4.2. Αερόβια άσκηση:¹

Ορισμός	Ένταση	Είδος άσκησης
Ρυθμική επαναλαμβανόμενη κίνηση των μυών διάρκειας τουλάχιστον 10 λεπτών κάθε φορά	Μέτρια 50-70% του μέγιστου καρδιακού ρυθμού*	Ποδήλατο Γρήγορο βάδισμα Κολύμβηση Χορός
	Έντονη >70% του μέγιστου καρδιακού ρυθμού	Γρήγορο βάδισμα σε ανάβαση Τροχάδην Αεροβική γυμναστική Ποδόσφαιρο Καλαθοσφαίριση Γρήγορη κολύμβηση Γρήγορος χορός

*Μέγιστος υπολογιζόμενος καρδιακός ρυθμός: Για γυναίκες και μη γυμνασμένους άνδρες = 220 – ηλικία. Για γυμνασμένους άνδρες = 205 – (0.5 × ηλικία)

Αναερόβια άσκηση (ενδυνάμωσης, αντιστάσεων):

Η πραγματοποίηση αναερόβιου τύπου ασκήσεων συστήνεται συνεπικουρικά της αερόβιας άσκησης, προσφέροντας επιπρόσθετα οφέλη.^{116,117} Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακινούνται (επί απουσία κλινικών αντενδείξεων) να πραγματοποιούν ασκήσεις εκγύμνασης επιμέρους μυικών ομάδων 2-3 φορές την εβδομάδα.¹¹⁴

Πίνακας 4.3. Αναερόβια άσκηση (αντιστάσεων, ενδυνάμωσης)¹

Ορισμός	Συχνότητα που συνιστάται	Είδος άσκησης
Ασκήσεις που χρησιμοποιούν μυϊκή δύναμη για να μετατοπίσουν ένα βάρος ή ασκούν μυϊκή αντίσταση έναντι ενός βάρους	Εκτελούνται 2-3 φορές την εβδομάδα ασκήσεις που να αφορούν κατά το δυνατόν περισσότερες ομάδες μυών. Οι ασκήσεις αυτές επαναλαμβάνονται σε κάθε συνεδρία 8-10 φορές ανά ομάδα μυών	Ελεύθερα βάρη Ειδικά μηχανήματα που προβάλλουν ρυθμιζόμενη αντίσταση στο έργο μυϊκών ομάδων

4.6. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΝΟΔΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΣΤΟΝ ΣΔτ2

Διαχείριση υπέρτασης σε ασθενείς με ΣΔτ2:

Η υπέρταση συνιστά πολύ σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και την εξέλιξη των μακρο και μικροαγγειακών επιπλοκών και συγκεκριμένα της διαβητικής νεφροπάθειας και επομένως χρήζει προσεκτικής και αποτελεσματικής διαχείρισης.

Ως υπέρταση ορίζεται η ύπαρξη Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΣΑΠ) ≥ 140 mm Hg ή/και Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΔΑΠ) ≥ 90 mm Hg με επιβεβαίωση με δεύτερη μέτρηση άλλη ημέρα.

Ακολούθως τίθενται και οι θεραπευτικοί στόχοι:

- ΣΑΠ ≤ 140 mm Hg και ΔΑΠ ≤ 90 mm Hg
- ΣΑΠ ≤ 130 mm Hg και ΔΑΠ ≤ 80 mm Hg σε άτομα μικρής ηλικίας, άτομα με αλβουμινουρία, πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.⁷

Οποιαδήποτε μείωση τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ σχετίζεται με μείωση των επιπλοκών του διαβήτη και επιβράδυνση της εξέλιξης αυτών αλλά και με μείωση της ολικής θνησιμότητας.¹¹⁸⁻¹²¹

Για την διαχείριση της υπέρτασης απαιτείται συνδυασμός υγειαινοδιαιτητικής παρέμβασης και φαρμακευτικού σχήματος.

Η υγιεινοδιαιτητική αγωγή περιλαμβάνει:

- Μείωση του σωματικού βάρους εφ' όσον αυτό είναι υπερβάλλον. Συγκεκριμένα μείωση του ΣΒ κατά 1 kg αναμένεται να μειώσει τη μέση αρτηριακή πίεση κατά ~5 mm Hg.

$$\text{Μέση Πίεση} = [\text{ΣΑΠ} + (2 \times \text{ΔΑΠ})] / 3$$

- Μείωση του προσλαμβανόμενου νατρίου στα περίπου 1500 mg/ ημέρα (~3.5 g χλωριούχου νατρίου/ ημέρα). Μείωση της πρόσληψης χλωριούχου νατρίου κατά 1 g ημερησίως οδηγεί σε μείωση της ΣΑΠ κατά 4 mm Hg και της ΔΑΠ κατά 2 mm Hg.
- Παρακολούθηση διαιτολογίου τύπου DASH το οποίο περιλαμβάνει αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (8-10 μερίδες/ ημέρα) πλούσια σε κάλιο, γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών (2-3 μερίδες/ ημέρα), μειωμένη πρόσληψη αλκοόλ (όχι περισσότερο από 2 μερίδες/ ημέρα για τους άνδρες και 1 μερίδα/ ημέρα για τις γυναίκες). Οι παραπάνω αλλαγές ενδέχεται να συμβάλλουν θετικά και στην επίτευξη ευγλυκαιμίας και την διαχείριση των δυσλιπιδαιμιών.¹²²
- Άσκηση αερόβιου τύπου μέτριας έντασης διάρκειας 30-45 λεπτά ανά ημέρα για τουλάχιστον 4 φορές την εβδομάδα.¹²³
- Τακτική παρακολούθηση ΑΠ στο σπίτι και στο ιατρείο.
- Διακοπή του καπνίσματος

Φαρμακευτική αγωγή: Χορήγηση όλων των τύπων αντιυπερτασικών φαρμάκων [αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ), αποκλειστές υποδοχέων της αγγειοτάσινης II (αAT1), αναστολείς ρενίνης, ανταγωνιστές διαύλων Ca, διουρητικά θειαζιδικά και αγκύλης, αποκλειστές β-υποδοχέων κ.α.] ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις και αντενδείξεις του ασθενούς.¹

Διαχείριση δυσλιπιδαιμιών σε ασθενείς με ΣΔτ2:

Τα άτομα που πάσχουν από ΣΔτ2 πάσχουν από διαταραχές των λιπιδίων σε μεγαλύτερη συχνότητα από τον γενικό πληθυσμό. Οι βασικές διαταραχές που παρατηρούνται είναι μείωση της HDL-C με ταυτόχρονη συχνά αύξηση των τριγλυκεριδίων. Η LDL-C κυμαίνεται συνήθως σε φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα επίπεδα ωστόσο τα LDL σωματίδια είναι μικρά, πυκνά και αθηρογόνα. Οι παραπάνω παράγοντες σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου που παρατηρείται στον ΣΔτ2.

Θεραπευτικοί στόχοι:

- LDL <100 mg/dL επί απουσία καρδιαγγειακής νόσου
- LDL <70 mg/dL επί εδάφους καρδιαγγειακής νόσου
- HDL > 40 mg/dL για τους άνδρες
- HDL > 50 mg/dL για τις γυναίκες
- TGL < 150 mg/dL

Για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών στον ΣΔτ2 απαιτείται συνδυασμός υγειαινοδιαιτητικής παρέμβασης και φαρμακευτικού σχήματος.

Υγειαινοδιαιτητική αγωγή:

- Μείωση των καταναλισκόμενων κορεσμένων λιπαρών οξέων, τρανς λιπαρών οξέων και χοληστερόλης
- Αύξηση της προσλαμβανόμενης ποσότητας μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και ω-3 λιπαρών οξέων
- Αύξηση της πρόσληψης διαιτητικών ινών
- Αύξηση της πρόσληψης φυτικών στερολών και στανολών
- Μείωση του σωματικού βάρους εφ' όσον αυτό είναι υπερβάλλον
- Αύξηση της σωματικής δραστηριότητας
- Διακοπή του καπνίσματος ¹

Φαρμακευτική αγωγή:

- Χορήγηση στατίνης για την πτώση των επιπέδων της LDL-C σύμφωνα με τις θεραπευτικές ενδείξεις.^{124,125}
- Χορήγηση φιβράτης και ιχθυελαίων επί σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας (> 1000 mg/dL) με αυξημένο κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας, σύμφωνα με τις θεραπευτικές ενδείξεις.^{126,127}

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή:

Η ασπιρίνη έχει φανεί να είναι αποτελεσματική στην μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

- Χορήγηση ασπιρίνης 100 mg/ημέρα συνίσταται ως πρωτογενής πρόληψη σε άτομα με ΣΔτ2 και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (10ετής κίνδυνος > 10%). Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται άνδρες >50 ετών και γυναίκες (μετεμνηνοπαυσιακές) >60 ετών που έχουν έναν τουλάχιστον επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου όπως οικογενειακό ιστορικό, υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία ή μικρολευκωματινουρία και δεν υπάρχει κίνδυνος εκδήλωσης παρενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα.
- Χορήγηση ασπιρίνης 100 mg/ημέρα συνίσταται ως δευτερογενής πρόληψη σε άτομα με ΣΔτ2 και υπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο.
- Δεν χορηγείται ασπιρίνη σε διαβητικά άτομα ηλικίας < 30 ετών.^{3,128,129}

Διαχείριση Παχυσαρκίας στον ΣΔτ2:

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος ορίζεται ως ο λόγος του σωματικού βάρους σε kg προς το τετράγωνο του ύψους σε m.

$$\Delta\text{ΜΣ} = \text{ΣΒ (kg)} / [\text{Υψος (m)}]^2$$

Πίνακας 4.4 Κατάταξη σωματικού βάρους με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας

(World Health Organization - WHO)

Λιποβαρής	<18,5
Φυσιολογικό σωματικό βάρος	18,5 – 24,9
Υπέρβαρος	25,0 – 29,9
Παχύσαρκος	$\geq 30,0$
Παχύσαρκος τύπου 1	30,0 – 34,9
Παχύσαρκος τύπου 2	35,0 – 39,9
Παχύσαρκος τύπου 3	$\geq 40,0$

Παχύσαρκο θεωρείται το ενήλικο άτομο με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$, ενώ υπέρβαρο κάθε άτομο με $\Delta\text{ΜΣ} 25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$.¹

Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η διαχείριση της παχυσαρκίας μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη του προδιαβήτη σε $\Sigma\Delta\tau 2$ ^{52,130} και επιπλέον ενδέχεται να είναι ευεργετική στην θεραπεία της νόσου. Στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα μία μέτρια απώλεια σωματικού βάρους και διατήρηση αυτής, έχει φανεί να βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο και να μειώνει την ανάγκη για φαρμακευτική αγωγή.^{131,132} Πιο μικρές μελέτες προτείνουν ότι σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2 πιο αυστηρός θερμιδικός περιορισμός με δίαιτες πολύ χαμηλών θερμίδων μπορούν να μειώσουν την HbA_{1c} στο 6.5% (48 mmol/mol) και την γλυκόζη νηστείας στα 126 mg/dL (7.0 mmol/L) χωρίς την συνδρομή οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής.¹³³⁻¹³⁵ Βελτιώσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο είναι πιο πιθανόν να συμβούν κατά τα αρχικά στάδια της νόσου όπου η ινσουλινοαντίσταση –που σχετίζεται με την παχυσαρκία- έχει προκαλέσει αντιστρεπτή δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, αλλά η ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης παραμένει σχετικά διατηρημένη.^{132,136}

Ο κίνδυνος εκδήλωσης $\Sigma\Delta\tau 2$ σε άτομα με Παχυσαρκία τύπου 3 ($\Delta\text{ΜΣ} > 40 \text{ kg/m}^2$) είναι 93 και 42 φορές αυξημένος στις γυναίκες και τους άνδρες αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα φυσιολογικού βάρους. Από τα διαβητικά τύπου 2 άτομα το 80 - 85% είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Στους ασθενείς με $\Sigma\Delta\tau 2$ έστω και μέτρια απώλεια σωματικού βάρους σχετίζεται με ευεργετική επίδραση στην επιδιωκόμενη

ευγλυκαιμία. Η απώλεια βάρους επιτυγχάνεται με την παρακολούθηση δίαιτας που αποδίδει 500-1000 kcal/ημερησίως λιγότερες των υπολογιζόμενων για διατήρηση του σωματικού βάρους αναγκών και ταυτόχρονη αύξηση της σωματικής δραστηριότητας.¹³⁷⁻¹⁴⁰

Παχυσαρκία και φαρμακευτική αγωγή:

Το μόνο φάρμακο που χορηγείται στην Ελλάδα για την παχυσαρκία είναι η Ορλιστάτη και αυτό μόνο σε ασθενείς με ΔΜΣ >28 kg/m² οι οποίοι μετά από 3-4 μήνες εφαρμογής υγειαινοδιαιτητικού προγράμματος δεν επέτυχαν τον προσδοκώμενο στόχο της απώλειας του 5-10% του αρχικού σωματικού τους βάρους.

Ο δράση του φαρμάκου επιτυγχάνεται μέσω της επαγόμενης δυσαπορρόφησης του προσλαμβανόμενου λίπους. Η χορήγηση της θα πρέπει να γίνεται μαζί με τα κύρια γεύματα στα πλαίσια μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος έτσι ώστε να προληφθεί η πιθανότητα διαρροικών κενώσεων και στεατόρροιας.

Εάν με το φάρμακο επιτευχθεί απώλεια >5% του σωματικού βάρους σε περίοδο 3 μηνών, τότε η χορήγηση συνεχίζεται, ειδάλλως διακόπτεται.^{1,141}

Βαριατρικές επεμβάσεις για την θεραπεία της Παχυσαρκίας και του ΣΔτ2:

Οι βαριατρικές επεμβάσεις - όπως ο γαστρικός δακτύλιος, επεμβάσεις που αφορούν εκτομή, αναστόμωση, παράκαμψη, μετάθεση τμημάτων του στομάχου και του λεπτού εντέρου - μπορούν να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην απώλεια σωματικού βάρους σε περιπτώσεις σοβαρής παχυσαρκίας, όταν συμπεριλαμβάνονται στα πλαίσια ενός ολοκληρωμένου υγειαινοδιαιτητικού και ιατρικού προγράμματος παρέμβασης με δια βίου ιατρική παράκολούθηση και στήριξη.

Οι διεθνείς συστάσεις υποστηρίζουν την εξέταση του ενδεχομένου υλοποίησης μίας τέτοιας επέμβασης σε άτομα με ΣΔτ2 και ΔΜΣ ≥ 35 kg/m², ειδικά όταν ο ΣΔ ή η σχετιζόμενη συννοσηρότητα είναι δύσκολο να ελεγχθεί με αλλαγή του τρόπου ζωής και φαρμακολογική θεραπεία.⁷

Πλεονεκτήματα:

Η θεραπεία μέσω μίας βαριατρικής επέμβασης έχει φανεί ότι συμβάλλει στην αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας 2 χρόνια μετά την υλοποίηση αυτής στο 72 % των ασθενών. Αντιθέτως, μόνο το 16% των ασθενών που συμμετείχαν στην ομάδα

ελέγχου (φαρμακευτική αγωγή και υγειαινοδιαιτητικές αλλαγές) πέτυχαν τον γλυκαιμικό στόχο στο χρονικό αυτό διάστημα.¹⁴² Μελέτη που εξέτασε την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής παρέμβασης (Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη ή γαστρεκτομή τύπου μανίκι) σε συνδυασμό με κλινική παρέμβαση (φαρμακευτική αγωγή, διατροφή, άσκηση, επιμόρφωση ασθενούς, αυτοδιαχείριση κ.α.) σε σύγκριση με την αποκλειστική χορήγηση κλινικής θεραπείας έδειξε ότι το 38% των ασθενών της ομάδας της γαστρικής παράκαμψης, το 24% των ασθενών της ομάδας της γαστρεκτομής μανίκι και το 5% της ομάδας που έλαβε μόνο κλινική παρέμβαση, κατάφερε να επιτύχει επίπεδα HbA_{1c} στο 6% στην τριετία.¹⁴³

Οι επεμβάσεις που παρακάμπτουν σημεία του λεπτού εντέρου φαίνονται να είναι πιο αποτελεσματικές συγκριτικά με αυτές που απλά περιορίζουν τον χώρο του στομάχου. Η νεαρή ηλικία, η μικρή διάρκεια νόσησης από ΣΔτ2, τα χαμηλά επίπεδα HbA_{1c}, τα υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης ορού και η μη χρήση εξωγενούς ινσουλίνης έχουν συνδεθεί με καλύτερη έκβαση ύστερα από την υλοποίηση βαριατρικής επέμβασης.¹⁴⁴

Μειονεκτήματα:

Η πραγματοποίηση μίας βαριατρικής επέμβασης είναι κοστοβόρα και έχει συσχετιστεί με πολλαπλούς κινδύνους και συγκεκριμένα με αυξημένη νοσηρότητα αλλά και αυξημένη ολική θνησιμότητα.^{145,146} Συχνές μακροπρόσθεσμες επιπλοκές αποτελούν η εμφάνιση Συνδρόμου Dumping (ναυτία, ωσμωτικές διάρροιες κ.α.), ελλείψεις σε βιταμίνες, μεταλλικά στοιχεία και ιχνοστοιχεία, οστεοπόρωση και σπανίως σοβαρή υπογλυκαιμία λόγω υπερέκκρισης ινσουλίνης. Επιπλέον, πιο σύγχρονα επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν τον αυξημένο κίνδυνο χρήσης καπνού, αλκοόλ και ναρκωτικών ουσιών ύστερα από μία βαριατρική επέμβαση.¹⁴⁷

4.7 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΔτ2:

4.7.1 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΔτ2:

	<u>ADA 2014</u> ¹⁴⁸	<u>CDA 2013</u> ¹⁴⁹	<u>DNSG-EASD 2004</u> ¹⁵⁰
Ενεργειακό ισοζύγιο	Μείωση ενεργειακής πρόσληψης στα πλαίσια ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου, με σκοπό την μείωση του ΣΒ στους υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς.	Διατροφικά ισορροπημένη δίαιτα μειωμένων θερμίδων για την επίτευξη και διατήρηση χαμηλότερου και υγιέστερου ΣΒ στους υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς.	Συστήνεται μειωμένη θερμιδική πρόσληψη για την απώλεια ή την διατήρηση του σωματικού βάρους σε ασθενείς με ΔΜΣ > 25 kg/m ² .
Καταμερισμός μακροθρεπτικών συστατικών	Εξατομικευμένη εκτίμηση καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα δεν προτείνουν κάποια ιδανική κατανομή κατάλληλη για όλα τα άτομα.	Εξατομίκευση εντός του εύρους: Υδατάνθρακες: 45-60 % Πρωτεΐνες: 15-20 % της συνολικής Λιπίδια: 20-35 % ενεργειακής πρόσληψης.	Υδατάνθρακες: 45-60 % Πρωτεΐνες: 10-20 % Λιπίδια: < 35 % της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης.
Διατροφικά πρότυπα	Ποικιλία διατροφικών προτύπων είναι αποδεκτά με συνυπολογισμό των ατομικών προτιμήσεων και των μεταβολικών στόχων.	Ποικιλία διατροφικών προτύπων είναι αποδεκτά με συνυπολογισμό των ατομικών προτιμήσεων, αξιών και ικανοτήτων.	Απουσία ειδικών συστάσεων.
Γλυκαιμικός δείκτης & Γλυκαιμικό φορτίο	Η αντικατάσταση τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού φορτίου με αντίστοιχα τρόφιμα χαμηλού ενδέχεται να είναι ευεργετική.	Επιλέξτε τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη.	Τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες είναι προτιμότερο να έχουν χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη.

Διαιτητικές ίνες & Προϊόντα ολικής αλέσεως	Κατανάλωση τουλάχιστον της συνιστώμενης ποσότητας για τον γενικό πληθυσμό. (14 g/1000 kcal ή 25 g/ημέρα για τις γυναίκες και 38 g/ημέρα για τους άνδρες).	Συνίσταται κατανάλωση μεγαλύτερη από αυτήν του γενικού πληθυσμού. (25-50 g/ημέρα ή 15-25 g/1000 kcal).	Καταναλώστε φυτικές ίνες > 40 g/ημέρα (ή 20 g/1000 kcal/ημέρα με τις μισές τουλάχιστον εξ αυτών να είναι διαλυτές.
Σουκρόζη και φρουκτόζη	Περιορίστε ή αποφύγετε την πρόσληψη σακχαρούχων ροφημάτων.	Πρόσληψη μέχρι 10% συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης.	Μέτρια πρόσληψη ελεύθερων σακχάρων (έως 50 g/ημέρα) χωρίς να υπερβαίνει το 10% συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης.
Πρωτεΐνη	Η μείωση της προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης κάτω από τα συνηθισμένα επίπεδα πρόσληψης δεν συνιστάται για άτομα με ΣΔτ2 και νεφρική νόσο.	Προτείνεται η συνήθης πρόσληψη πρωτεΐνης για τα άτομα που δεν παρουσιάζουν νεφρική νόσο και ενδεχόμενος περιορισμός αυτής στα 0,8 g/ kg ΣΒ/ημέρα για με ΣΔτ2 και ΧΝΝ.	Ανεπαρκή δεδομένα ώστε να υποστηριχθεί περιορισμός της προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης σε άτομα με ΣΔτ2 και αρχόμενη νεφροπάθεια.
Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα & Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα	Διατροφικό πρότυπο εμπλουτισμένο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση.	Συστήνεται υιοθέτηση διατροφικού προτύπου με έως 20% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και έως 10% πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.	10-20 % μονοακόρεστα και <10% πολυακόρεστα λιπαρά οξέα επί του συνόλου της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης.
Ω-3 λιπαρά οξέα	Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την χρήση τους.	Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την χρήση τους.	Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την χρήση τους.
Κορεσμένα λιπαρά οξέα	<10% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης.	<7% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης.	<10% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης συνολικά από κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα.
Trans λιπαρά οξέα	Όσον το δυνατόν μεγαλύτερος περιορισμός.	Όσον το δυνατόν μεγαλύτερος περιορισμός.	

			<8 % της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης επί αυξημένης LDL χοληστερόλης.
Διαιτητική χοληστερόλη	<300mg/ ημέρα		<300mg/ ημέρα
Αλκοόλ	Μέτρια κατανάλωση με συνυπολογισμό και διαχείριση του κινδύνου όψιμης υπογλυκαιμίας.	Συστάσεις όμοιες με του γενικού πληθυσμού με συνυπολογισμό του κινδύνου υπογλυκαιμίας και πρόσληψης βάρους.	Μέτρια κατανάλωση είναι αποδεκτή με συνυπολογισμό του κινδύνου όψιμης υπογλυκαιμίας και πρόσληψης βάρους.
Νάτριο	Περιορισμός στα 2300 mg/ημέρα, με περαιτέρω μείωση βάσει εξατομικευμένης αξιολόγησης του ασθενούς.	Ασυνεπή δεδομένα σχετικά με του ασθενείς με ΣΔτ2.	Περιορίστε την πρόσληψη αλατιού σε <6 g/ ημέρα.
Συμπληρώματα μικροθρεπτικών συστατικών	Καμία σύσταση για χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμινών ή μετάλλων.	Η χορήγηση συμπληρωμάτων γενικά δεν συστήνεται.	Καμία σύσταση για χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμινών ή μετάλλων.

* Πίνακας 4.5 Σύνοψη συστάσεων διαιτητικής διαχείρισης T2DM. Προσαρμογή από ¹⁵¹. ADA (American Diabetes Association) = Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία, CDA (Canadian Diabetes Association) = Καναδική Διαβητολογική Εταιρεία, DNSG-EASD (Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes) = Ομάδα μελέτης του διαβήτη και διατροφή της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του Διαβήτη, MUFA=μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, PUFA=πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ΧΝΝ= Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΣΒ= Σωματικό Βάρος

4.7.2 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔτ2:

Ακολουθεί εκτενέστερη ανάλυση για ορισμένες από τις συστάσεις οι οποίες δεν έχουν προηγουμένως αναλυθεί.

1. Καταμερισμός μακροθρεπτικών συστατικών

Οι συστάσεις των Οργανισμών ανά τον κόσμο διαφέρουν σχετικά με την ιδανική κατανομή μακροθρεπτικών συστατικών. Στις πιο πρόσφατες συστάσεις γίνεται μία στροφή προς την εξατομίκευση των στόχων βάσει μεταβολικού προφίλ, προτιμήσεων, ικανοτήτων και τρόπου ζωής του ασθενούς και επικέντρωση στην ποιότητα των προσλαμβανόμενων μακροθρεπτικών συστατικών.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

2. Διατροφικά πρότυπα:

Πολλαπλά διατροφικά μοτίβα με διαφορετικά τρόφιμα και συνδυασμούς τροφίμων έχουν μελετηθεί για την διαχείριση του διαβήτη. Τα πιο σημαντικά, καθώς και η μελετημένη επίδραση τους αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΜΕΛΕΤΗΜΕΝΑ ΣΕ ΕΡΕΥΝΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ Ή ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ:

	Βασικά χαρακτηριστικά	Πρόληψη ΣΔτ2	Διαχείριση ΣΔτ2
<u>Μεσογειακή διατροφή</u>	Αυξημένη κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων τροφίμων φυτικής προέλευσης, ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λίπους, χαμηλή-μέτρια πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων, ψαριού και πουλερικών, χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και χαμηλή-μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού μαζί με το γεύμα.	Συσχέτιση με χαμηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔτ2 σε προοπτικές μελέτες κοορτής και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. ^{78,85,152,153}	Συγκριτικά με την συμβατική διαίτα για την διαχείριση του ΣΔτ2 βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο, την ινσουλινοευαισθησία και μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. ¹⁵³⁻¹⁵⁶
<u>Δίαιτα DASH</u> (Dietary Approaches to Stop Hypertension)	Πλούσια σε λαχανικά, φρούτα και χαμηλών λιπαρών γαλακτοκομικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των δημητριακών ολικής αλέσεως, πουλερικών, ψαριών και ξηρών καρπών. Χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά οξέα, κόκκινο κρέας, γλυκά, σακχαρούχα ροφήματα. Συχνός περιορισμός του νατρίου.	Η προσκόλληση στην διαίτα DASH συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο νόσησης από ΣΔτ2. ^{157,158}	Η διαίτα DASH σε συνδυασμό με έναν περιορισμό του νατρίου της τάξεως των 2400 mg/ημέρα, έχει ευεργετικά αποτελέσματα στον γλυκαιμικό έλεγχο και στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. ^{159,160}
<u>Χορτοφαγία</u> (Vegetarian) & <u>Ολική χορτοφαγία</u> (Vegan)	<u>Χορτοφαγία:</u> Αποφυγή κάποιων ζωικών προϊόντων και κατανάλωση άλλων όπως αυγών, γάλακτος, ψαριού. <u>Ολική χορτοφαγία:</u> Αποφυγή όλων των προϊόντων ζωικής προέλευσης.	Η ολική χορτοφαγία και η χορτοφαγία με κατανάλωση γαλακτοκομικών, ψαριού ή απλά κατανάλωση όλων των ζωικών προϊόντων πλην του κόκκινου κρέατος και των πουλερικών έχουν συνδεθεί με μικρότερο κίνδυνο νόσησης από ΣΔτ2. ¹⁵⁸	Ασαφή δεδομένα σχετικά με την βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η επίδραση των χορτοφαγικών διαιτών καθ' αυτών είναι δύσκολο να μελετηθεί απομονωμένα λόγω του συχνού θερμιδικού περιορισμού. ^{160,161}
<u>Δίαιτα AHEI</u>	Αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής	Η συμμόρφωση με την διαίτα	Ανεπαρκή δεδομένα.

(Alternative Healthy Eating Index)	άλεσης, ξηρών καρπών, οσπρίων, ω-3 και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Χαμηλή πρόσληψη σακχαρούχων ροφημάτων και φρουτοχυμών, κόκκινου/επεξεργασμένου κρέατος, trans λιπαρών οξέων και νατρίου. Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ.	συσχετίζεται ισχυρά με μείωση της επίπτωσης του ΣΔτ2. ¹⁶²	
<u>Prudent pattern</u>	Αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως και φυτικών λιπών και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένων δημητριακών, και σακχαρούχων ροφημάτων.	Το πρότυπο αυτό συγκριτικά με ένα «Δυτικό» πρότυπο διατροφής έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔτ2. ¹⁶³⁻¹⁶⁸	Ανεπαρκή δεδομένα.

Πίνακας 4.6 Διατροφικά πρότυπα μελετημένα σε έρευνες παρατήρησης ή παρέμβασης

3. Πρωτεΐνη

Οι σύγχρονες συστάσεις για την πρόσληψη πρωτεΐνης στα διαβητικά τύπου 2 άτομα δεν προτείνουν περιορισμό της.^{148,149} Παρ' όλα αυτά, είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή του προτεινόμενου ποσοστού πρωτεΐνης επί της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης σε άτομα που ακολουθούν δίαιτες αδυνατίσματος. Έτσι, απαιτείται συχνά έως και αύξηση του ποσοστού αυτού ώστε να καλύπτονται οι πρωτεϊνικές ανάγκες και να μην έχουμε σημαντική απώλεια μυικής μάζας σώματος.¹⁴⁹

Στην περίπτωση διαβητικού ατόμου που έχει αναπτύξει ταυτόχρονα και νεφρική νόσο ή μικρο/μακροαλβουμινουρία οι συστάσεις μεταξύ των οργανισμών διαφέρουν.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Παρ' όλα αυτά μετανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών δεν έδειξε ευεργετικά αποτελέσματα για τους νεφρούς από την τήρηση διαιτών με χαμηλή πρωτεΐνη σε διαβητικούς ασθενείς.¹⁶⁹

Αναφορικά με τα διαβητικά άτομα χωρίς ένδειξη νεφρικής νόσου, η διαθέσιμη έρευνα δεν έχει καταλήξει ακόμη στο να συστήσει ένα ιδανικό ποσό πρωτεΐνης που θα συμβάλλει στην βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και στην βελτίωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.¹⁷⁰ Συνεπώς, οι στόχοι της πρόσληψης θα πρέπει να εξατομικεύονται.

Για τα άτομα με έκδηλη νεφρική νόσο η συνιστώμενη πρόσληψη πρωτεΐνης διαμορφώνεται στα 0,8 g/kg ΣΒ την ημέρα. Περαιτέρω μείωση αυτής κάτω από τις συνιστώμενες προσλήψεις δεν συστήνεται καθώς δεν τροποποιεί τον γλυκαιμικό έλεγχο ή τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁶⁹

4. Διαιτητικό λίπος

Τα διαθέσιμα δεδομένα προτείνουν ότι το είδος των καταναλισκόμενων λιπαρών έχει μεγαλύτερη σημασία από την συνολική πρόσληψη αυτών στην διαχείριση του ΣΔτ2.^{148,154} Παρ' όλο που οι διατροφικές συστάσεις που αφορούν την κατανάλωση λιπών διαφέρουν μεταξύ των διεθνών οργανισμών, γενικότερα παρατηρείται σύμπνοια ως προς την τάση μείωσης της πρόσληψης κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων (από βιομηχανική υδρογόνωση) και της διαιτητικής χοληστερόλης, με απότερο σκοπό την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Σε μία μελέτη κοορτής σε γυναίκες με ΣΔτ2, αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων και χοληστερόλης συσχετίστηκε με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο¹⁷¹, ενώ μεγαλύτερη πρόσληψη ψαριών και μακριάς αλύσου ω-3 λιπαρών οξέων συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο στεφανιαίου καρδιαγγειακού συμβάματος.¹⁷² Παρ' όλα αυτά, η χορήγηση συμπληρώματος ω-3 λιπαρών οξέων δεν μείωσε την θνησιμότητα από κάθε αίτιο, την θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακής νόσου ή τον αριθμό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε μετανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.¹⁷³ Επιπροσθέτως στην μελέτη ORIGIN (In the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) που μελέτησε 12.536 άτομα με ΣΔτ2 ή αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου, συμπλήρωμα ω-3 λιπαρών οξέων δεν έδειξε ευεργετική επίδραση στην μείωση της θνησιμότητας ή του καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁷⁴ Συνεπώς, όπως φαίνεται και από τις διεθνείς συστάσεις συμπληρωματική χορήγηση ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων δεν συστήνεται για άτομα με ΣΔτ2,¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ ωστόσο συστήνεται αυξημένη κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα όπως και στον γενικό πληθυσμό.

Συστήνεται αντικατάσταση μέρους των κορεσμένων λιπαρών οξέων με υδατάνθρακες πλούσιους σε φυτικές ίνες, ή μη κορεσμένα λιπαρά οξέα και συγκεκριμένα cis-μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, για άτομα που βρίσκονται σε δίαιτα για την διατήρηση της απώλειας βάρους που έχουν ήδη επιτύχει. Οι δίαιτες αυτές φαίνεται να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην διατήρηση της ευγλυκαιμίας, στην αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας και στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ του ατόμου.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸

Σε μία μετανάλυση κλινικών δοκιμών, μία δίαιτα υψηλή σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα – MUFA (>12% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης) συσχετίστηκε με βελτίωση στην σύσταση του λιπώδους ιστού και της αρτηριακής πίεσης¹⁷⁹ ενώ, υποκατάσταση μέρους των υδατανθράκων ή του κορεσμένου λίπους με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα σε άτομα με ΣΔτ2 συνέβαλλε στην επίτευξη καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου στα 2 έτη παρέμβασης.¹⁵⁵ Επιπλέον, πολλές κλινικές δοκιμές σε άτομα με ΣΔτ2 οι οποίες μελέτησαν την επίδραση της Μεσογειακής Δίαιτας (επίσης πλούσια σε

(MUFA) συμπέραναν ότι βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο και δρα ευεργετικά στα επίπεδα λιπιδίων του αίματος.^{154,180-182}

5. Σουκρόζη και άλλα σάκχαρα

Μέτρια κατανάλωση σουκρόζης (<10% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης) ή άλλα πρόσθετα σάκχαρα μπορούν να συμπεριληφθούν στην δίαιτα ενός διαβητικού ασθενούς, χωρίς να επηρεάζουν δυσμενώς τον γλυκαιμικό του έλεγχο.^{150,183,184} Παρ'όλο που η φρουκτόζη προκαλεί μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμίας, όταν αυτή αντικαθιστά την γλυκόζη, αυτό το πιθανό όφελος μετριάζεται από το γεγονός ότι η φρουκτόζη ενδέχεται να επηρεάσει δυσμενώς τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ουρικού οξέως στο αίμα.^{150,185} Δεν υπάρχει λόγος να υποστηριχθεί ότι τα διαβητικά άτομα θα πρέπει να απογεύγουν την φρουκτόζη που προέρχεται από φυσικές πηγές (φρούτα, λαχανικά και άλλα τρόφιμα), ωστόσο η προστιθέμενη φρουκτόζη και άλλα γλυκαντικά αποτελούν πηγές ενέργειας που δεν έχουν κάποιο όφελος συγκριτικά με την κατανάλωση σουκρόζης και συνεπώς θα πρέπει να αποφεύγονται.^{183,185}

6. Αλκοόλ

Οι Διεθνείς Οργανισμοί προτείνουν μία μέτρια κατανάλωση αλκοόλ για τα διαβητικά άτομα αναλόγως με την σύσταση του γενικού πληθυσμού, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον κίνδυνο για πρόκληση υπογλυκαιμιών και για πρόσληψη σωματικού βάρους, ειδικά εάν γίνεται χορήγηση ινσουλίνης εξωγενώς ή πρόσληψη εκκριταγωγών της ινσουλίνης φαρμάκων.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Ομοίως με τον γενικό πληθυσμό, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχει συσχετιστεί με μειωμένη θνησιμότητα και καρδιαγγειακή νόσο στα άτομα με ΣΔτ2.¹⁸⁶ Σε μεταβολική μελέτη ασθενείς με ΣΔτ2 δεν εμφάνισαν υπογλυκαιμία όταν η κατανάλωση του αλκοολούχου ποτού έγινε ταυτόχρονα με το γεύμα.¹⁸⁷ Παρ' όλα αυτά υπενθυμίζεται ότι η αλόγιστη κατανάλωση αλκοόλ πέρα από τις συνιστώμενες ποσότητες έχει εξαιρετικά δυσμενή αποτελέσματα στην υγεία τόσο των υγείων όσο και των διαβητικών ατόμων.

7. Νάτριο

Όπως και για τον γενικό πληθυσμό συστήνεται περιορισμός της πρόσληψης νατρίου στα 2.300 mg/ημέρα. Περαιτέρω μείωση, όπως λόγω χάρη στα 1.500 mg/ημέρα ενδέχεται να ενέχει ωφέλειες στην αρτηριακή πίεση σε ορισμένες συνθήκες.¹⁸⁸ Η Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας (American Heart Association – AHA) προτείνει κατανάλωση 1.500 mg/ημέρα για τους Αφροαμερικανούς, τα άτομα που πάσχουν από υπέρταση, διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο, ή έχουν ηλικία > 51 ετών.¹⁸⁹ Παρ' όλα αυτά, άλλες μελέτες προτείνουν περιορισμό της πρόσληψης νατρίου στα 1.500 mg/ημέρα σε επίπεδο γενικού πληθυσμού.^{159,190} Οι συστάσεις για την πρόσληψη νατρίου θα πρέπει να λαμβάνουν υπ' όψιν το θέμα της γεύσης, του κόστους και της δυσκολίας συμμόρφωσης στα πλαίσια μίας επαρκούς διατροφικά δίαιτας.¹⁹¹

8. Συμπληρώματα μικροθρεπτικών συστατικών

Οι σύγχρονες συστάσεις δεν υποστηρίζουν την χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμινών ή μεταλλικών στοιχείων στους διαβητικούς ασθενείς που δεν έχουν κάποια διαγνωσμένη ανεπάρκεια λόγω ανησυχίας για τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Παρ' όλα αυτά τα άτομα με διαβήτη θα πρέπει να είναι ενημερωμένα για τις ημερήσιες ανάγκες σε βιταμίνες και μεταλλικά στοιχεία στα πλαίσια μιας ισορροπημένης διατροφής, καθώς συχνά οι ασθενείς με φτωχή ρύθμιση του σακχάρου τους έχουν ανεπάρκειες σε μικροθρεπτικά συστατικά.¹⁴⁸ Συγκεκριμένοι διαβητικοί πληθυσμοί όπως οι ηλικιωμένοι, έγκυες και θηλάζουσες, χορτοφάγοι και άτομα που ακολουθούν αυστηρές δίαιτες ενδέχεται να χρειαστούν κάποια συμπληρωματική χορήγηση αυτών.

Τα μικροθρεπτικά συστατικά που έχουν μελετηθεί περισσότερο μέσω της χορήγησης τους ως συμπληρώματα για τον ΣΔτ2 είναι ο ψευδάργυρος, το μαγνήσιο, το χρώμιο, το βανάδιο, το σελήνιο, βιταμίνες C, D, E, και του συμπλέγματος B και το α-λιποϊκό οξύ.¹⁵¹

9. Υδατάνθρακες & Φυτικές ίνες:

Οι μελέτες που εξετάζουν την ιδανική προσλαμβανόμενη ποσότητα υδατανθράκων στα διαβητικά άτομα δεν έχουν καταλήξει σε συγκεκριμένη σύσταση παρά σε ένα εύρος τιμών % της συνολικής ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης. Παρ' όλα αυτά η παρακολούθηση της διαιτητικής πρόσληψης υδατανθράκων και της επίδρασης της στον γλυκαιμικό έλεγχο είναι πολύ σημαντική.

Γλυκαιμικός Δείκτης & Γλυκαιμικό φορτίο:

Όχι μόνο η ποσότητα των υδατανθράκων αλλά και η ποιότητα αυτών είναι σημαντική για την διαχείριση του διαβητικού ατόμου. Η αξιολόγηση της ποιότητας των υδατανθράκων γίνεται με την χρήση του Γλυκαιμικού Δείκτη (ΓΔ) και του Γλυκαιμικού φορτίου (ΓΦ).

Γλυκαιμικός δείκτης:

Ο ΓΔ ενός υδατανθρακούχου τροφίμου περιγράφει την μεταγευματική γλυκαιμική απόκριση σε αυτό σε διάστημα 2 ωρών από την κατανάλωση του σε σύγκριση με την γλυκαιμική απόκριση σε ένα τρόφιμο αναφοράς με την ίδια περιεχόμενη ποσότητα διαθέσιμων υδατανθράκων¹⁷

Μαθηματικά, ο ΓΔ ορίζεται ως το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης που προκύπτει από την κατανάλωση 50 g διαθέσιμων υδατανθράκων του υπό εξέταση τροφίμου από ένα άτομο κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, προς το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη που προκύπτει από τη λήψη υδατικού διαλύματος 50 g γλυκόζης ή 50 g διαθέσιμων υδατανθράκων από λευκό ψωμί (χρήση συνήθως για προσδιορισμό ΓΔ αμυλούχων τροφίμων¹⁹²) από το ίδιο άτομο σε διαφορετική μέρα.¹⁹³

Ο ΓΔ υπολογίζεται από τον ακόλουθο τύπο¹⁹³:

$$ΓΔ = \frac{\text{Εμβαδόν καμπύλης γλυκόζης εξεταζόμενου τροφίμου}}{\text{Εμβαδόν καμπύλης γλυκόζης τροφίμου αναφοράς (γλυκόζη ή λευκό ψωμί)}} * 100$$

Τα τρόφιμα μπορούν να διακριθούν σε χαμηλού, μέτριου και υψηλού ΓΔ.¹⁹⁴
Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η κατηγοριοποίηση καθώς και ορισμένα παραδείγματα τροφίμων:

Χαμηλού ΓΔ ΓΔ <55	Μέτριου ΓΔ ΓΔ: 55-70	Υψηλού ΓΔ ΓΔ: 70-100
Γκρέιπφρουτ	Μαύρο ρύζι	Νιφάδες καλαμποκιού
Ζυμαρικά	Μέλι	Ψητή πατάτα
Σοκολάτα	Παγωτό	Πόπκορν
Καρότα	Πατατάκια	Λευκό ψωμί
Γάλα πλήρες	Ρύζι Basmati	Πουρές πατάτας
Χυμός πορτοκάλι	Μπισκότα Digestive	Δημητριακά πρωινού από ρύζι
Πίτσα	Κολοκύθα βραστή	Γλυκόζη

Πίνακας 4.7 : Κατάταξη τροφίμων βάσει του ΓΔ τους.¹⁹⁵

*Σημειώνεται ότι η γλυκόζη ως μονοσακχαρίτης απορροφάται πλήρως προκαλώντας την «μέγιστη γλυκαιμική απόκριση» και συνεπώς ο ΓΔ της έχει τιμή 100.¹⁹⁶

Η ερμηνεία του ΓΔ ενός τροφίμου έχει μεγάλη αξία στην διαχείριση του ΣΔ. Συγκεκριμένα όταν ένα τρόφιμο χαρακτηρίζεται ως υψηλού γλυκαιμικού δείκτη, αυτό σημαίνει ότι η πέψη και η απορρόφηση των υδατανθράκων του γίνεται πιο εύκολα και συνεπώς τα επίπεδα σακχάρου αίματος αυξάνουν πιο πολύ και πιο άμεσα, σε σχέση με ένα τρόφιμο χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη οι υδατάνθρακες του οποίου απορροφούνται βραδύτερα αυξάνοντας σταδιακά τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος.¹⁹⁷

Στην πράξη ενώ τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα δεν έχουν καταλήξει σε συγκεκριμένο συμπέρασμα σχετικά με την επίδραση των διαιτών χαμηλού ΓΔ

και ΓΦ στην διαχείριση του ΣΔτ2, όπως αναφέρεται και παρακάτω, συστήνεται γενικά ότι η αντικατάσταση τροφίμων υψηλού ΓΔ με τα αντίστοιχα χαμηλού ΓΔ, στα πλαίσια μιας ισορροπημένης διατροφής, ενδέχεται να έχει ευεργετική επίδραση στην υγεία ανθρώπου.¹⁹⁸

Είναι πολύ σημαντικό να αναφέρουμε ότι τα τρόφιμα χαμηλού ΓΔ θα πρέπει να εισάγονται στο διατροφικό πλάνο του διαβητικού ασθενούς μόνο εφ'όσον είναι καθ' όλα ευεργετικά για την υγεία. Διευκρινίζοντας, ορισμένα τρόφιμα χαμηλού ΓΔ έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος αλλά και αυξημένο ενεργειακό περιεχόμενο όπως λόγου χάρη η σοκολάτα. Επιπλέον, τα προϊόντα που υπάρχουν στην αγορά ειδικά για διαβητικούς είναι τρόφιμα στα οποία έχει γίνει υποκατάσταση της ζάχαρης με άλλες γλυκαντικές ουσίες όπως αλκοολικά σάκχαρα και φρουκτόζη. Τα τρόφιμα αυτά δεν έχει φανεί να έχουν κάποιο σημαντικό όφελος στην διατήρηση της ευγλυκαιμίας και συνεπώς δεν συστήνεται η χρήση τους.¹⁷

Γλυκαιμικό φορτίο:

Η ανάγκη για αξιολόγηση της γλυκαιμικής επίδρασης του συνόλου των καταναλισκόμενων υδατανθράκων οδήγησε στην δημιουργία της έννοιας του Γλυκαιμικού φορτίου. Το ΓΦ παρέχει ποσοτική πληροφορία σε αντίθεση με τον ΓΔ και συγκεκριμένα ένδειξη της διαθέσιμης γλυκόζης για αποθήκευση ή καύση και παραγωγή ενέργειας μετά την κατανάλωση υδατανθρακούχου γεύματος.¹⁹⁹ Η τιμή του γλυκαιμικού φορτίου υπολογίζεται σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$ΓΦ = ΓΔ * \frac{\text{Ποσότητα υδατανθράκων ανά μερίδα}}{100} \quad 200$$

Τα υδατανθρακούχα τρόφιμα διακρίνονται σε χαμηλού, μετρίου ή υψηλού ΓΦ σύμφωνα με την κατάταξη που φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Γλυκαιμικό φορτίο (ΓΦ)	Γλυκαιμικός δείκτης (ΓΔ)		
	Χαμηλός (<55)	Μέτριος (56-69)	Υψηλός (>70)
Χαμηλό (≤ 10)	Ψωμί σίτου ολικής άλεσης, ψωμί σικάλεως, ψωμί μαγιάς, δημητριακά πρωινού Kellogg's All-Bran, αρακάς, κόκκινα φασόλια, μήλο, γκρέιπφρουτ, φράουλες.	Γιαούρτι βανίλια, πεπόνι, ψωμί γαλλικού τύπου, πίτα σίτου ολικής άλεσης.	Λευκό ψωμί, καρπούζι.
Μέτριο (11-19)	Βρώμη, μπανάνα, ρεβύθια.	Δημητριακά πρωινού σίτου, καλαμπόκι.	Βραστή πατάτα (κόκκινη), νιφάδες πίτουρου (τύπου Bran).
Υψηλό (≥ 20)	Ζυμαρικά (λευκό αλεύρι).	Κουλούρι τύπου Bagel, σταφίδες, άγριο/μαύρο ρύζι.	Βραστή πατάτα (λευκή), βρασμένο λευκό ρύζι.

Πίνακας 4.8: Κατηγοριοποίηση ενδεικτικών υδατανθρακούχων τροφίμων βάσει του ΓΔ και ΓΦ τους.²⁰¹

Όπως συνάγεται προφανώς από τον μαθηματικό τύπο το ολικό γλυκαιμικό φορτίο μπορεί να μειωθεί είτε επιλέγοντας τρόφιμα χαμηλότερου γλυκαιμικού δείκτη, είτε μειώνοντας την προσλαμβανόμενη ποσότητα των υδατανθρακούχων τροφίμων αυτών.²⁰²

Ερευνητικά δεδομένα για την επίδραση των διαιτών χαμηλού ΓΔ και ΓΦ:

Η βιβλιογραφία που αφορά την επίδραση του Γλυκαιμικού δείκτη και του Γλυκαιμικού φορτίου στην διαχείριση του ΣΔτ2 είναι πολύπλοκη με τις έρευνες να παρουσιάζουν συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μάλιστα, το 2006 η Ειδική Ομάδα Διαιτητικών Υδατανθράκων του Διεθνούς Ινστιτούτου Επιστημών της Ζωής (Dietary Carbohydrate Task Force) υποστήριξε ότι οι δίαιτες χαμηλού ΓΔ και χαμηλού ΓΦ έχουν ευεργετική επίδραση μόνο σε άτομα που πάσχουν από διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη και μάλιστα με αναλογικό τρόπο – όσο πιο σοβαρή η διαταραχή τόσο μεγαλύτερη και η θετική επίδραση του διατροφικού προτύπου.²⁰³

Συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2014 από τους Farvid et al., με δείγμα 640 διαβητικών τύπου 2 ασθενών (28-75 ετών), μελέτησε την τρέχουσα συνήθη διαιτητική πρόσληψη με ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Μεταξύ των αποτελεσμάτων της φάνηκε ότι αυξανόμενου του γλυκαιμικού φορτίου της δίαιτας, αυξανόταν και ο κίνδυνος υπεργλυκαιμίας στα άτομα με ΣΔτ2, συσχέτιση ανεξάρτητη συγχυτικών παραγόντων όπως π.χ. της φαρμακευτικής αγωγής, των ανθρωπομετρικών παραγόντων κ.α.²⁰⁴

Μελέτες παρέμβασης:

Πολλαπλές κλινικές δοκιμές έχουν αναδείξει την αξία των διαιτών χαμηλού ΓΔ και ΓΦ στην διαχείριση του διαβητικού ασθενούς. Μελέτη των Jenkins et al. (2008) τυχαιοποίησε 210 διαβητικούς τύπου 2 υπό υπογλυκαιμική αγωγή σε δύο ομάδες· η μία ομάδα έλαβε οδηγίες για την μείωση του ΓΔ της διατροφής τους, ενώ η άλλη οδηγίες για την αύξηση των προσλαμβανόμενων φυτικών ινών (κυρίως από δημητριακά). Τα αποτελέσματα μετά την εξάμηνη παρέμβαση έδειξαν μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της HbA_{1c} στην ομάδα που μείωσε τον ΓΔ συγκριτικά με την ομάδα που αύξησε την κατανάλωση φυτικών ινών.²⁰⁵

Μία άλλη κλινική δοκιμή, η οποία συνέκρινε την επίδραση μίας δίαιτας χαμηλού ΓΔ συγκριτικά με την δίαιτα των συστάσεων της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας σε 40 διαβητικούς τύπου 2 έδειξε παρόμοια μείωση των επιπέδων HbA_{1c} στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης και στις δύο ομάδες, ωστόσο οι ασθενείς που ακολούθησαν την δίαιτα χαμηλού ΓΔ είχαν μικρότερη πιθανότητα να χρειαστούν εισαγωγή επιπλέον φαρμάκου ή αύξηση της δόσης της υπάρχουσας αγωγής.²⁰⁶

Τέλος μία μελέτη παρέμβασης που πραγματοποιήθηκε το 2012 σε 100 φτωχά ρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς - υπό ινσουλίνη ή αντιδιαβητική αγωγή – οι οποίοι ακολούθησαν για 10 εβδομάδες δίαιτα χαμηλού ΓΦ, έδειξε σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, των τριγλυκεριδίων, αύξηση της HDL-C και μείωση της HbA_{1c} με το πέρας της παρέμβασης.²⁰⁷

Μελέτες ανασκόπησης – Μεταanalύσεις:

Τα αποτελέσματα κάποιων από τις πιο σύγχρονες ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις επί του θέματος του ρόλου των διαιτών χαμηλού ΓΔ και ΓΦ στην διαχείριση του διαβητικού ασθενούς παρουσιάζονται συνοπτικά παρακάτω:

- Συστηματική ανασκόπηση των Thomas & Elliott (2010) έδειξε ότι οι δίαιτες χαμηλού ΓΔ μπορούν να συμβάλλουν στην βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου των διαβητικών, καθώς παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της HbA_{1c} κατά 0,4% με σε σύγκριση με τη δίαιτα υψηλού ΓΔ.²⁰⁸
- Άρθρο ανασκόπησης και μετανάλυσης των Ajala et al. (2013), σχετικά με τις βέλτιστες διατροφικές προσεγγίσεις κατά την διαχείριση του διαβητικού ασθενούς κατέδειξε ότι οι δίαιτες μειωμένων υδατανθράκων, χαμηλού ΓΔ, η δίαιτα με αυξημένο πρωτεϊνικό περιεχόμενο και η Μεσογειακού τύπου δίαιτα ενδείκνυνται για την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔτ2.²⁰⁹
- Το αποτέλεσμα επιστημονικού συμποσίου που πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία το 2013 από την Διεθνή Κοινοπραξία Ποιότητας Υδατανθράκων [International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC)] ήταν ομοφωνία σχετικά με το γεγονός ότι οι δίαιτες χαμηλού ΓΔ και ΓΦ σχετίζονταν με την πρόληψη και την διαχείριση του ΣΔ, της Στεφανιαίας νόσου και πιθανώς της παχυσαρκίας. Επιπλέον οι δίαιτες αυτού του τύπου κρίθηκαν ιδιαίτερα βοηθητικές σε άτομα που πάσχουν από ινσουλινοαντίσταση.²¹⁰

Φυτικές ίνες:

Πολλοί οργανισμοί συνιστούν αύξηση της κατανάλωσης φυτικών ινών για την διαχείριση του διαβήτη. Παρ' όλα αυτά οι τελευταίες συστάσεις της ADA δεν συστήνουν αύξηση της πρόσληψης πάνω από τα επίπεδα του γενικού πληθυσμού καθώς η συνιστώμενη ποσότητα >50 g/ ημέρα ήταν μη ρεαλιστική για την μέτρια μείωση της HbA_{1c} και της γλυκόζης νηστείας που αυτή επιφέρει.¹⁴⁸

Συνεπώς, τα άτομα με διαβήτη θα πρέπει να ενθαρρύνονται να καταναλώνουν ποικιλία τροφίμων πλούσια σε φυτικές ίνες εντός των συστάσεων του γενικού πληθυσμού (φρούτα, λαχανικά, όσπρια, δημητριακά ολικής αλέσεως) με σκοπό την βελτίωση του γλυκαιμικού τους ελέγχου, της ινσουλιναιμίας και του λιπιδαιμικού τους προφίλ.²¹¹⁻²¹⁴

Αποτελέσματα της μελέτης EURODIAM Complications Study έδειξαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης διαιτητικών ινών και των επιπέδων HbA_{1c} ανεξάρτητη από συγχυτικούς παράγοντες²¹¹, αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ φυτικών ινών και LDL-C και θετική συσχέτιση μεταξύ φυτικών ινών και HDL-C, παρ' όλο που η συνολική ημερήσια πρόσληψη των αντικειμένων δεν ήταν υψηλή. Επιπλέον η πρόσληψη διαιτητικών ινών συσχετίστηκε αντίστροφα με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου²¹³, καθώς και με τα επίπεδα ΔΜΣ.²¹⁵ Άλλες μελέτες υποδεικνύουν συσχετίσεις όπως για παράδειγμα συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης προϊόντων ολικής άλεσης και της μείωσης της θνησιμότητας και της καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με ΣΔτ2.²¹⁶ Τα δεδομένα μετα-ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε από τον Post²¹⁷ έδειξαν ότι η αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών από τα 34 διαβητικά άτομα μείωσε την γλυκόζη πλάσματος κατά 15 mg/dL, ενώ τα επίπεδα HbA_{1c} κατά 0,26% συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Παρόμοια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έδειξε ότι οι δίαιτες υψηλές σε διαιτητικές ίνες και η χρήση συμπληρωμάτων αυτών μείωσαν την γλυκόζη πλάσματος κατά 9,97 mg/dL και την HbA_{1c} κατά 0,55%.²¹⁸ Σε αυτό το σημείο είναι πολύ σημαντικό να αναφέρουμε ότι η παρούσα μελέτη αφορά προσλήψεις φυτικών ινών της τάξης των 42,5 g/ημέρα, ποσά που είναι πρακτικά ανέφικτα στα πλαίσια της συνήθους δίαιτας διαβητικών και μη ατόμων. Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα των μελετών παραμένουν αντικρουόμενα. Παραδείγματος χάριν, μία συστηματική ανασκόπηση δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης προϊόντων ολικής αλέσεως και της βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου.¹⁷⁰

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι η έρευνα γύρω από τον τομέα των διαιτητικών ινών και της επίδρασης τους στην χρόνια παθήσεις και εν προκειμένω στον ΣΔτ2 εξετάζει τόσο την επίδραση των ολικών φυτικών ινών όσο και ξεχωριστά των διαλυτών και των αδιάλυτων. Παρ' όλο λοιπόν που αναφέρονται ευεργετικά οφέλη για την ευγλυκαιμία τόσο από την κατανάλωση διαλυτών όσο και αδιάλυτων

φυτικών ινών η έρευνα φαινομενικά εμπίπτει σε ένα παράδοξο· η μεν πλειοψηφία των κλινικών δοκιμών αναφέρουν ισχυρότερη επίδραση των διαλυτών ινών, η δε πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών καταδεικνύει μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου νόσησης από ΣΔτ2 λόγω της θετικής επίδρασης των αδιάλυτων ινών.²¹⁹ Διευκρινίζοντας, τα αποτελέσματα αυτών μπορούν να ερμηνευτούν αν ληφθεί υπ' όψιν ο διαφορετικός μηχανισμός δράσης των φυτικών ινών. Ταυτόχρονα, τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών μπορούν ίσως να εξηγηθούν αν λάβουμε υπ' όψιν ότι στις μελέτες αυτές καταναλώνονται κυρίως τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε αδιάλυτες ίνες έναντι των διαλυτών.

Η επίδραση της κατανάλωσης των διαιτητικών ινών μπορεί αδρά να διακριθεί σε βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη.

Από την μία η βραχυπρόθεσμη επίδραση κυρίως των διαλυτών ινών - οι οποίες έχουν υψηλό ιξώδες - στην ευγλυκαιμία οφείλεται στην μειωμένη ταχύτητα διέλευσης εντός του πεπτικού σωλήνα και στην καθυστερημένη κένωση του στομάχου που αυτές επιφέρουν. Ταυτόχρονα με την μειωμένη ταχύτητα διέλευσης, οι διαλυτές φυτικές ίνες προσροφούν νερό προς σχηματισμό πηκτών οι οποίες αποτελούν τροχοπέδη στην πρόσβαση και δράση των πεπτικών ενζύμων, γεγονός που παρατείνει την πεπτική διαδικασία και ακολούθως την απορρόφηση της γλυκόζης.²¹⁹ Παράλληλα, επιτυγχάνεται επιβράδυνση της απορρόφησης των θρεπτικών υλών μέσω της δημιουργίας ενός στρώματος διαλυτών ινών κοντά στην επιφάνεια του εντερικού αυλού.²²⁰

Η μακροπρόθεσμη επίδραση των διαιτητικών ινών εκδηλώνεται μέσω της αναερόβιας ζύμωσης από την φυσιολογική συμβιωτική μικροχλωρίδα του παχέως εντέρου προς παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (οξικό, βουτυρικό, προπιονικό οξύ). Τα παραγόμενα λιπαρά οξέα εισέρχονται απ' ευθείας στην πυλαία κυκλοφορία και ενδεχομένως αυξάνουν την οξειδωση της γλυκόζης και την κάθαρση της ινσουλίνης ενώ μειώνουν και την απελευθέρωση λιπαρών οξέων. Επιπροσθέτως, η παρουσία τους στην κυκλοφορία μειώνει τα επίπεδα λιποπολυσακχαριτών που εισέρχονται σε αυτήν με επακόλουθη μείωση των περιφερικών φλεγμονών, ενώ τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου καθ' αυτά φέρονται να δρουν με αντιφλεγμονώδη τρόπο στον οργανισμό. Οι παραπάνω μηχανισμοί δράσης φαίνεται ότι συμβάλλουν ευεργετικά

στην αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας μειώνοντας τον κίνδυνο για εκδήλωση του ΣΔτ2²²¹ αλλά και καλύτερη διαχείριση αυτού τουλάχιστον στα αρχικά στάδια.

Συνοψίζοντας, πρέπει να σημειωθεί ότι η βιβλιογραφία τόσο για το θέμα των φυτικών ινών όσο και για τον ΓΔ και ΓΦ παραμένει αντικρουόμενη. Επιπλέον, σημειώνεται ότι είναι πολύ δύσκολο να μελετηθεί ξεχωριστά η επίδραση του ΓΔ και ΓΦ από την επίδραση των φυτικών ινών στις μελέτες καθώς συχνά τα μελετούμενα τρόφιμα έχουν ταυτόχρονα υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, με αποτέλεσμα η πρόσληψη φυτικών ινών συχνά να αποτελεί συγχυτικό παράγοντα στην εξαγωγή συμπερασμάτων.¹⁴⁸

Παράλληλα, η υπάρχουσα ετερογένεια στον ορισμό των διαιτών χαμηλού και υψηλού ΓΔ αποτελεί τροχοπέδη για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση του διατροφικού προτύπου αυτού.²²² Τέλος, αναφέρεται, ότι υπάρχουν και επιστημονικές εργασίες που δεν κατέδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της δίαιτας χαμηλού ΓΔ και ΓΦ και της βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου. Παρ' όλα αυτά πολλές μελέτες καταδεικνύουν κατά μέσο όρο πτώση των επιπέδων της HbA_{1c} κατά 0,2-0,5%.¹⁴⁸

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:ΆΡΤΟΣ:

5.1 ΕΤΥΜΟΛΟΓΙΑ:

Ο άρτος (αρχ. ἄρτος) προέρχεται πιθανώς από την λέξη «ἄρτός», ρηματικό επίθετο του ρήματος «ἄραρίσκω» (συνταιριάζω, συνάπτω, παρασκευάζω) ή «ἄρτύω» (τακτοποιώ, παρασκευάζω, μηχανεύομαι).²²³

5.2 ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

Ο άρτος είναι ένα από τα αρχαιότερα σύνθετα τρόφιμα. Το πρώτο ψωμί που παράχθηκε ήταν μάλλον μαγειρεμένη πάστα αλεσμένων σπόρων δημητριακών με νερό που προέκυψε κατά πάσα πιθανότητα κατά λάθος ή από πειραματισμό με νερό και αλεύρι από αλεσμένα σιτηρά.²²⁴ Στοιχεία από τον ευρωπαϊκό χώρο, που χρονολογούνται 30.000 χρόνια πριν, αναφέρουν ευρήματα με υπολείμματα αμύλου σε πέτρες που χρησιμοποιούνταν για την σύνθλιψη φυτών.²²⁵ Είναι πιθανό ότι, εκείνη την εποχή, εκχύλισμα αμύλου από τις ρίζες φυτών απλωνόταν σε επίπεδες πέτρες που τοποθετούνταν πάνω από την φωτιά και έτσι προέκυπτε ένα είδος λεπτής πίτας. Περί το 10.000 π.Χ., με την τότε αυγή της Νεολιθικής εποχής και την διάδοση της γεωργίας, οι σπόροι αποτέλεσαν της βάση της αρτοποιίας. Σπόρια ζυμομυκήτων υπήρχαν παντού σε μεγάλη διαθεσιμότητα συμπεριλαμβανομένης και της επιφάνειας των σπόρων των δημητριακών, με αποτέλεσμα οποιαδήποτε ζύμη αφηνόταν σε φυσικές συνθήκες να μετατρέπεται σε προζύμι υπό την επίδραση της ζύμωσης.²²⁶ Ο άρτος εκείνη την εποχή έμοιαζε περισσότερο με ένα είδος επίπεδης πίτας που παρασκευαζόταν από μονόκοκκο και δίκκοκο σιτάρι το οποίο συνθλιβόταν με τα χέρια, αναμιγνυόταν με νερό και μαγειρευόταν σε καυτή επίπεδη πέτρα, σκεπασμένη με στάχτη (χόβολη).²²⁷ Περί το 6000 π.Χ παρασκευάστηκε για πρώτη φορά στην Μεσοποταμία άρτος με προζύμι. Την τεχνική αυτή τελειοποίησαν οι Αιγύπτιοι γύρω στα 3000 π.Χ., χρησιμοποιώντας για πρώτη φορά τη μαγιά αρτοποιίας.

Στην Αρχαία Ελλάδα τα δημητριακά αποτελούσαν ακρογωνιαίο λίθο της διατροφικής κουλτούρας. Κατά κανόνα καταναλωνόταν ένα είδος άρτου από όλυρα και κριθάρι ψημένο στη χόβολη. Κομβικό σημείο υπήρξε τον 5ο αιώνα π.Χ., η εγκαθίδρυση των εμπορικών σχέσεων με την Αίγυπτο όπου και σήμανε την έναρξη της καλλιέργειας σίτου (αναφορές μέχρι και για 72 τύπους σίτου) και ακολούθως την δημιουργία πολλών τύπων άρτου.²²⁷ Το ψωμί μάλιστα, που προσφερόταν στους θεούς στο πλαίσιο τελετουργιών παρασκευαζόταν από αλεύρι, λάδι και κρασί.²²⁸

Στο παρελθόν έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές πηγές προζυμίου για τις διάφορες αρτοποιασκευές. Ευρέως χρησιμοποιήθηκαν αερόβιες ζύμες, όπου το ζυμάρι μετά το πλάσιμο αφηνόταν εκτεθειμένο στον αέρα έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί η ζύμωση. Ο Πλίνιος ο Πρεσβύτερος αναφέρει ότι οι Γαλάτες και οι Ίβηρες χρησιμοποιούσαν τον αφρό την μύρας για να παράξουν πιο αφράτο ψωμί. Επιπλέον, σε μέρη του κόσμου όπου οι άνθρωποι κατανάλωναν κρασί χρησιμοποιούσαν ως μαγιά μία πάστα από χυμό σταφυλιού και αλεύρι η οποία αφηνόταν ώστε να πραγματοποιηθεί η ζύμωση, ή πίτουρο σιταριού εμποτισμένο με κρασί. Ο πιο κοινός τρόπος παραγωγής μαγιάς ήταν η φύλαξη ενός κομματιού ζύμης από την προηγούμενη ημέρα, το οποίο χρησιμοποιούταν την επόμενη ως προζύμι.²²⁴

Το 1961 στο Ηνωμένο Βασίλειο αναπτύχθηκε η μέθοδος παραγωγής ψωμιού «Chorleywood», η οποία χρησιμοποιούσε την έντονη μηχανική ανάμιξη της ζύμης με σκοπό να μειώσει σημαντικά τον χρόνο ζύμωσης. Επιπλέον, η μέθοδος επέτρεπε την χρήση σίτου με χαμηλότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και έτσι χρησιμοποιήθηκε ευρέως στην βιομηχανία παραγωγής άρτου για πολλά χρόνια. Παρ' όλα αυτά σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η μέθοδος υπέστη έντονη κριτική για την διατροφική αξία του παραγόμενου προϊόντος και για το κατά πόσο η διαδικασία καθ' αυτή υποβάθμιζε τα χαρακτηριστικά του άρτου.²²⁹

Στη σύγχρονη εποχή όπου ο άρτος και γενικά τα δημητριακά αντιπροσωπεύουν το 53% της μέσης ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης του ατόμου²³⁰, παράγεται πληθώρα ιδιαίτερων αρτοσκευασμάτων ανά χώρα και ανά περιοχή καθώς και νέα λειτουργικά προϊόντα άρτου λόγω της καλπάζουσας προόδου της τεχνολογίας. Μάλιστα, ο άρτος αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο ποσό προσλαμβανόμενων υδατανθράκων στην ημερήσια πρόσληψη των ατόμων στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες, με τους Έλληνες πιο συγκεκριμένα να καταναλώνουν κατά κεφαλήν 192 g/ημέρα.²³¹

5.3 ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΤΟΥ

Στην σύγχρονη εποχή αναγνωρίζονται εμπορικά πάρα πολλά είδη άρτου με τα σημαντικότερα να αναφέρονται ακολούθως:

- Λευκό ψωμί: Παρασκευάζεται από αλεύρι που περιέχει μόνο τον κεντρικό πυρήνα του σπόρου του δημητριακού από σιτάρι, σίκαλη, κριθάρι, αραβόσιτο.

- Μαύρο ψωμί: Παρασκευάζεται από αλεύρι που περιέχει το ενδοσπέρμιο και 10% πίτουρο από τον κόκκο του σίτου. Μπορεί ακόμη να είναι λευκό ψωμί με την προσθήκη χρωστικής – συνηθέστερα καραμελόχρωμα.
- Ψωμί ολικής αλέσεως: Παρασκευάζεται από αλεύρι που περιέχει ολόκληρο τον κόκκο του σίτου αλεσμένο (ενδοσπέρμιο, πίτουρο, φύτρο).
- Πολύσπορο ψωμί: Παρασκευάζεται από άλευρο τουλάχιστον ενός δημητριακού και από τουλάχιστον τρία ακόμη δημητριακά με την μορφή ολόκληρου κόκκου καθ' ένα από τα οποία θα πρέπει να αντιπροσωπεύεται σε ποσοστό τουλάχιστον 5% του βάρους του τελικού προϊόντος.
- Χωριάτικο ψωμί: Παρασκευάζεται από λευκό αλεύρι από σκληρό σιτάρι, με χαρακτηριστικό χρυσοκίτρινο χρώμα.
- Καλαμποκόψωμο: Παρασκευάζεται από άλευρο αραβοσίτου με χαρακτηριστικό κίτρινο χρώμα.
- Ψωμί σίκαλης: Παρασκευάζεται από αλεύρι σίκαλης, το οποίο έχει κατά κανόνα υψηλότερη περιεχόμενη ποσότητα φυτικών ινών, πιο σκούρο χρώμα και πιο πυκνή υφή συγκριτικά με το ψωμί σίτου.²³²

5.4 ΑΡΤΟΣ, ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΓΔ

Το ψωμί είναι ένα πορώδες στερεό τρόφιμο που παρασκευάζεται βασικά από αλεύρι, νερό και μαγιά, η σύσταση και η ποιότητα του οποίου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως τα βασικά συστατικά, τα πρόσθετα, οι τεχνολογικές παρεμβάσεις και η παραγωγική διαδικασία.

Γενικά θα μπορούσαμε να διακρίνουμε τέσσερις κατηγορίες ανάπτυξης της ζύμης:

- Ευθεία ζύμωση του συνόλου της ζύμης, στην οποία η ζύμη αφήνεται να «ξεκουραστεί» μετά την ανάδευση και πριν την κατάτμηση.
- Ζύμωση ενός μέρους της ζύμης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και προσθήκη στο υπόλοιπο ζυμάρι.
- Μέθοδος «γρήγορης ζύμωσης», όπου υπάρχει πολύ σύντομο ή και καθόλου στάδιο ζύμωσης μετά την ανάδευση και πριν την κατάτμηση της ζύμης.
- «Μηχανική» ανάπτυξη της ζύμης, κατά την οποία πραγματοποιείται κατευθείαν η κατάτμηση της ζύμης χωρίς αυτή να αφεθεί να «ξεκουραστεί».

Ακολουθώς, κατά το ψήσιμο, όλα τα συστατικά υφίστανται σε φυσικοχημικές μεταβολές. Τα παραγόμενα αέρια από την ζύμωση διαστέλλονται, οι πρωτεΐνες μετουσιώνονται, το άμυλο ζελατινοποιείται, το νερό εξατμίζεται, ενώ ένζυμα και μικροοργανισμοί καταστρέφονται. Οι διαδικασίες αυτές οδηγούν στον σχηματισμό της στερεής πορώδους δομής του ψωμιού που αναφέρθηκε παραπάνω.²³³

Στην σύγχρονη εποχή, εξαιρουμένων των ιδιαίτερων τοπικών αρτοποιασκευασμάτων, το πιο συχνά καταναλισκόμενο είδος άρτου είναι το λευκό ψωμί από αλεύρι σίτου ²³⁴ το οποίο συμβάλλει καθοριστικά στην αύξηση του ΓΔ της δίαιτας.²³⁵ Η πέψη και η απορρόφηση του λευκού ψωμιού γίνεται ταχέως με αποτέλεσμα απότομη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα καθώς και αυξημένη απάντηση της ινσουλίνης.²³⁶

Τόσο το ψήσιμο, όσο η μηχανική επεξεργασία και η παραγωγή αερίων κατά την ζύμωση συντελούν στην παραγωγή ενός τελικού προϊόντος το οποίο κατακερματίζεται εύκολα σε μικρά σωματίδια κατά την μάσηση στο στόμα αλλά και στην συνέχεια στο στομάχι.²³⁵ Αυτή η κατάτμιση καθιστά το άμυλο ευάλωτο στην δράση των παγκρεατικών α-αμυλασών στο λεπτό έντερο και συνεπώς όπως προαναφέρθηκε η πέψη και η απορρόφησή του είναι άμεση προκαλώντας αυξημένη γλυκαιμική απόκριση.²³³

Ένας ακόμη λόγος για τον οποίο το λευκό ψωμί σίτου έχει υψηλό γλυκαιμικό δείκτη είναι η προαναφερθείσα ζελατινοποίηση του αμύλου που λαμβάνει χώρα κατά το ψήσιμο (σε θερμοκρασίες της τάξης των 250°C) και καθιστά το άμυλο ιδιαίτερα προσβάσιμο στις α-αμυλάσες της σιέλου και του παγκρέατος.²³⁵

Επομένως, το μεγάλο πορώδες και η αυξημένη ζελατινοποίηση του αμύλου διαμορφώνουν τον υψηλό γλυκαιμικό δείκτη του ψωμιού.²³⁷ Υπενθυμίζεται ότι όταν το λευκό ψωμί χρησιμοποιείται ως τρόφιμο αναφοράς έναντι γλυκόζης, στον προσδιορισμό του ΓΔ ενός άλλου αμυλούχου τροφίμου, ο ΓΔ του θεωρείται ότι έχει τιμή 100. Στην πραγματικότητα, στην βάση του Πανεπιστημίου του Σίδνευ αναφέρονται είκοσι λευκά ψωμιά σίτου με γλυκαιμικούς δείκτες που κυμαίνονται από 59 έως 89 (Μέση τιμή ΓΔ: 75).²³⁸

Επιπροσθέτως σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση του ΓΔ φαίνεται να παίζουν οι φυσικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του αμύλου και των πρωτεϊνών του σίτου. Πράγματι μελέτη που συνέκρινε λευκό άρτο ελεύθερο γλουτένης με συμβατικό λευκό άρτο, κατέδειξε ότι η έλειψη της πρωτεΐνης προκάλεσε αυξημένη γλυκαιμική απόκριση,²³⁹ η οποία μάλιστα δεν αποκαταστάθηκε με την εκ των υστέρων προσθήκη γλουτένης.²³⁵

Κλείνοντας, ένα ιδιαίτερα αξιοσημείωτο στοιχείο είναι ότι στις περισσότερες μελέτες που έχουν διενεργηθεί με την χρήση άρτου παρασκευασμένου από αλεύρι ολικής αλέσεως (στην πραγματικότητα συνίσταται σε λευκό αλεύρι με την προσθήκη πίτουρου), η γλυκαιμική απόκριση αυτού προσιδιάζει αυτήν του λευκού άρτου, παρά την περιεχόμενη ποσότητα φυτικών ινών στην πρώτη περίπτωση. Το εύρημα αυτό δεικνύει ότι και στις δύο περιπτώσεις η διαδικασία της πέψης του άρτου είναι παρεμφερής. Ως εκ τούτου φαίνεται, ότι για αυτούς τους τύπους ψωμιού, μεγαλύτερη σημασία στην διαμόρφωση του ΓΔ τους δεν έχει η φύση των πρώτων υλών, αλλά η φυσική διάταξη του τροφίμου, η οποία εν προκειμένω χαρακτηρίζεται από πορώδη δομή με υψηλή ζελατινοποίηση του αμύλου. Επιπλέον, στην περίπτωση του άρτου από αλεύρι ολικής αλέσεως, είναι πιθανό η αυξημένη παρουσία αδιάλυτων φυτικών ινών να δημιουργεί εγκλείσματα τα οποία διαταράσσουν την διαμόρφωση του πρωτεϊνικού πλέγματος της γλουτένης και συνεπώς ευνοούν την πεπτική διαδικασία.

Αντ' αυτού, η γλυκαιμική επίδραση ενός άρτου παρασκευασμένου από αλεύρι ολικής αλέσεως που περιέχει ολόκληρο τον σπόρο του σίτου (φύτρο, πίτουρο και ενδοσπέρμιο) είναι τελείως διαφορετική. Πιο συγκεκριμένα, ο τύπος αυτός άλευρου περιέχει πιο ακέραια σωματίδια του σπόρου του σίτου με αποτέλεσμα μία πιο βραδεία πέψη και απορρόφηση του περιεχόμενου αμύλου και συνεπώς χαμηλότερο ΓΔ συγκριτικά με τον άρτο παρασκευασμένο από λευκό αλεύρι και μετέπειτα προσθήκη πίτουρου.²³⁵



Εικόνα . Ανατομία σπόρου σίτου.²⁴⁰

5.4 ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΙΩΣΗΣ ΓΔ ΑΡΤΟΥ:

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα ανασκοπήσεις των διαθέσιμων ερευνητικών δεδομένων προτείνουν ότι οι δίαιτες χαμηλού ΓΔ και ΓΦ ενδέχεται να συνεισφέρουν στην πρόληψη αλλά και την διαχείριση του ΣΔτ2. Επιπλέον, στην σύγχρονη εποχή ο άρτος αλλά και δημητριακά γενικότερα καταλαμβάνουν κυρίαρχη θέση στο καθημερινό διαιτολόγιο – αντιπροσωπεύοντας το 53% της μέσης ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης του ατόμου.²³⁰ Συνυπολογίζοντας λοιπόν τους προαναφερθέντες παράγοντες μαζί με την ανάγκη «αποδαιμονοποίησης» του άρτου στην ζωή του διαβητικού ασθενούς ως τρόφιμο απαγορευμένο, καταδεικνύεται η ανάγκη εύρεσης τρόπων ελάττωσης του ΓΔ του άρτου οι οποίοι αναλύονται στην συνέχεια.

Ο βασικός στόχος για την επίτευξη της μείωσης του ΓΔ του άρτου είναι η ελάττωση της προσβασιμότητας του αμύλου στις αμυλάσες.²³⁵ Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με δύο τρόπους: τροποποιώντας την φυσιολογία της πέψης (μειώνοντας την ταχύτητα διέλευσης του βλωμού στον πεπτικό σωλήνα ή την ταχύτητα απορρόφησης και διάχυσης της γλυκόζης μέσω του εντερικού βλεννογόνου) ή περιορίζοντας την προσβασιμότητα του αμύλου στις α - αμυλάσες. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της επιλογής των πρώτων υλών του άρτου ή μέσω τεχνολογικών διαδικασιών.²³⁵

1) Λόγος αμυλόξης:αμυλοπηκτίνης

Το άμυλο αποτελείται από αμυλόξη και αμυλοπηκτίνη. Η μεν αμυλόξη έχει γραμμική δομή και είναι πιο συμπαγής και υδρολύεται πιο αργά, ενώ η αμυλοπηκτίνη λόγω της διακλαδισμένης της δομής καθίσταται ευκολότερα προσβάσιμη στις α-αμυλάσες.²³⁵ Συνεπώς, καθίσταται προφανές ότι όσο μεγαλύτερο είναι το περιεχόμενο ποσό αμυλόξης τόσο πιο βραδέως πραγματοποιείται η πέψη του αμύλου και η απορρόφηση της γλυκόζης, ενώ το τρόφιμο έχει μικρότερο ΓΔ. Το άλευρο σίτου περιέχει αμυλόξη μόνο κατά 30% του συνολικού αμύλου. Έτσι μια κατεύθυνση που έχει λάβει η έρευνα είναι η προσπάθεια παραγωγής άρτου με συνδυασμό αλεύρου σίτου και άλλων αλεύρων πιο πλούσιων σε αμυλόξη με σκοπό την μείωση του ΓΔ του τροφίμου.²⁴¹ Τέτοια άλευρα προέρχονται από ορισμένες ποικιλίες ρυζιού, ορισμένους γονότυπους κριθαριού (μέχρι και 44% αμυλόξη) και κυριότερα από καλαμπόκι (μέχρι και 70% του συνολικού αμύλου να προέρχεται από αμυλόξη).²³⁵ Μάλιστα, μελέτη των Hoebler et al. (1999) όπου πραγματοποιήθηκε προσθήκη αλεύρου καλαμποκιού – υψηλής περιεκτικότητας σε αμυλόξη- σε άλευρο σίτου οδήγησαν σε μείωση του ΓΔ της τάξεως των 40 μονάδων συγκριτικά με λευκό άρτο σίτου.²⁴² Επιπλέον, μελέτη των Granfeldt et al. πέτυχε επίσης αξιοσημείωτη μείωση του ΓΔ του ψωμιού (ΓΔ = 50) με την παραγωγή «arepas» (τύπος τοπικού αρτοσκευάσματος σε Κολομβία και Βενεζουέλα) με την χρήση αλεύρου καλαμποκιού με 70-75% του συνολικού αμύλου να αποτελείται από αμυλόξη.²⁴³

2) Ανθεκτικό άμυλο

Το ανθεκτικό άμυλο ορίζεται ως το συνολικό ποσό αμύλου και τα προϊόντα της αποδόμησης αυτού που ανθίστανται στην πέψη στο λεπτό έντερο. Από εκεί εισέρχονται στο κόλον όπου και υφίστανται ζύμωση από την εντερική μικροχλωρίδα, προς σχηματισμό προϊόντων όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου τα οποία έχουν πληθώρα ευεργετικών δράσεων στον οργανισμό. Το ανθεκτικό άμυλο μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως λειτουργική διαιτητική ίνα.²⁴⁴ Η περιεχόμενη ποσότητα ανθεκτικού αμύλου στο ψωμί ποικίλει λόγω παραλλαγών στους τύπους και τις συνθήκες της θερμικής επεξεργασίας. Ο τύπος που απαντάται συχνότερα στο ψωμί είναι το εκφυλισμένο άμυλο (RS3), αλλά είναι πιθανό να εντοπιστεί φυσικώς

εγκλωβισμένο άμυλο εντός ακέραιων ή μερικώς αλεσμένων κόκκων ή σπόρων (RS1) αλλά και ατόφιοι μη ζελατινοποιημένοι κόκκοι αμύλου τύπου B (RS2). Συγκεκριμένα, ο τύπος RS1 είναι αυτός που φαίνεται να έχει την μεγαλύτερη επίδραση στην γλυκαιμική απόκριση.²³³ Τέλος, εντοπίζεται και ένας τέταρτος τύπος ανθεκτικού αμύλου, ο RS4, ο οποίος συνίσταται σε χημικώς τροποποιημένο άμυλο λόγω σχηματισμού δεσμών με χημικά αντιδραστήρια, ο οποίος έχει μέχρι τώρα αδιευκρίνιστη επίδραση στον μεταβολισμό της ινσουλίνης και της γλυκόζης.²³³ Η περιεχόμενη ποσότητα ανθεκτικού αμύλου στο αλεσμένο ραφινάρισμένο αλεύρι είναι εξαιρετικά μικρή (1 – 1,7 g/ 100 g αλεύρου) ώστε να θεωρηθεί ότι επηρεάζει την γλυκαιμική απόκριση.²³³ Η πραγματική συνεισφορά του ανθεκτικού αμύλου στην ευγλυκαιμία και την ινσουλινική απόκριση είναι αμφισβητούμενη· ορισμένες μελέτες καταδεικνύουν ευεργετική συνεισφορά στους προαναφερθέντες παράγοντες^{243,245,246}, ενώ άλλες δεν έδειξαν καμία επίδραση.^{247,248} Από τις μελέτες αυτές προέκυψε ότι το ανθεκτικό άμυλο πρέπει να αποτελεί τουλάχιστον το 14% του συνολικού αμύλου του τροφίμου ώστε να έχει την όποια θετική επίδραση στην γλυκαιμική ή ινσουλιναιμική απάντηση.²⁴⁹

3) Αλληλεπιδράσεις πρωτεϊνών - αμύλου και διαιτητικών ινών – αμύλου

Ένας άλλος τρόπος να μειωθεί ο ΓΔ του άρτου είναι να περιοριστεί η προσβασιμότητα του αμύλου στις α-αμυλάσες μέσω της πλήρους ή μερικής ενθυλάκωσης του αμύλου με άλλα συστατικά όπως οι πρωτεΐνες και οι διαιτητικές ίνες. Το «σκληρό» άλευρο σίτου χαρακτηρίζεται από ισχυρότερες αλληλεπιδράσεις αμύλου-πρωτεϊνών συγκριτικά με το «μαλακό», ιδιότητα που αξιοποιείται στην βιομηχανία παραγωγής ζυμαρικών όπου η παρουσία ενός δομημένου πρωτεϊνικού πλέγματος γύρω από τους αμυλόκοκκους οδηγεί σε σταδιακή υδρόλυση του αμύλου και συνεπώς χαμηλότερο ΓΔ (ΓΔ ~ 70). Στην προσπάθεια αξιοποίησης της ιδιότητας αυτής, πολλές έρευνες μελέτησαν την προσθήκη σιμιγδαλιού σίτου στον άρτο με στόχο την μείωση του ΓΔ, ωστόσο αυτές παρουσίασαν αντικρουόμενα αποτελέσματα.^{250,251}

Από την άλλη η χρήση άλευρου ολικής άλεσης (σίτου, κριθαριού ή σίκαλης) με υψηλότερο περιεχόμενο φυτικών ινών, δεν τροποποίησε τον ΓΔ των παραγόμενων προϊόντων άρτου.^{193,252-255} Όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω, η παραγωγική

κατεργασία διαχωρισμού του πίτουρου και η επαναπροσθήκη του είναι ικανή να αλλάξει την φυσική δομή των πρώτων υλών.

Αντιθέτως, προκειμένου να διατηρηθεί η φυσική δομή του τροφίμου, θα πρέπει να ενσωματώνονται στο αλεύρι άθικτοι κόκκοι δημητριακών στους οποίους το ινώδες πλέγμα που διαμορφώνεται από αδιάλυτες φυτικές ίνες περιβάλλει το άμυλο, περιορίζοντας τον βαθμό ζελατινοποίησης του και σχηματίζοντας έναν φυσικό φραγμό στην πρόσβαση των α-αμυλασών.²³⁵ Πράγματι, ο ΓΔ άρτου με 40% άθικτους κόκκους κριθαριού και 60% λευκό αλεύρι ήταν 68. Από την άλλη, όταν οι περιεχόμενοι κόκκοι κριθαριού αυξήθηκαν στο 80% ο ΓΔ μειώθηκε στο 33.²⁵⁶

Ένα ακόμη πλεονέκτημα της χρήσης ανέπαφων κόκκων δημητριακών είναι η διατήρηση των σωματιδίων της τροφής για μεγαλύτερο διάστημα στον πεπτικό αυλό, ειδικά σε επίπεδο στομάχου, όπου και πραγματοποιείται βραδύτερη κένωση αυτού με αποτέλεσμα η γλυκαιμική απόκριση να μετριάζεται.²³⁵

4) Χρήση ιξωδών διαλυτών φυτικών ινών

Η προσθήκη διαλυτών φυτικών ινών αποσκοπεί όχι στην δημιουργία φραγμού μεταξύ αμύλου και α-αμυλασών αλλά στην αύξηση του ιξώδους του συνολικού βλωμού, ειδικά στην αύξηση του πάχους του στρώματος χωρίς ανάδευση στο επίπεδο του εντερικού βλεννογόνου, περιορίζοντας έτσι την διάχυση και την απορρόφηση της γλυκόζης μέσω των επιθηλιακών κυττάρων.^{257,258} Ταυτόχρονα, η αύξηση του ιξώδους προκαλεί επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης.²³³ Η κινητικότητα των πεπτικών υγρών σε επίπεδο εντερικών λαχνών μειώνεται, ενώ ενδέχεται να υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαλυτών φυτικών ινών και των μυκοπολυσακχαριτών του εντερικού βλεννογόνου.²³⁵ Πολλά είδη διαλυτών φυτικών ινών έχουν μελετηθεί όπως για παράδειγμα οι φυτικές ίνες της βρώμης, οι φυτικές ίνες κριθαριού με υψηλό περιεχόμενο σε β – γλυκάνες και οι αραβινοξυλάνες.²³⁵

Για παράδειγμα οι Liljeberg et al. χρησιμοποίησαν άρτο ολικής άλεσης από κριθάρι πλούσιο σε διαλυτές φυτικές ίνες (β-γλυκάνες) – 50% και 80% υποκατάσταση του αλεύρου από κριθάρι – και έδειξαν μείωση του ΓΔ κατά 30 και 40 μονάδες αντίστοιχα (σε σχέση με άρτο αναφοράς).²⁵⁹ Η παρατηρούμενη υπογλυκαιμική επίδραση ήταν σημαντική λόγω του υψηλού περιεχόμενου ποσού β-γλυκανών.²⁶⁰ Δεδομένα ανασκόπησης καταδεικνύουν ότι μια μείωση του μέγιστου σημείου της

γλυκαιμικής απόκρισης κατά 50% μπορεί να επιτευχθεί με μία περιεκτικότητα της τάξεως του 10% σε β-γλυκάνες στο τελικό αρτοσκεύασμα.²⁵⁸ Επιπλέον, η προσθήκη πίτουρου βρώμης (9 g β-γλυκάνης/ ημέρα) σε λευκό ψωμί σίτου επέτυχε μείωση της γλυκαιμικής απόκρισης κατά 46% σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2.²⁶¹ Από την άλλη ένας άλλος τύπος διαλυτής φυτικής ίνας, οι αραβινοξυλάνες, παραπροϊόν της επεξεργασίας του αλεύρου σίτου, έχει φανεί ότι έχουν υπογλυκαιμική δράση. Οι αραβινοξυλάνες αντιπροσωπεύουν συνήθως στο αλεύρι ολικής άλεσης σίτου το περίπου 5%. Η εμφάνιση της υπογλυκαιμικής δράσης έχει μελετηθεί σε συνταγές άρτου με υψηλή περιεκτικότητα σε αυτές (7-14%).^{262,263} Σε μία οξεία μελέτη, η προσθήκη αυξημένων ποσοτήτων αραβινοξυλανών σε προιόν άρτου (0, 6 και 12 g αραβινοξυλάνης) μείωσε σημαντικά τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος και την ινσουλινική απάντηση σε υγιείς εθελοντές με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.²⁶² Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώθηκε από μελέτη παρέμβασης διάρκειας 5 εβδομάδων σε δείγμα διαβητικών τύπου 2 ασθενών όπου χορηγήθηκαν 15 g αραβινοξυλάνης /ημέρα σε μορφή άρτου ή γλυκού αρτοσκευάσματος/κέικ. Μετά το πέρας της παρέμβασης παρατηρήθηκε μείωση της γλυκόζης νηστείας αλλά και της γλυκόζης 2 ώρες μετά το γεύμα και βελτίωση της ινσουλινικής απόκρισης.²⁶³

Συνολικά αναφέρουμε ότι, οι διαλυτές φυτικές ίνες προκειμένου να έχουν θετική επίδραση στην γλυκαιμική απόκριση θα πρέπει να ενσωματώνονται στο τρόφιμο ή να καταναλώνονται ταυτόχρονα με το προς εξέταση υδατανθρακούχο τρόφιμο. Επιπλέον, είναι ιδιαιτέρως σημαντικό να μην επηρεάζεται η δομή της διαιτητικής ίνας καθώς ενδέχεται να αλλάξουν οι ρεολογικές ιδιότητες αυτής (ειδικά το ιξώδες) και να μην επιτευχθεί το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα.²⁶⁴ Τέλος, επισημαίνεται ότι η υπογλυκαιμική επίδραση είναι πιο ισχυρή όταν οι προαναφερθείσες φυτικές ίνες αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της πρώτης ύλης (ολόκληρος κόκκος δημητριακού) παρά όταν προστίθενται εκ των υστέρων.²⁶⁵

5) Οργανικά οξέα στον άρτο

Είναι γνωστό ότι ορισμένα οργανικά οξέα όπως το οξικό, το προπιονικό και το γαλακτικό οξύ επιβραδύνουν την γαστρική κένωση. Τα οξέα αυτά μπορεί είτε να αποτελούν πρόσθετα στην αρτοποιητική διαδικασία, είτε να παράγονται φυσικά λόγω ζύμωσης. Η επίδραση αυτή έχει φανεί σε πολλαπλές μελέτες όπου μελετήθηκαν τα ίδια τα οξέα ή άλατα αυτών.²⁶⁶⁻²⁶⁸ Επιπροσθέτως, τα οργανικά αυτά οξέα

συνεισφέρουν στην ισχυροποίηση των αλληλεπιδράσεων αμύλου και γλουτένης, περιορίζοντας την πρόσβασιμότητα του αμύλου στις α-αμυλάσες. Αναγκαία προϋπόθεση αποτελεί η παρουσία του οξέος στην ζύμη πριν πραγματοποιηθεί η ζελατινοποίηση του αμύλου.²⁶⁹ Επιπλέον οι Nilsson et al. πρότειναν ότι τα παραγόμενα από την ζύμωση άπεπτων υδατανθράκων, λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου ενδέχεται να συνεισφέρουν στην γενικότερη ρύθμιση της γλυκαιμίας μακροπρόθεσμα.^{270,271} Παράλληλα, οι Brighenti et al. κατέληξαν ότι οι ζυμώσιμοι υδατάνθρακες ανεξαρτήτως της συνεισφοράς τους στον ΓΔ, βελτιώνουν την μεταγευματική γλυκαιμική απάντηση σε ένα δεύτερο γεύμα.²⁷²

6) Προσθήκη φυτικών ινών και συστατικών που δεν προέρχονται από δημητριακά:

Μία σχετικά νέα μέθοδος μείωσης του ΓΔ είναι η προσθήκη ινών που συνήθως προέρχονται από όσπρια ή άλευρο οσπρίων λόγω του χαμηλού ΓΔ των τροφίμων αυτών, τα οποία κατά κανόνα έχουν υψηλότερα ποσά ανθεκτικού αμύλου και αμυλόζης.²⁷³ Οι κυριότερες φυτικές ίνες αυτού του τύπου που έχουν μελετηθεί αναφέρονται στην συνέχεια.

- Φυτικές ίνες από το είδος *Detarium senegalense* Gmelin

Η προσθήκη περίπου 10% αλεύρου από *Detarium senegalense* Gmelin (όσπριο αφρικανικής προελεύσεως) σε συμβατικό άρτο μείωσε την γλυκαιμική απόκριση κατά 60% συγκριτικά με το λευκό ψωμί. Η δράση του αποδίδεται στην υψηλή περιεκτικότητά του σε ξυλογλυκάνη υψηλού μοριακού βάρους, μία διαλυτή και υψηλού ιξώδους φυτική ίνα.²⁷⁴

- Κόμμι γκουάρ

Το κόμμι γκουάρ είναι μία διαλυτή φυτική ίνα αυξημένου ιξώδους και συγκεκριμένα μία γαλακτομαννάνη που προέρχεται από όσπρια που καλλιεργούνται στην Ινδία και το Πακιστάν και έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς ως πρόσθετο του άρτου. Για παράδειγμα, προσθήκη 5 g κόμμεως γκουάρ σε ένα γεύμα άρτου, μείωσε την μέγιστη τιμή γλυκόζης πλάσματος μεταγευματικά κατά 41%, ενώ προσθήκη αυτού σε περιεκτικότητα 6% επί του τελικού προϊόντος οδήγησε σε μείωση της ινσουλιναμίας κατά 48%.^{237,275} Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη, οι ερευνητές ενσωμάτωσαν κόμμι γκουάρ σε

άλευρο καλαμποκιού αυξημένης αμυλόζης είτε σε ολικής αλέσεως άλευρο σίκαλης (10% περιεκτικότητα στο τελικό άλευρο). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προσθήκη κόμμεως γκουάρ (10% του αλεύρου) μείωσε τον ΓΔ στον άρτο καλαμποκιού και στον άρτο σίκαλης κατά 34% και 39% αντίστοιχα, συγκριτικά με το ψωμί αναφοράς. Η μελέτη αυτή κατέδειξε επίσης σημαντική μείωση της μέγιστης τιμής ινσουλίνης μεταγευματικά για τους άρτους στους οποίους προστέθηκε το κόμμι.²⁷⁶ Παρ' όλα αυτά, πρέπει να τονιστεί ότι η αποτελεσματικότητα του κόμμεως μεγιστοποιείται όταν αυτό προστίθεται σε υγρό τρόφιμο, όπου ενυδατώνεται πλήρως και εμφανίζει υψηλό ιξώδες.²⁷⁷ Η κατεύθυνση αυτής της έρευνας ωστόσο ξεφεύγει από το αντικείμενο ενδιαφέροντος της παρούσας εργασίας και συνεπώς δεν θα αναλυθεί περαιτέρω.

- Ψύλλιο

Ένα ακόμη ευρέως μελετημένο πρόσθετο στην αρτοποιητική διαδικασία είναι το ψύλλιο, μία διαλυτή ιξώδης φυτική ίνα που προέρχεται από τα φυτά του γένους *Plantago*.²³³ Σε μία πρόσφατη μελέτη των Karhunen et al η προσθήκη ψυλλίου σε άρτο (23 g/μερίδα) μείωσε σημαντικά την μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος και την ινσουλινική απάντηση σε σύγκριση με άρτο με χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες (χωρίς την προσθήκη ψυλλίου). Παρ' όλα αυτά το προϊόν αυτό δεν ήταν οργανοληπτικά αποδεκτό από την πλειοψηφία των εθελοντών.²⁷⁸

- Σπόροι από το φυτό *Salba hispanica* L.

Πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι η προσθήκη σπόρων από το φυτό *Salba* σε αυξημένες δόσεις σε λευκό ψωμί, βελτίωσε την μεταγευματική γλυκαιμία με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε υγιείς εθελοντές. Τα γεύματα που δόθηκαν στους εθελοντές περιείχαν 50 g διαθέσιμων υδατανθράκων με προσθήκη 0, 7, 15 ή 24 g σπόρους του φυτού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι κατά μέσο όρο κάθε γραμμάριο καταναλισκόμενων σπόρων *Salba* μείωσε την μεταγευματική γλυκαιμία κατά 2% σε σχέση με το τρόφιμο αναφοράς.²⁷⁹

- PGX:

Προσφάτως η ερευνητική ομάδα των Jenkins et al αξιολόγησε την υπογλυκαιμική αποτελεσματικότητα ενός καινοφανούς ιξώδους πολυσακχαρίτη, που είναι εμπορικά γνωστός με την επωνομασία PGX (*PolyGlycopleX: α-D-glucurono-α-D-manno-b-D-mannob-D-glucο, α-L-glucurono-b-D-mannurono, b-D-glucο-b-D-mannan*is). Το PGX είναι ένα συνθετικό ολιγομερές που παρουσιάζει αυξημένο ιξώδες και είναι οργανοληπτικά αποδεκτό. Όταν αυτό προστέθηκε σε λευκό ψωμί, υπήρξε εξαιρετικά αποτελεσματικό στην μείωση του ΓΔ με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Τα γεύματα που χρησιμοποιήθηκαν περιείχαν 50 g διαθέσιμων υδατανθράκων και προσθήκη 0, 2,5, 5, ή 7,5 g PGX. Οι γλυκαιμικοί δείκτες των παραγόμενων προϊόντων ήταν 66,8, 47,5, 37,3 και 33,9 αντίστοιχα.²⁸⁰

- Φυτικές ίνες από λούπινο:

Οι φυτικές ίνες που προέρχονται από τον πυρήνα του λούπινου παρ' ότι είναι κατά κύριο λόγο αδιάλυτες, η χημική τους δομή προσιδιάζει αυτήν της πηκτίνης και συνεπώς προσρροφούν μεγάλες ποσότητες νερού, έχουν υψηλό ιξώδες και συμπεριφέρονται σαν διαλυτές φυτικές ίνες.²⁷³ Παρ' ότι τα δεδομένα σχετικά με την ύπαρξη υπογλυκαιμικής δράσης τους ήταν αντικρουόμενα, τρεις σημαντικές μελέτες έχουν αναδείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την χρήση τους ως λειτουργικό πρόσθετο στην αρτοποιητική διαδικασία. Στην πρώτη μελέτη φάνηκε ότι 10% υποκατάσταση του λευκού αλεύρου σίτου με άλευρο λούπινου συνέβαλλε στην μείωση του ΓΔ σε επίπεδα παρόμοια με άλλα προϊόντα άρτου εμπλουτισμένα με φυτικές ίνες, αλλά ταυτόχρονα προκάλεσε υψηλότερη ινσουλινική απάντηση.²⁸¹ Η δεύτερη μελέτη, μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή εξέτασε άρτο από λούπινο, παρασκευασμένο με υποκατάσταση του 40% του αλεύρου σίτου με άλευρο λούπινου ο οποίος δόθηκε ως συστατικό πρωινού γεύματος και προκάλεσε σημαντική μείωση στην μεταγευματική γλυκαιμία και την ινσουλινική απάντηση.²⁸² Οι Keogh et al. διαπίστωσαν ότι μετά την κατανάλωση άρτου από λούπινο (2 φέτες), ως μέρος ενός ισοθερμδικού γεύματος σε σχέση με το γεύμα ελέγχου, παρατηρήθηκε ελαττωμένη γλυκαιμική και ινσουλιναιμική απόκριση.²⁸³

- Προσθήκη συστατικών από φρούτα

Οι περιεχόμενες πολυφαινόλες των φρούτων είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος τόσο σε υγιείς όσο και σε διαβητικούς ασθενείς.²⁷³

Μελέτη των Coe et al που ενσωμάτωσε το φρούτο baobab και εκχύλισμα πράσινου τσαγιού σε ψωμί σίτου απέτυχε να δείξει μείωση της γλυκαιμικής απόκρισης σε σχέση με το ψωμί αναφοράς, προκάλεσε ωστόσο μειωμένη μεταγευματική ινσουλινική απόκριση, πιθανά λόγω της συσχέτισης των πολυφαινολών με την πέψη των υδατανθράκων.^{284,285} Το 2014 οι Yuan et al. πραγματοποίησαν δύο κλινικές δοκιμές όπου έλεγξαν δύο προϊόντα άρτου στα οποία είχε γίνει υποκατάσταση του 21% του αλεύρου με 2 διαφορετικά συστατικά: φυτικές ίνες από φρούτα και ένα μείγμα διαλυτών και αδιάλυτων ινών που σχημάτιζαν γέλη με το νερό. Το πρώτο προϊόν (κατανάλωση 2 φετών ~ 10 g φυτικές ίνες από φρούτα) μείωσε την μεταγευματική γλυκαιμία κατά 35% συγκριτικά με το ψωμί αναφοράς, ενώ το δεύτερο προϊόν κατά 43%.²⁸⁶

- Ινουλίνη

Η ινουλίνη είναι ένα ολιγοπολυμερές φρουκτόζης με δράση που προσομοιάζει με διαλυτής φυτικής ίνας και πρεβιοτικό.²⁷³ Στην μελέτη των Capriles et al. μελετήθηκε άρτος χωρίς γλουτένη που εμπλουτίστηκε με ινουλίνη σε ποσοστό 12% του βάρους του τελικού προϊόντος. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η προσθήκη ινουλίνης (12%) μείωσε σημαντικά την γλυκαιμική απόκριση του τροφίμου, συγκριτικά με το τρόφιμο αναφοράς – λευκός άρτος χωρίς γλουτένη.²⁸⁷ Σε μία άλλη μελέτη που προστέθηκε ένα μείγμα ινών αποτελούμενο από 70% ινουλίνη σε απλό ραφινάρισμένο αλεύρο σίτου, οι μέσες τιμές γλυκόζης πλάσματος ήταν χαμηλότερες στα 15, 30 και 75 λεπτά μετά την κατανάλωση του άρτου συγκριτικά με τον άρτο αναφοράς.²⁸⁸

- Εμπλουτισμός άρτου με μικροθρεπτικά συστατικά

Το πιο μελετημένο έως τώρα μικροθρεπτικό συστατικό ως προς την επίδραση του στον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι το τρισθενές χρώμιο [Cr(III)], το

οποίο έχει φανεί ότι επιδρά θετικά στην μείωση της ινσουλινοαντίστασης, ενώ συμβάλλει ευεργετικά στον γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών τύπου 2 ασθενών.²⁸⁹ Η ερευνητική ομάδα των Su-Que et al. σχεδίασε μία ποικιλία σίτου την οποία ονόμασε Jizi439 και η οποία περιείχε υψηλά ποσά οργανικού χρωμίου και αμυλόξης. Η κατανάλωση άρτου παρασκευασμένου από την παραπάνω ποικιλία σίτου είχε ΓΔ ίσο με 75 και προκάλεσε μειωμένη γλυκαιμική απόκριση (iAUC) κατά 26% σε σχέση με το τρόφιμο αναφοράς, που εν προκειμένω ήταν η γλυκόζη, στους υγιείς εθελοντές. Η κατανάλωση του τροφίμου από ασθενείς με ΣΔτ2 οδήγησε σε χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος στις 2 ώρες μεταγευματικά, συγκριτικά με το τρόφιμο αναφοράς – λευκό άρτο σίτου.²⁹⁰

Πρόσφατα, η ερευνητική ομάδα των Yanni et al. εξέτασε την γλυκαιμική και ινσουλιναϊμική απάντηση σε λευκό άρτο σίτου και άρτο ολικής αλέσεως σίτου, στους οποίους είχε προστεθεί μαγιά μύρας εμπλουτισμένη σε χρώμιο. Ως θετικός μάρτυρας, χρησιμοποιήθηκε άρτος ολικής άλεσης από σίτο, σίκαλη και κριθάρι εμπλουτισμένο με β-γλυκάνες (πλούσιο σε διαλυτές φυτικές ίνες). Τα αποτελέσματα της έρευνας, κατέδειξαν σαφώς μειωμένες τιμές ΓΔ και για τους τρεις άρτους συγκριτικά με το τρόφιμο αναφοράς – λευκό ραφινρισμένο ψωμί. Επιπλέον, το ολικής άλεσης ψωμί που ήταν εμπλουτισμένο με χρώμιο παρουσίασε μεγαλύτερο ΓΔ σε σχέση με το αντίστοιχο λευκό ψωμί (με προσθήκη χρωμίου). Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί αν θεωρηθεί ότι η παρουσία αδιάλυτων φυτικών ινών παρεμπόδιζε την πλήρη απορρόφηση του χρωμίου, εμποδίζοντας το έτσι να εμφανίσει την πλήρη δράση του στην γλυκαιμική απόκριση.²⁹¹ Ο μηχανισμός δράσης του χρωμίου στον μεταβολισμό της γλυκόζης θα αναλυθεί εκτενέστερα παρακάτω, καθώς αποτελεί τον βασικό τομέα ενδιαφέροντος της παρούσας εργασίας.

7) Συνθήκες ψησίματος άρτου

Στην προσπάθεια μείωσης του ΓΔ του άρτου έχουν μελετηθεί πολλές διαφορετικές συνθήκες ψησίματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη των Akerberg et al. όπου χρησιμοποιήθηκε άρτος από κριθάρι με υψηλή περιεκτικότητα σε αμυλόζη. Όταν ο άρτος ψήθηκε για 20 ώρες στους 120°C, έναντι της συμβατικής μεθόδου (45 λεπτά στους 200°C) παρατηρήθηκε μείωση του ΓΔ κατά 30%. Οι

συνθήκες αυτές, οδηγούν στον σχηματισμό κρυσταλλικής αμυλόζης και αύξηση του ανθεκτικού αμύλου στο περίπου 10%.²⁴¹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΧΡΩΜΙΟ ΚΑΙ ΜΑΓΙΑ ΜΠΥΡΑΣ

6.1 ΧΡΩΜΙΟ (Cr)

Το χρώμιο αποτελεί ένα από τα πιο κοινά στοιχεία στον πλανήτη, τόσο στο έδαφος όσο και στο νερό. Απαντάται σε τρεις μορφές: ως μεταλλικό χρώμιο (Cr^0), ως τρισθενές χρώμιο (Cr^{3+}) και τέλος ως εξασθενές χρώμιο (Cr^{6+}). Το εξασθενές χρώμιο προκύπτει από την οξείδωση του τρισθενούς χρωμίου (το οποίο είναι και η πιο κοινή μορφή) και είναι ιδιαίτερος τοξικός. Το τρισθενές χρώμιο, απαντάται στα περισσότερα τρόφιμα σε μικρότερες ή μεγαλύτερες ποσότητες και έχει πολύ μικρή τοξικότητα.²⁹²

Οι κυριότερες πηγές αυτού είναι ο κρόκος του αυγού, το κρέας και κυρίως τα εντόσθια, τα δημητριακά κυρίως τα ανεπεξέργαστα, το τυρί, τα μανιτάρια, ο αρακάς, το μπρόκολο, το τσάι, το κρασί, μπαχαρικά και καρυκεύματα και η μαγιά μύρας και η εμπλουτισμένη με χρώμιο μαγιά μύρας, η οποία θα αναφερθεί αναλυτικότερα και παρακάτω.^{293,294} Πρόσφατα, υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον γύρω από την χορήγηση συμπληρωμάτων χρωμίου οι κυριότερες μορφές του οποίου είναι το χλωριούχο χρώμιο, το νικοτινικό χρώμιο, το πικολινικό χρώμιο και το χρώμιο που περιέχεται στην μαγιά της μύρας, κατά αυξανόμενη σειρά απορροφησιμότητας.²⁸⁹

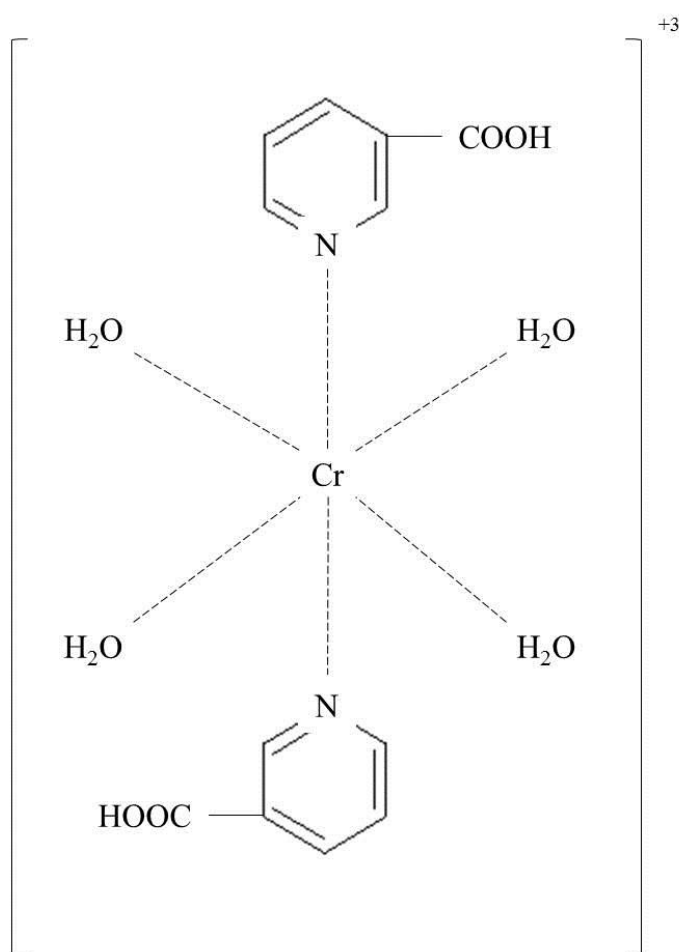
6.2 ΜΑΓΙΑ ΜΠΥΡΑΣ (Brewer's yeast)

Η μαγιά μύρας αποτελείται από κύτταρα του μύκητα *Saccharomyces Cerevisiae* και είναι απαραίτητη για την διαδικασία της αλκοολικής ζύμωσης κατά την παραγωγή του ζύθου.²⁹⁵ Από οργανοληπτικής απόψεως, η μαγιά μύρας έχει πικρή γεύση και ξηρή υφή, ενώ τα κύτταρα του μύκητα είναι ανενεργά – δεν έχουν δηλαδή ζυμωτική δραστηριότητα. Αυτή είναι και η ειδοποιός διαφορά μεταξύ της μαγιάς μύρας και της μαγιάς αρτοποιίας (baker's yeast), η οποία αποτελείται από ενεργά κύτταρα του ίδιου στελέχους.²⁹⁶ Τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί σε πολύ διαδεδομένο διατροφικό συμπλήρωμα κυρίως λόγω της υψηλής διατροφικής της αξίας - αποτελεί πλούσια πηγή όλων των βιταμινών του συμπλέγματος Β, νουκλικών οξέων και χρωμίου.²⁹⁵

6.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (GTF)

Το χρώμιο περιέχεται στην μαγιά μύρας ως ένα μέρος ενός οργανικού συμπλόκου που ονομάζεται Παράγοντας Ανοχής στην Γλυκόζη (Glucose tolerance factor - GTF).²⁹⁵ Ο παράγοντας αυτός εντοπίστηκε για πρώτη φορά στην μαγιά της μύρας το

1957 από την ερευνητική ομάδα των Schwartz και Mertz.²⁹⁷ Παρ' όλα αυτά, μέχρι και σήμερα η ακριβής δομή του συμπλόκου δεν έχει προσδιοριστεί καθώς τα εκάστοτε κλάσματα που απομονώνονται προς μελέτη είναι εξαιρετικά ασταθή. Η επικρατούσα μέχρι σήμερα θεωρία διατυπώθηκε από τον Mertz ο οποίος και πρότεινε ότι ο GTF αποτελεί ένα τετραένυδρο δινικοτινικό σύμπλοκο του χρωμίου. Ο παράγοντας είναι ιδιαίτερα ασταθής στο αλκαλικό περιβάλλον του οργανισμού και έτσι τα μόρια του νερού αντικαθίστανται από αμινοξέα τα οποία προσδίδουν σταθερότητα στο οργανικό σύμπλοκο.²⁹⁸



Εικόνα 6.1: Πιθανή δομή GTF

Θεωρείται ότι τα μόρια του νερού αντικαθίστανται από αμινοξέα (γλυκίνη, κυστεΐνη, γλουταμινικό οξύ) προκειμένου να σταθεροποιηθεί το σύμπλοκο του GTF.²⁹⁹

6.4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΧΡΩΜΙΟΥ

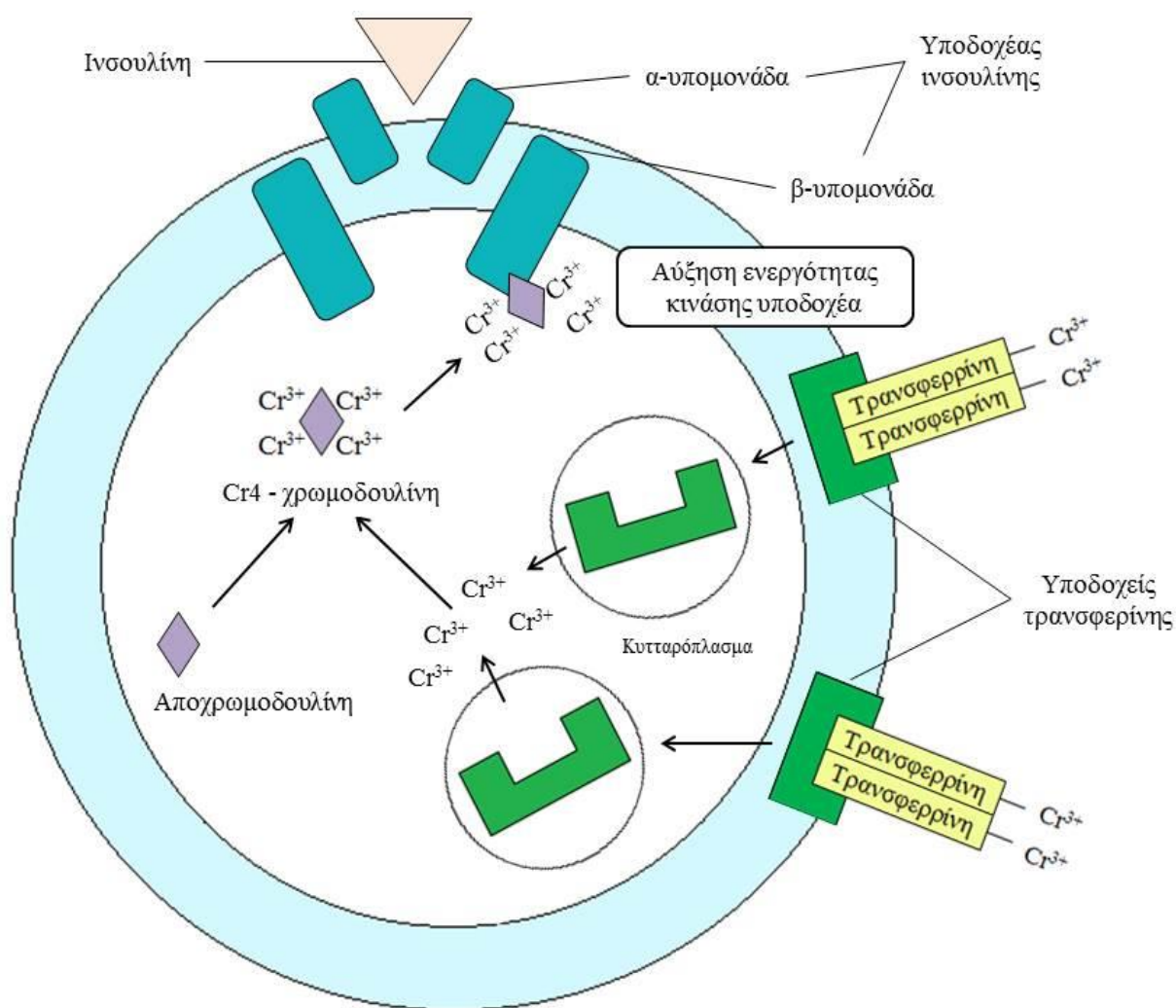
Ο μηχανισμός δράσης του χρωμίου στον οργανισμό και συγκεκριμένα στον μεταβολισμό των υδατανθράκων δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Όλα αυτά τα χρόνια, πλήθος υποθέσεων έχουν διαμορφωθεί, με τις επικρατέστερες να αναφέρονται παρακάτω. Παρ' όλα αυτά, είναι εξαιρετικά σημαντικό να αναφέρουμε ότι κανένας από τους μηχανισμούς αυτούς δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες με δείγμα ανθρώπων και συνεπώς η ακριβής δράση του χρωμίου στον άνθρωπο παραμένει αδιευκρίνιστη.

Η επικρατέστερη υπόθεση αφορά την σύνδεση του χρωμίου με το ολιγοπεπτίδιο της αποχρωμοδουλίνης και την πιθανή του δράση ως δεύτερος αγγελιαφόρος. Συγκεκριμένα, μόλις απορροφηθεί το χρώμιο κατανέμεται στους διάφορους σωματικούς ιστούς, με μεγαλύτερη συσσώρευση αυτού στους νεφρούς, τους μύες και το ήπαρ. Η βασική μεταφορική πρωτεΐνη του χρωμίου στο αίμα είναι η τρανσφερρίνη (όπως και του σιδήρου), κάθε μόριο της οποίας μεταφέρει δύο ιόντα τρισθενούς χρωμίου. Το σύμπλοκο τρανσφερρίνης – χρωμίου μεταφέρεται στην πλασματική μεμβράνη των ινσουλινοευαίσθητων κυττάρων και εισάγεται με ενδοκύττωση - ύστερα από την διέγερση αυτών λόγω της έκκρισης ινσουλίνης. Αφού το σύμπλοκο εισαχθεί στο κύτταρο, λόγω διαφοράς στο pH, τα δύο ιόντα Cr^{+3} αποδεσμεύονται στο κυτταρόπλασμα. Τα ινσουλινοευαίσθητα κύτταρα περιέχουν ένα ολιγοπεπτίδιο που καλείται αποχρωμοδουλίνη και αποτελείται από κυστεΐνη, γλυκίνη, ασπαραγινικό και γλουταμινικό οξύ (ανενεργός μορφή). Η αποχρωμοδουλίνη μπορεί να προσδέσει τέσσερα ιόντα Cr^{+3} και να μετατραπεί σε χολοχρωμοδουλίνη ή απλά χρωμοδουλίνη (ενεργός μορφή).²⁹² Στην συνέχεια, η χρωμοδουλίνη προσδένεται στην β-υπομονάδα του υποδοχέα της ινσουλίνης και διεγείρει την δραστικότητα του ως κινάσης της τυροσίνης μέχρι και 8 φορές και με αυτόν τον τρόπο ενισχύεται η δράση της ινσουλίνης.^{300,301}

Άλλες πιθανές δράσεις του χρωμίου που έχουν κατά καιρούς εξετασθεί αφορούν στις οδούς σηματοδότησης της ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, αποτελέσματα μελέτης κατέδειξαν ότι το χρώμιο μεσολαβεί στο μονοπάτι της Akt/PKB ενισχύοντας την διαδικασία των φωσφορυλιώσεων.³⁰² Επιπλέον, έχει αναδειχθεί η επίδραση του στην φωσφορυλίωση των IRS1, η προκαλούμενη ενίσχυση της δραστηριότητας της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης-3 και τέλος η μείωση των επιπέδων φωσφατάσης-1B.³⁰³ Συνολικά λοιπόν, η ενίσχυση της δράσης του υποδοχέα της ινσουλίνης ως

τυροσινικής κινάσης και η παρεμπόδιση της δράσης του ως φωσφατάσης, οδηγούν σε αυξημένη φωσφορυλίωση του υποδοχέα της ινσουλίνης και συνεπώς αυξάνεται η ινσουλिनοευαισθησία.³⁰⁴

Τέλος, μελέτη των Chen et al κατέδειξε ότι η χορήγηση πικολινικού και χλωριούχου χρωμίου αύξησε την μεταφορά των GLUT4 στην κυτταροπλασματική μεμβράνη μέσω ενός μηχανισμού εξαρτώμενου από την χοληστερόλη.³⁰⁵ Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και δύο έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια με ινσουλिनoαντίσταση.^{302,306}



Εικόνα 6.2: Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης χρωμίου ως μέρος του συμπλόκου της χρωμοδουλίνης.³⁰⁷

6.5. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΓΛΥΚΟΖΗ

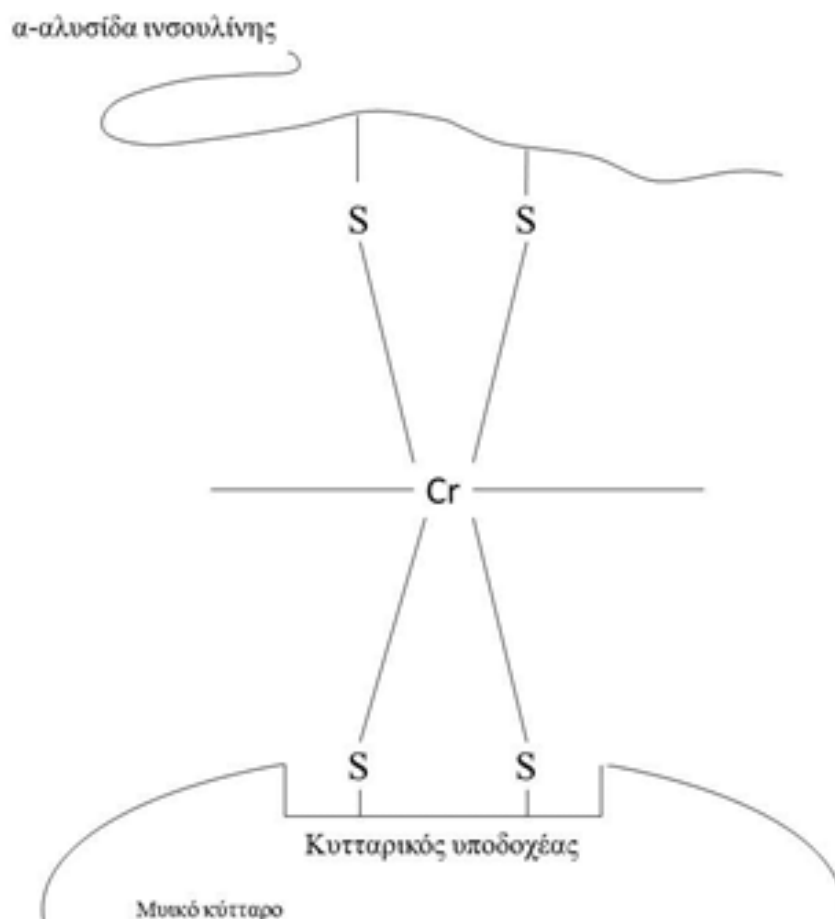
Η δράση του GTF παραμένει διαμφιβητούμενη λόγω της αδυναμίας ενδελεχούς μελέτης του ασταθούς αυτού συμπλόκου. Η κοινή παραδοχή των βιβλιογραφικών δεδομένων είναι είναι ότι η δράση του σχετίζεται με αυτήν της ινσουλίνης καθώς *in vitro* μελέτες δείχνουν ότι ενισχύει την πρόσληψη και αξιοποίηση της γλυκόζης από τους ινσουλινευαίσθητους ιστούς όπως ο λιπώδης ιστός, το μυοκάρδιο και το ήπαρ.^{308,309} Η μείωση αυτή των επιπέδων γλυκόζης φαίνεται να αποδίδεται είτε σε ενίσχυση της δράσης της ενδογενούς ινσουλίνης^{309,310}, είτε σε άμεση σύνδεση του GTF με την ινσουλίνη^{298,310}, είτε στην δράση του GTF ως συμπαραγόντα ο οποίος ενισχύει την σύνδεση της γλυκόζης με τους μεμβρανικούς μεταφορείς της^{308,311,312}.

Μία από τις πιο σύγχρονες ερευνητικές δουλειές που έχουν διενεργηθεί στην προσπάθεια προσδιορισμού του τρόπου δράσης του GTF έγινε από την ομάδα των Weksler-Zangen et al. Οι ερευνητές με μία σειρά *in vivo* και *in vitro* σε δείγμα διαβητικών ποντικών έδειξαν πολυάριθμα σημαντικά αποτελέσματα. *In vitro*, ο GTF επιβεβαιώθηκε ότι δρα στο μονοπάτι σηματοδότησης της ινσουλίνης μέσω φωσφορυλιώσεων, χωρίς ωστόσο να διαπιστωθεί άμεση επίδραση στην φωσφορυλίωση της τυροσίνης σε επίπεδο μεμβρανικού υποδοχέα της ινσουλίνης. Παρ' όλα αυτά, φάνηκε ότι ο GTF, αν και όχι άμεσα, ρυθμίζει με αδιευκρίνιστο μηχανισμό την φωσφορυλίωση της τυροσίνης στο υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης και της σερίνης/θρεονίνης της Akt/πρωτεϊνικής κινάσης B. Συνολικά επομένως αναδείχθηκε η επίδραση του συμπλόκου στην ρύθμιση της οδού σηματοδότησης της ινσουλίνης, μέσω φωσφορυλιώσεων «πρωτεϊνών – κλειδιά» στην όλη διαδικασία. Καταληκτικά, ένα πρόσθετο συμπέρασμα ήταν ότι ο GTF συμμετέχει στην ενεργοποίηση της μεταβολικής οδού της κινάσης ενεργοποιούμενης από μιτογόνα, το οποίο επιδρά στην πυρηνική δραστηριότητα και στις διαδικασίες διπλασιασμού του κυττάρου (μιτωτική διαίρεση).³¹³

Τέλος, στο ερώτημα κατά πόσο το αρχικό ερέθισμα της έκκρισης της ινσουλίνης είναι απαραίτητο για την δράση του GTF ή αυτή είναι ανεξάρτητη, η επιστημονική κοινότητα παράγει αντιφατικά αποτελέσματα.^{308,311,314-316}

Κλείνοντας, ένα πολύ ενδιαφέρον στοιχείο που έχει προκύψει από σχετικά παλιές μελέτες είναι ότι η δραστηριότητα της μαγιάς της μύρας δεν φαίνεται να επηρεάζεται

από την περιεκτικότητα της σε χρώμιο, γεγονός που μάλλον υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει άμεση συσχέτιση του περιεχόμενου χρωμίου και της δράσης του GTF, ενώ η μαγιά της μύρας φαίνεται να έχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με άλλα συμπληρώματα χρωμίου (χλωριούχο, πικολινικό κ.α) παρά την μικρότερη περιεκτικότητα της σε χρώμιο.^{311,312}



Εικόνα 6.3: Προτεινόμενη αλληλεπίδραση του Cr ως μέρος του GTF με την ινσουλίνη και τον κυτταρικό υποδοχέα της.³⁰⁷

6.6 ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΧΡΩΜΙΟΥ:

Προκαταρκτικές έρευνες σε δείγμα ανθρώπων, οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση συμπληρώματος Cr, βελτίωσε την ανοχή στην γλυκόζη στα διαβητικά άτομα.³¹⁷ Λίγα χρόνια αργότερα, δεδομένα από ασθενείς που λάμβαναν παρεντερική διατροφή, έδειξαν ότι η προσθήκη χρωμίου στα θρεπτικά διαλύματα της παρεντερικής διατροφής απεκατέστησε τα επίπεδα χρωμίου πλάσματος, στους

ασθενείς που είχαν διαπιστωμένη έλλειψη, συνέβαλλε στην διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου ενώ μείωσε και τις απαιτήσεις χορήγησης εξωγενούς ινσουλίνης για την καταπολέμηση της επαγόμενης από το στρες υπεργλυκαιμίας.^{318,319} Το χρώμιο πλέον συμπεριλαμβάνεται σε κάθε σχήμα παρεντερικής διατροφής.³²⁰ Μετά τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών, διαμορφώθηκε στην επιστημονική κοινότητα η άποψη ότι το χρώμιο αποτελούσε απαραίτητο συμπαράγοντα της δράσης της ινσουλίνης, με μελέτες να υποδεικνύουν ότι άτομα με διαγνωσμένη έλλειψη χρωμίου εκδήλωσαν ινσουλινοαντίσταση και ΣΔτ2.³²¹ Συνεπώς, το ενδιαφέρον της έρευνας στράφηκε προς την μελέτη της συσχέτισης του χρωμίου με τον σακχαρώδη διαβήτη και πιο συγκεκριμένα με τον ΣΔτ2.

Μελέτες σε δείγμα διαβητικών ασθενών:

Ενδείξεις ευεργετικής επίδρασης χρωμίου:

Το 1999 οι Morris et al., διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα χρωμίου στο πλάσμα διαβητικών ασθενών τύπου 2 ήταν σημαντικά μειωμένα ενώ στα ούρα σημαντικά αυξημένα σε σχέση με το υγιές δείγμα ελέγχου. Έτσι, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο μεταβολισμός του χρωμίου στον ΣΔτ2 φαίνεται να είναι διαταραγμένος, καθώς παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα χρωμίου στο πλάσμα και αυξημένη απέκκριση του, η οποία πιθανότατα αποδίδεται στην ινσουλινοαντίσταση και την διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών.³²² Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώθηκαν και από μεταγενέστερες μελέτες.^{323,324} Μελέτη του Anderson et al., έδειξε σημαντικά ευεργετικά οφέλη στον μεταβολισμό των υδατανθράκων διαβητικών τύπου 2 ασθενών με μείωση της HbA_{1c} καθώς και των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης μετά την χορήγηση συμπληρώματος πικολινικού χρωμίου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.³²⁵ Την ίδια περίπου χρονική περίοδο, μελέτη κατέδειξε ότι 10 ημέρες συμπληρωματικής χορήγησης με πικολινικό χρώμιο (200 μg/ ημέρα) αύξησε σημαντικά την ινσουλινοευαισθησία σε ασθενείς με ΣΔτ1 και ΣΔτ2 επέτρεψε την μείωση των χορηγούμενων δόσεων ινσουλίνης ή άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων στους ασθενείς αυτούς.³²⁶ Επιπλέον, μελέτη που χορήγησε σε διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς συμπλήρωμα πικολινικού χρωμίου (500 μg/ ημέρα) για 10 μήνες, διαπίστωσε βελτίωση στην γλυκόζη πλάσματος νηστείας και μεταγευματικά συγκριτικά με τις μετρήσεις στην αρχή της μελέτης, ενώ παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης των κλασικών συμπτωμάτων του ΣΔ όπως η κόπωση, η δίψα και η

συχνουρία.³²⁷ Το 2006 οι Pei et al., χώρισαν ένα δείγμα διαβητικών τύπου 2 ασθενών σε 2 ομάδες· η ομάδα παρέμβασης έλαβε σκόνη γάλακτος εμπλουτισμένη με χλωριούχο χρώμιο, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε απλή σκόνη γάλακτος για διάστημα 16 εβδομάδων. Στο τέλος της παρέμβασης παρατηρήθηκαν στατιστικά μειωμένη γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας, ενώ στατιστικά μειωμένη HbA_{1c} και ινσουλινοαντίσταση παρατηρήθηκε μεταξύ των ανδρών, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.³²⁸ Μερικά χρόνια αργότερα, μελέτη με παρεμφερή σχεδιασμό, έδειξε στατιστικά βελτιωμένη ινσουλινοευαισθησία και μείωση της IL-6 (δείκτης φλεγμονής) στο τέλος της παρέμβασης.³²⁹ Το 2006 οι Martin et al, διεξήγαγαν μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση του πικολινικού χρωμίου σε δείγμα διαβητικών τύπου 2 ασθενών. Αφού το το συνολικό δείγμα έλαβε για 3 μήνες την ίδια φαρμακοθεραπεία (σουλφονυλουρία), τυχαιοποιήθηκε σε 2 ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε για 6 μήνες σουλφονυλουρία και συμπλήρωμα πικολινικού χρωμίου (1000 μg/ ημέρα), ενώ η ομάδα ελέγχου μόνο την ίδια φαρμακοθεραπεία. Μετά το τέλος της παρέμβασης, η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε σημαντική βελτίωση στην ινσουλινοευαισθησία και την HbA_{1c}.³³⁰

Αποτελέσματα μελετών ανασκόπησης και μετα-αναλύσεων:

Μετα-ανάλυση του Balk που πραγματοποιήθηκε το 2007 έδειξε ότι τα συμπληρώματα χρωμίου οδήγησαν σε πτώση των επιπέδων της HbA_{1c} κατά 0,6% και της γλυκόζης πλάσματος κατά 18 mg/dL, χωρίς να καταφέρει να επιδείξει στατιστικά σημαντική διαφορά στο λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων.³³¹ Λίγα χρόνια αργότερα, μετα-ανάλυση που υλοποιήθηκε από τους Patal et al. μελέτησε την επίδραση του συμπληρώματος πικολινικού χρωμίου σε δείγμα 467 ασθενών με ΣΔτ2. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική ($p<0,01$) μείωση της γλυκόζης πλάσματος 2 ώρες μεταγευματικά κατά 17,33 mg/dL, καθώς και μείωση της HbA_{1c} κατά 0,34% και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά 16,6 mg/dL, χωρίς όμως να φτάσουν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας.³³² Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σε διαβητικούς τύπου 2 που πραγματοποιήθηκε από τους Abdollahi et al., κατέλειξε στο ότι τα συμπληρώματα χρωμίου βελτίωσαν στατιστικά σημαντικά την γλυκόζη πλάσματος νηστείας, αλλά δεν φάνηκε να επηρεάζουν τα επίπεδα HbA_{1c}, το λιπιδαιμικό προφίλ και τον ΔΜΣ των συμμετεχόντων.³³³

Τέλος, μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Suksomboon et al κατέλειξε στο ότι τα συμπληρώματα χρωμίου φαίνεται να μειώνουν τα επίπεδα HbA_{1c}, γλυκόζης νηστείας πλάσματος, ενώ ενδέχεται να βελτιώνουν τα επίπεδα τριακυλογλυκερολών και HDL-χοληστερόλης. Η θετική επίδραση στην γλυκόζη πλάσματος και το λιπιδαιμικό προφίλ στην παρούσα μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε κυρίως στην χορήγηση πικολινικού χρωμίου και μαγιάς μύρας.²⁸⁹

Αναλογιζόμενοι τα δεδομένα των παραπάνω ερευνών, μπορεί να δικαιολογηθούν οι πολυάριθμες προτάσεις που έχουν γίνει για συμπληρωματική χορήγηση του χρωμίου στα πλαίσια του προδιαβήτη και του ΣΔτ2. Παρ' όλα αυτά, ακόμη και σήμερα τόσα χρόνια μετά την πρώτη ένδειξη της επίδρασης του χρωμίου από τους Mertz et al. οι διεθνείς οργανισμοί δεν συστήνουν την συμπληρωματική χορήγηση κανενός μικροθρεπτικού συστατικού. Συγκεκριμένα, η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη αναφέρει στις πιο πρόσφατες συστάσεις της ότι «δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τη χρήση των συμπληρωμάτων χρωμίου στα άτομα με διαβήτη».¹⁴⁸

Απουσία ενδείξεων ευεργετικής επίδρασης χρωμίου:

Πράγματι, πλήθος μελετών αλλά και μετα-αναλύσεις αυτών έχουν αποτύχει να δείξουν κάποια συσχέτιση και επομένως τα μηνύματα σχετικά με την δράση του χρωμίου παραμένουν ακόμη αντιφατικά. Κάποιες από τις πρώτες μελέτες που απέτυχαν να δείξουν κάποιο αποτέλεσμα τόσο στην γλυκόζη αίματος, όσο και στην HbA_{1c} και την ινσουλινοαντίσταση ήταν αυτές των Uusitupa et al.³³⁴, των Abraham et al.³³⁵ και των Lee et al.³³⁶ πιθανά λόγω των μικρών χορηγούμενων δόσεων των συμπληρωμάτων.²⁹² Περνώντας σε πιο σύγχρονες μελέτες, έρευνα των Kleefstra et al., χώρισε σε τρεις ομάδες δείγμα ινσουλινοθεραπευόμενων διαβητικών τύπου 2 με «φτωχή» γλυκαιμική ρύθμιση. Η πρώτη ομάδα έλαβε πικολινικό χρώμιο 500 μg/ημέρα για 6 μήνες, η δεύτερη ομάδα την διπλάσια δόση, ενώ η τρίτη ήταν η ομάδα ελέγχου που έλαβε το placebo. Μετά το τέλος της παρέμβασης η μείωση στην HbA_{1c} που αξιολογήθηκε ήταν παρόμοια και στις τρεις υποομάδες.³³⁷ Το 2013 μελέτη των Guimarães et al., έδειξε ότι η χορήγηση νικοτινικού χρωμίου δεν επέφερε κάποια σημαντική βελτίωση στην γλυκόζη νηστείας, στην HbA_{1c} καθώς και στον δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR.³³⁸

Αποτελέσματα μελετών ανασκόπησης και μετα-αναλύσεων:

Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών των Althuis et al έδειξε ότι δεν φάνηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης χρωμίου και των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης σε μη διαβητικά άτομα, ενώ τα δεδομένα για τους διαβητικούς ασθενείς δεν κατέληξαν σε συγκεκριμένο συμπέρασμα.³³⁹ Ακολούθως συστηματική ανασκόπηση των Kleefstra et al κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις για όφελος στο γλυκαιμικό έλεγχο διαβητικών από τη χρήση των συμπληρωμάτων χρωμίου.³⁴⁰

Καταληκτικά, συμπέρασμα μελέτης ανασκόπησης των Cefalu και Hu, αναφέρει ότι οι περισσότερες κλινικές δοκιμές που συμπεριλαμβάνονται στις αναλύσεις έχουν σημαντικούς περιορισμούς όπως το μικρό μέγεθος δείγματος, η μικρή διάρκεια της παρέμβασης, η μη τυχαιοποίηση κατά τον σχεδιασμό και η μεγάλη διακύμανση των χορηγούμενων δόσεων των συμπληρωμάτων. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να εξηγούν την μεγάλη διακύμανση των αποτελεσμάτων και ως εκ τούτου και τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων.²⁹² Πλήθος μεθοδολογικών σφαλμάτων σε πολλές από τις κλινικές δοκιμές αναφέρει σε ανασκόπηση του και ο Landman και εφιστά την προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών.³⁴¹

Συνοψίζοντας, παρ'ότι τα δεδομένα των μελετών σχετικά με την συσχέτιση του χρωμίου με τον ΣΔτ2 παραμένουν αντιφατικά, υπάρχει σύμπνοια ως προς το γεγονός ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων χρωμίου δεν έχει καμία επίδραση στον μεταβολισμό της γλυκόζης ή στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης μη διαβητικών ατόμων.²⁹² Στον αντίποδα συνάγεται ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων χρωμίου σε μη ρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς ενδέχεται να έχει κάποια ευεργετική επίδραση.²⁸⁹ Επιπλέον, δύο από τις πιο σύγχρονες μελέτες στον τομέα πρωτοανέδειξαν ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον στοιχείο: το γεγονός ότι η έκβαση της λήψης συμπληρώματος χρωμίου εξαρτάται άμεσα από το εξατομικευμένο βιολογικό και βιοχημικό προφίλ του κάθε ατόμου. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι την μεγαλύτερη ανταπόκριση στην συμπληρωματική θεραπεία εμφανίζουν οι ασθενείς με ΣΔτ2 και αυξημένη ινσουλिनoαντίσταση. Συγκεκριμένα, το 2007 μελέτη του Wang πρότεινε ότι η ινσουλινoευαισθησία των ατόμων του δείγματος στην αρχή της μελέτης μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα αυτής μέχρι 40%.³⁴² Παρεμφερή αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη του Cefalu η οποία ανέδειξε ως σημαντικούς συγχυτικούς παράγοντες,

πέρα από την ινσουλινοαντίσταση στην αρχή της μελέτης, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος και τα αυξημένα ποσοστά HbA_{1c}.³⁴³

6.7 ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΑΓΙΑΣ ΜΠΥΡΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ GTF

Εισαγωγικά, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η επίδραση του GTF στον ανθρώπινο μεταβολισμό έχει αποτελέσει αντικείμενο ενδιαφέροντος εδώ και πολλά χρόνια. Ωστόσο η καθαρή μορφή του έχει μελετηθεί μόνο σε ζωικά πρότυπα στα οποία έχει προκληθεί εξωγενώς σακχαρώδης διαβήτης, ενώ στους ανθρώπους έχει μελετηθεί μόνο ως συστατικό της μαγιάς μπύρας.

Μελέτες σε ζωικά πρότυπα:

Η επίδραση του χρωμίου μελετήθηκε για πρώτη φορά, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω το 1959 από τους Mertz et al οι οποίοι παρατήρησαν ότι η χορήγηση ενός εκχυλίσματος μαγιάς, το οποίο περιείχε τον παράγοντα ανοχής στην γλυκόζη GFT, σε διαβητικά ποντίκια συνέβαλε στην διατήρηση της ευγλυκαιμίας τους.³⁴⁴ Σε παρόμοια αποτελέσματα οδηγήθηκε και η μετέπειτα μελέτη των Glinsmann et al σε δείγμα ποντικών με διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη.³⁴⁵ Μελέτες που ακολούθησαν, σε δείγμα ζωικών προτύπων, υπέδειξαν ότι ο GTF επιδρά στον μεταβολισμό τόσο των υδατανθράκων όσο και των λιποειδών στα ινσουλινοευαίσθητα κύτταρα.^{308,346} Το 1977 η ομάδα των Tuman et al. παρατήρησε μείωση της γλυκόζης πλάσματος κατά 14-29%, της χοληστερόλης κατά 35% και των τριγλυκεριδίων κατά 47%, σε δείγμα διαβητικών ποντικών ως αποτέλεσμα της επίδρασης του GTF.³⁴⁶

Όσον αφορά τις πιο σύγχρονες μελέτες αναφέρονται δύο χαρακτηριστικές εξ αυτών. Με την πάροδο των ετών πλήθος ερευνών έχει δείξει ότι εκτός από τον μεταβολισμό υδατανθράκων και λιποειδών, ο GTF εμπλέκεται επίσης με την χρόνια νεφρική νόσο επαγόμενη από τον διαβήτη καθώς και με την υπεροξειδωση των λιποειδών. Πράγματι το 2006, μελέτη των Nakhoul et al σε δείγμα διαβητικών ποντικών στα οποία χορηγήθηκε ο GFT κατέδειξε βελτίωση της νεφρικής τους λειτουργίας (μείωση πρωτεϊνουρίας και όγκου ούρων) και μείωση των προϊόντων υπεροξειδωσης των λιπιδίων (Thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) σε επίπεδα παρεμφερή με αυτά των υγιών ποντικών.³⁴⁷ Μία από τις πιο σύγχρονες μελέτες σε δείγμα ζωικών προτύπων επραγματοποιήθηκε το 2012 από τους Weksler-Zangen et al. Η μελέτη αξιολόγησε την επίδραση του GTF σε δύο διαφορετικές υποομάδες ποντικών, η μία

με πλήρως κατεστραμμένα β-κύτταρα του παγκρέατος και η άλλη με δυσλειτουργία των β-κυττάρων και ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική και δοσοεξαρτώμενη βελτίωση της καμπύλης γλυκόζης καθώς και μείωση των επιπέδων γλυκόζης κατά 38% και 33% αντίστοιχα, σε σχέση με τις αρχικές μετρήσεις.³¹³

Μελέτες στον άνθρωπο:

Μία από τις παλαιότερες μελέτες στον τομέα εξέτασε την επίδραση της μαγιάς μύρας πλούσιας σε χρώμιο σε 24 ηλικιωμένους ασθενείς και διαπίστωσε σημαντική βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, της ανοχής στη γλυκόζη και στο λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων.³⁴⁸ Δύο χρόνια αργότερα, οι Elwood et al. αξιολόγησαν την επίδραση της λήψης μαγιάς μύρας σε 11 νορμολιπιδαιμικά και 16 υπερλιπιδαιμικά άτομα και παρατήρησαν μείωση της ολικής χοληστερόλης και αύξηση της HDL-C και στις δύο υποομάδες.³⁴⁹

Το 2006 η ερευνητική ομάδα των Racek et al έδειξε ότι χορήγηση 400 μg χρωμίου την ημέρα υπό μορφή μαγιάς μύρας για 12 εβδομάδες προκάλεσε στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας στην ομάδα παρέμβασης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.³⁵⁰ Λίγα χρόνια αργότερα οι Sharma et al. χώρισαν 40 πρωτοδιαγνωσμένα με ΣΔτ2 άτομα σε 2 ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε 9 g μαγιάς μύρας την ημέρα (42 μg χρωμίου) για 3 μήνες, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε για την ίδια περίοδο μαγιά μύρας ελεύθερη χρωμίου. Μετά το πέρας της μελέτης, διαπιστώθηκε ότι η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά βελτιωμένη γλυκόζη πλάσματος νηστείας, HbA_{1c}, ολική και LDL-C και τριακυλογλυκερόλες.³⁵¹ Το 2012 πραγματοποιήθηκε από τον H. Khosravi-Boroujeni και τους συνεργάτες του ημι-πειραματική μελέτη σε δείγμα διαβητικών τύπου 2 ασθενών με διατροφικό συμπλήρωμα μαγιάς μύρας (ταμπλέτα) για 8 εβδομάδες. Ήδη στις 4 εβδομάδες παρέμβασης διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των τριακυλογλυκερολών, LDL-C και HDL-C, συγκριτικά με τα αποτελέσματα πριν την παρέμβαση. Στις 8 εβδομάδες παρέμβασης φάνηκε επιπλέον στατιστικά σημαντική διαφορά και στα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος.³⁵²

Το 2013 οι Racek et al πραγματοποίησαν μία μελέτη σε δείγμα ινσουλινοθεραπευόμενων διαβητικών τύπου 2 ασθενών, η οποία εξελήχθηκε σε τρεις φάσεις. Στην πρώτη φάση, όλα τα άτομα έλαβαν 100 μg χρωμίου υπό μορφή μαγιάς μύρας/ημέρα για 2 εβδομάδες. Στην δεύτερη φάση, η οποία διήρκησε 6 εβδομάδες η

χορηγούμενη δόση διπλασιάστηκε, ενώ στην τρίτη φάση –διάρκειας επίσης 6 εβδομάδων- έγινε παύση της χορήγησης. Μετά το τέλος της πρώτης φάσης παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας (σε σύγκριση με τις αρχικές μετρήσεις) με τάση περαιτέρω μείωσης κατά την δεύτερη περίοδο. Επιπλέον η HbA_{1c} μειώθηκε σημαντικά και στις δύο φάσεις. Ένα πολύ σημαντικό στοιχείο είναι ότι 8 εβδομάδες μετά την παύση λήψης του συμπληρώματος τόσο η γλυκόζη νηστείας όσο και η HbA_{1c} επέστρεψαν σε επίπεδα προ-παρέμβασης.³⁵³ Τέλος, η ερευνητική ομάδα των Hosseinzodeh et al., διεξήγαγε μελέτη σε δείγμα διαβητικών ασθενών τύπου 2 οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε συμπλήρωμα μαγιάς μύρας (ταμπλέτα) για 12 εβδομάδες ενώ η ομάδα ελέγχου ταμπλέτα placebo. Μετά το πέρας των 12 εβδομάδων φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, στην HbA_{1c} και στην ινσουλινοευαισθησία ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,02$ αντίστοιχα) σε σχέση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου.³⁵⁴ Στα πλαίσια του ίδιου ερευνητικού πρωτοκόλλου διαπιστώθηκε επίσης στατιστικά σημαντική μείωση της συστολικής και διαστολικής πίεσης.³⁵⁵

Καταληκτικά, πρόσφατη μετα-ανάλυση των Suksomboon et al, στην οποία συμπεριλήφθηκαν τέσσερις κλινικές δοκιμές για τη μαγιά, πρότεινε ότι η μέση μείωση γλυκόζης αίματος ήταν 2,67 mM (48 mg/dL) χωρίς ωστόσο να καταφέρει να φτάσει σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($p=0,22$). Επιπλέον η μέση μείωση της HbA_{1c} ήταν 1,85% ($p<0,001$) ενώ η μέση αύξηση της HDL-χοληστερόλης ήταν 0,18% ($p<0,01$).²⁸⁹

Στον αντίποδα, πρέπει να αναφερθεί ότι όλες οι μελέτες δεν έχουν σαφή αποτελέσματα, με πολλές κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις να συνάγουν ότι η κατανάλωση μαγιάς μύρας δεν σχετίζεται με κάποια βελτίωση στον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων στους ασθενείς με ΣΔτ2. Δύο χαρακτηριστικές μελέτες που δεν έδειξαν κάποια ανάλογη συσχέτιση ήταν αυτή των Kleefstra et al.³³⁷ και λίγα χρόνια αργότερα των Krol et al.³⁵⁶

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7.1.ΣΚΟΠΟΣ:

Η μέχρι τώρα διαθέσιμη βιβλιογραφία καταδεικνύει ότι η συμπληρωματική χορήγηση μαγιάς μπύρας έχει μάλλον ευεργετικές επιδράσεις στην διαχείριση του διαβητικού ασθενούς. Μάλιστα, προηγούμενη μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας κατέδειξε ότι προϊόν άρτου ολικής αλέσεως σίτου εμπλουτισμένο με μαγιά μπύρας, βελτίωσε την μεταγευματική γλυκαιμική απόκριση σε οξύ πείραμα που υλοποιήθηκε σε δείγμα υγιών εθελοντών. Με αφορμή το συγκεκριμένο αποτέλεσμα, σκοπός του ερευνητικού πρωτοκόλλου και συνεπώς της παρούσας πτυχιακής μελέτης, είναι η μελέτη της μακροχρόνιας επίδρασης του άρτου ΑΟΣΜ σε δείγμα εθελοντών με ήπιο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.

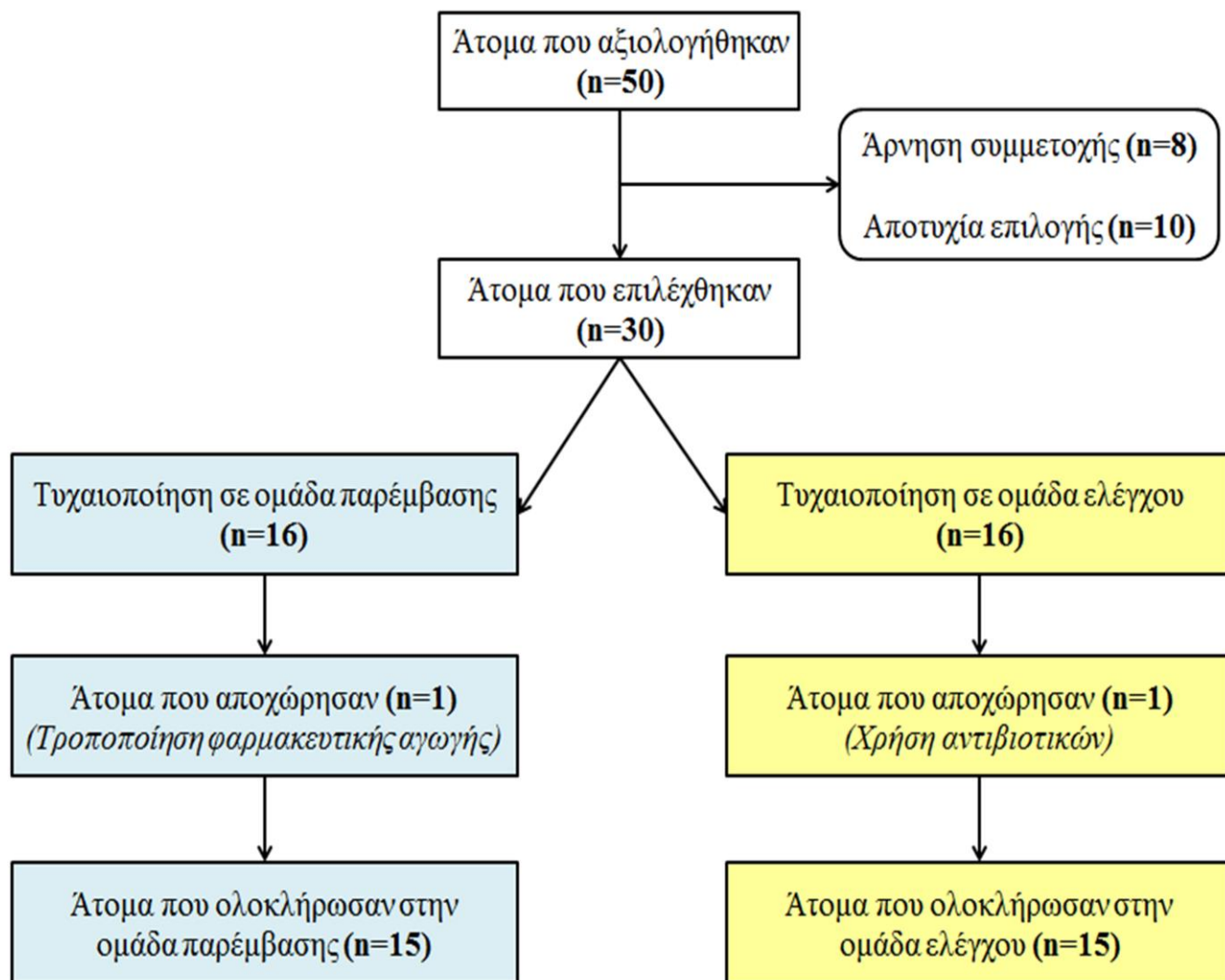
7.2.ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Η παρούσα μελέτη υλοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα 01/02/2015 – 31/07/2015 στο Εργαστήριο Χημείας – Βιοχημείας – Φυσικοχημείας Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Αγωγής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Διαβητολογικό Εργαστήριο της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό» και στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ. Χρηστέας» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ).

Η μελέτη αποτελεί μία τυχαιοποιημένη, μονά τυφλή κλινική δοκιμή με την χρήση placebo ως δείγμα ελέγχου. Αφού πραγματοποιήθηκε η στρατολόγηση των εθελοντών, όλοι οι ασθενείς παρακολούθησαν την πρώτη – εισαγωγική φάση του προγράμματος κατά την οποία ενημερώθηκαν ενδελεχώς για το πρωτόκολλο και πρόγραμμα της έρευνας, τις απαιτήσεις των ερευνητών από αυτούς, τα νομικά κατοχυρωμένα δικαιώματα τους καθώς και τις προσφερόμενες σε αυτούς υπηρεσίες από το επιστημονικό προσωπικό. Στην συνέχεια, υπέγραψαν το αντίστοιχο συμφωνητικό το οποίο επισυνάπτεται στο Παράρτημα της παρούσας εργασίας. Στα πλαίσια αυτής της εισαγωγικής φάσης, η οποία διήρκεσε 4 εβδομάδες, τους ζητήθηκε

να καταγράψουν την συνήθη διαιτητική τους πρόσληψη και φυσική δραστηριότητα. Η διαιτητική πρόσληψη καταγράφηκε μέσω της συμπλήρωσης ενός ημι-ποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (food frequency questionnaire - FFQ) με την βοήθεια των ερευνητών καθώς και μέσω της αυτο-καταγραφής της διαιτητικής τους πρόσληψης για τρεις μη διαδοχικές ημέρες με την συμπλήρωση τριών ανακλήσεων εικοσιτετραώρου. Η φυσική δραστηριότητα αξιολογήθηκε μέσω ερωτηματολογίου. Όλα τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν έγκυρα και σταθμισμένα από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών και επισυνάπτονται στο Παράρτημα της εργασίας. Παράλληλα, κατά την εισαγωγή φάση αυτή οι εθελοντές εκπαιδεύτηκαν από έμπειρο διαιτολόγο επί των βασικών διατροφικών αρχών κατά τον διαβήτη (για φυλλάδιο διατροφικών συστάσεων ανατρέξτε στο Παράρτημα). Επιπλέον ζητήθηκε από τους εθελοντές να ακολουθήσουν ένα ισοθερμидικό διαιτολόγιο με σκοπό να μην μεταβληθεί το σωματικό τους βάρος.

Μόλις ολοκληρώθηκε η εισαγωγική πρώτη φάση της μελέτης, ακολούθησε το κύριο μέρος της μελέτης όπου οι εθελοντές τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες· την ομάδα της διατροφικής παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου. Η μεν ομάδα της παρέμβασης κατανάλωσε το λειτουργικό προϊόν άρτου προς μελέτη [άρτο σίτου ολικής αλέσεως εμπλουτισμένο με μαγιά μύρας (ΑΟΣΜ)] σε δοσολογία 4 φέτες άρτου (28 g η καθεμία) καταμερισμένες μέσα στην μέρα για 12 εβδομάδες, ενώ η ομάδα ελέγχου κατανάλωσε το “placebo” προϊόν, απλό άρτο ολικής αλέσεως σίτου (ΑΟΣ)], στην ίδια δοσολογία και για το ίδιο χρονικό διάστημα.



Εικόνα 7.1: Διαγραμματική απεικόνιση του σχεδιασμού της μελέτης.

Κατά την διάρκεια της μελέτης, ζητήθηκε από τους εθελοντές να ακολουθήσουν σταθερή φαρμακευτική αγωγή, καθώς επίσης να μην τροποποιήσουν την συνήθη φυσική τους δραστηριότητα. Επιπλέον, ζητήθηκε από τους εθελοντές να εξακολουθήσουν να καταγράφουν τις διαιτητικές τους προσλήψεις μέσω ημερολογίων καταγραφής. Ως μονάδες μέτρησης χρησιμοποιήθηκαν οικιακά σκεύη και μεγέθη με σκοπό να διευκολυνθούν οι ασθενείς. Τέλος, οι ασθενείς όφειλαν να μετρούν την συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας το πρωί πριν το πρωινό γεύμα και το απόγευμα 2 ώρες μετά το γεύμα, συστηματικά, δύο φορές την εβδομάδα. Η μέτρηση πραγματοποιούνταν σε δείγμα τριχοειδικού αίματος με την χρήση απλού σακχαρόμετρου (χρήση του ίδιου σακχαρόμετρου για εξάλειψη συστηματικού σφάλματος).

Στα πλαίσια του προγράμματος, πραγματοποιούνταν εβδομαδιαίες συναντήσεις με τους εθελοντές στον χώρο του Διαβητολογικού Εργαστηρίου της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό». Μία φορά την εβδομάδα, οι συμμετέχοντες προμηθεύονταν φρέσκο ψωμί, ενώ πραγματοποιούνταν και η καθιερωμένη συνεδρία τους με τον εξειδικευμένο διαιτολόγο, κατά την διάρκεια της οποίας μεταξύ των άλλων συζητούνταν οι αυτο-καταγραφές της διαιτητικής πρόσληψης και η συμμόρφωση στην κατανάλωση του άρτου. Οι εθελοντές ενθαρρύνονταν να αναφέρουν οποιοδήποτε πρόβλημα και απορία προέκυπτε, ενώ όλο το ερευνητικό προσωπικό προσπαθούσε να συνδράμει όσο το δυνατόν αποτελεσματικότερα ώστε να λυθεί το πρόβλημα.

Πριν από την έναρξη της διατροφικής παρέμβασης (baseline) αλλά και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων, όλοι οι εθελοντές υποβλήθηκαν στις παραπάνω μετρήσεις και αναλύσεις:

1. Μέτρηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών: Κατά την έναρξη της μελέτης πραγματοποιήθηκε μέτρηση του βάρους σώματος των εθελοντών (Tanita WB-110MA, Japan), του ύψους (Seca Mode 220, Germany), της περιφέρειας μέσης και ισχίων και του λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός του ολικού σωματικού λίπους των εθελοντών με την μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης - BIA (Tanita WB-110MA, Japan).
2. Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και αριθμού παλμών ανά λεπτό.
3. Συμπλήρωση ερωτηματολογίου ανάκλησης 24ώρου με σκοπό την εκτίμηση της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης. *(Το ερωτηματολόγιο επισυνάπτεται στο Παράρτημα)*
4. Συμπλήρωση ερωτηματολογίου φυσικής δραστηριότητας / physical activity questionnaire (HPAQ) για την αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας των εθελοντών. *(Το ερωτηματολόγιο επισυνάπτεται στο Παράρτημα)*
5. Αξιολόγηση γλυκαιμικού ελέγχου: Στα πλαίσια της αξιολόγησης του γλυκαιμικού ελέγχου των εθελοντών πραγματοποιήθηκε μία πληθώρα μετρήσεων που περιελάμβανε προσδιορισμό της γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης νηστείας, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}), από του στόματος δίωρη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test,

OGTT) και υπολογιστική εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης με το HOMA index (Homeostasis model assessment).

6. Έλεγχος λιπιδαιμικού προφίλ με προσδιορισμό των επιπέδων της ολικής-χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης, της μη-HDL-χοληστερόλης και των τριακυλογλυκερολών αίματος.
7. Προσδιορισμός βασικών βιοχημικών παραμέτρων σε δείγμα αίματος: Ουρία, κρεατινίνη, γ-GT, AST, ALT, ουρικό οξύ και ολικά λευκώματα.
8. Προσδιορισμός βασικών αιματολογικών παραμέτρων: Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (White Blood Cells, WBC), αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (Red Blood Cells, RBC), αριθμός αιμοπεταλίων (Platelets, PLT), αιματοκρίτης (Hematocrit, Hct) και αιμοσφαιρίνη (Hemoglobin, Hgb).

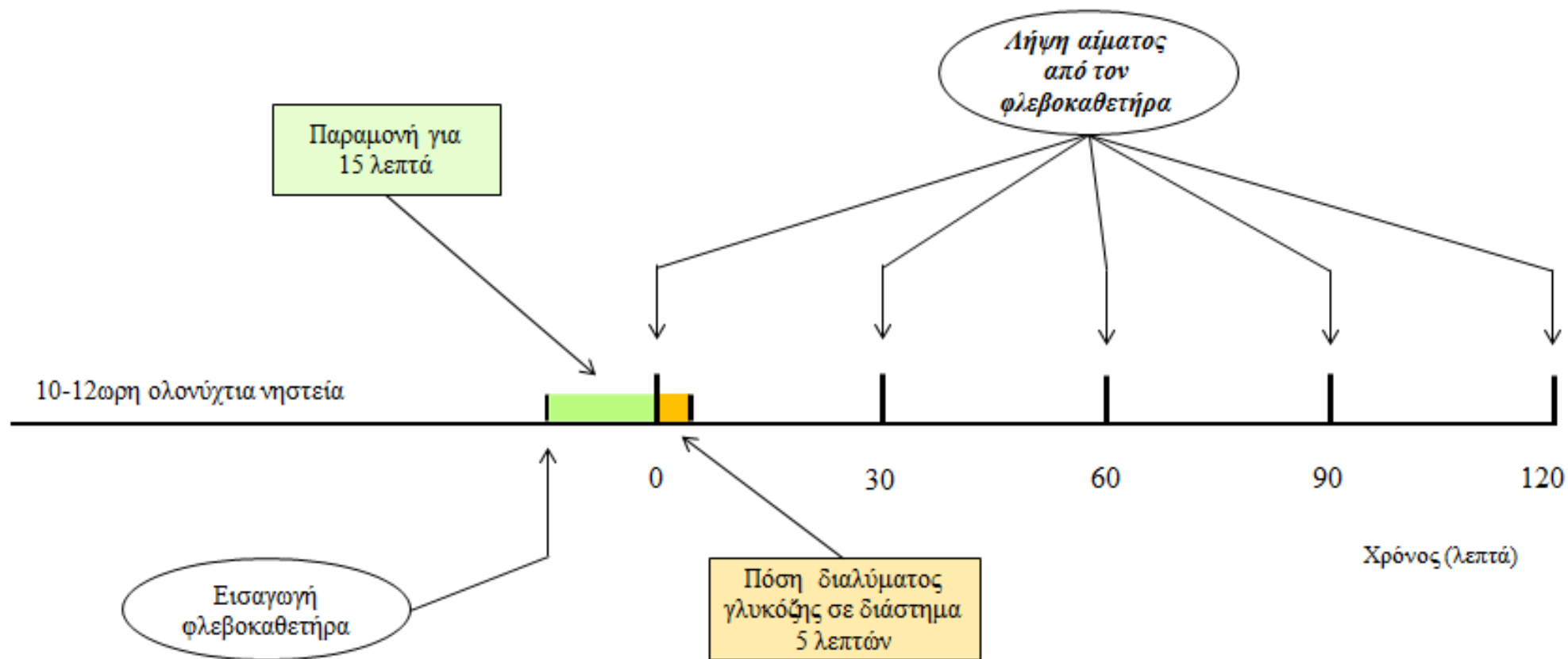
Επιπλέον, η γλυκόζη πλάσματος νηστείας, οι βασικές βιοχημικές και αιματολογικές παράμετροι καθώς και τα επίπεδα χρωμίου αίματος μετρήθηκαν επιπλέον και κατά το μέσον της διατροφικής παρέμβασης (t=6 εβδομάδες). Τα κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εθελοντών μετρούνταν και παρακολουθούνταν καθ' όλη την διάρκεια της κλινικής μελέτης από το ερευνητικό προσωπικό της μελέτης.

Το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (Πρακτικά Συνεδρίασης 41/12-3-2014) και του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό» (Αρ. Πρωτοκόλλου έγκρισης αίτησης: 429/14-4-2014) και συμμορφώνεται με τις προϋποθέσεις για την διενέργεια βιοιατρικής έρευνας και κλινικής πράξης σε ανθρώπους σύμφωνα με τις διατάξεις της Διακήρυξης του Ελσίνκι του 1964.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΓΛΥΚΟΖΗ:

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τόσο κατά την έναρξη όσο και στην λήξη της μελέτης οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε από του στόματος δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test – OGTT). Η δοκιμασία πραγματοποιείται πρωί, ύστερα από ολονύχτια νηστεία (10-12 ώρες). Τις προηγούμενες τρεις ημέρες ο εθελοντής θα πρέπει να ακολουθεί διατροφή που να παρέχει επαρκείς θερμίδες και πρωτεΐνες και τουλάχιστον 150 g υδατανθράκων ημερησίως. Στην αρχή της δοκιμασίας εισάγεται

στον εθελοντή φλεβοκαθετήρα για την αποφυγή πολλαπλών τρυπημάτων και ο εθελοντής αφήνεται να ηρεμήσει για περίπου 15 λεπτά. Στην συνέχεια, λαμβάνεται ένα αρχικό δείγμα αίματος και στην συνέχεια το άτομο πίνει ένα υδατικό διάλυμα που περιέχει 75 g γλυκόζης (200-300 ml) εντός 5 λεπτών. Ο εθελοντής παραμένει καθιστός και λαμβάνονται δείγματα αίματος από τον φλεβοκαθετήρα ανά 30 λεπτά και για 2 ώρες μετά την κατανάλωση της γλυκόζης. Στα δείγματα που συλλέγονται προσδιορίζονται η συγκέντρωση της γλυκόζης και της ινσουλίνης.



Εικόνα 7.2. Διαγραμματική απεικόνιση πρωτοκόλλου της από του στόματος δοκιμασίας ανοχής στην γλυκόζη.

7.3.ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ:

Η προσέλευση των εθελοντών πραγματοποιήθηκε με προσωπική επικοινωνία των ερευνητών με διαβητικούς ασθενείς του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό», καθώς και με αφίσες προσέλευσης που αναρτήθηκαν στο Χαποκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών και την Ιατρική σχολή του ΕΚΠΑ. *(Η αφίσα επισυνάπτεται στο Παράρτημα της πτυχιακής εργασίας).*

Στην μελέτη αρχικά στρατολογήθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν 50 εθελοντές με ήπιο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, οι 30 ωστόσο ολοκλήρωσαν με επιτυχία το πρωτόκολλο. Από τους 30 εθελοντές οι 20 ήταν άνδρες και οι 10 γυναίκες. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν εθελοντές και ενημερώθηκαν λεπτομερέστατα για το ερευνητικό πρωτόκολλο πριν υπογράψουν το συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής όπως ήδη αναφέρθηκε.

Τα κριτήρια ένταξης στην κλινική δοκιμή ήταν:

- Διαβητικοί τύπου 2 ασθενείς (άνδρες και γυναίκες) διαγνωσμένοι για > 1 έτος.
- Σταθερή λήψη υπογλυκαιμικής, αντιυπερτασικής και υπολιπιδαιμικής αγωγής από του στόματος για τουλάχιστον 3 μήνες πριν την έναρξη της διατροφικής παρέμβασης.
- Ηλικία συμμετεχόντων 40-65 έτη.
- Δείκτης μάζας σώματος συμμετεχόντων <31 kg/m².
- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας > 125 mg/dl στην έναρξη της μελέτης.
- Ποσοστό γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης <8,5% για το τελευταίο τρίμηνο πριν την έναρξη της παρέμβασης.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από την κλινική δοκιμή ήταν:

- Παρουσία άλλου χρόνιου συνοδού νοσήματος (καρδιαγγειακή νόσος, ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, νεφρική ή ηπατική νόσος, μη ελεγχόμενη θυρεοειδοπάθεια, ψυχιατρική νόσος).
- Έπαρξη αλλεργίας ή τροφικής δυσανεξίας.
- Έπαρξη ιστορικού διαταραχής λήψης τροφής.
- Ινσουλινοθεραπευόμενος σακχαρώδης διαβήτης.

- Λήψη φαρμακευτικού παράγοντα που δεν υπάγεται στην κατηγορία υπογλυκαιμικής, αντιυπερτασικής και υπολιπιδαιμικής αγωγής.
- Λήψη αντισυλληπτικών χαπιών.
- Λήψη συμπληρωμάτων διατροφής.
- Εγκυμοσύνη και γαλουχία.
- Αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ (>2 μερίδες την ημέρα).
- Χρήση απαγορευμένων ουσιών.
- Τρέχουσα προσπάθεια απώλειας σωματικού βάρους.
- Πρόσφατο ιστορικό μεγάλων αυξομειώσεων σωματικού βάρους.

7.4.ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ – ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΙ

Λειτουργικό τρόφιμο προς εξέταση

Όπως αναφέρθηκε οι εθελοντές στην ομάδα της διατροφικής παρέμβασης κατανάλωσαν για διάστημα 12 εβδομάδων άρτο σίτου ολικής αλέσεως εμπλουτισμένο με μαγιά μπύρας (ΑΟΣΜ), ενώ τα άτομα της ομάδας ελέγχου απλό άρτο σίτου ολικής αλέσεως (ΑΟΣ) για την ίδια περίοδο. Η μεθολογία σχεδιασμού του ΑΟΣΜ αναφέρεται ενδελεχώς σε προηγούμενη εργασία της ερευνητικής ομάδας.²⁹¹

Για τον προσδιορισμό της διατροφικής σύστασης των δύο άρτων πραγματοποιήθηκε μία σειρά χημικών προσδιορισμών. Συγκεκριμένα, ο προσδιορισμός του περιεχόμενου αζώτου έγινε με τη δοκιμασία Kjeldahl (ISO 1871) και ακολούθως υπολογίστηκε η πρωτεϊνική περιεκτικότητα των άρτων. (Πρωτεΐνη = Άζωτο * 6,25). Ο υπολογισμός του λιποειδικού περιεχομένου πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο Soxhlet, ενώ ο προσδιορισμός των περιεχόμενων διαιτητικών ινών με την μέθοδο AOAC 991.43.

Δείγμα άρτου	Μέγεθος φέτας (g)	Ενεργειακό περιεχόμενο (KJ)	Διαθέσιμοι υδατάνθρακες (g)	Λίπος (g)	Πρωτεΐνη (g)	Συνολικές διαιτητικές ίνες (g)
<i>ΑΟΣ</i>	28	298	9,9	1,3	3,7	2,3
<i>ΑΟΣΜ</i>	28	298	9,9	1,3	3,7	2,3

Πίνακας 7.1. Διατροφική ανάλυση των δύο τύπων άρτου που χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική δοκιμή.

ΑΟΣ: Άρτος ολικής αλέσεως σίτου

ΑΟΣΜ: Άρτος ολικής αλέσεως σίτου εμπλουτισμένος με μαγιά μπίρας

Αξιολόγηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών

Η μέτρηση του σωματικού βάρους όπως προαναφέρθηκε πραγματοποιήθηκε με το όργανο *Tanita WB-110MA, Japan*, σε κατάσταση νηστείας με ελαφρύ ρουχισμό, ενώ η μέτρηση του ύψους με το αναστημόμετρο *Seca Mode 220, Germany*. Ταυτόχρονα με την χρήση του *Tanita WB-110MA, Japan*, πραγματοποιήθηκε ανάλυση της σύστασης σώματος και συγκεκριμένα προσδιορισμός του ολικού σωματικού λίπους των εθελοντών με την μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA). Επιπροσθέτως, μετρήθηκε η περιφέρεια μέσης και ισχίων και υπολογίστηκε ο λόγος αυτών. Η περίμετρος μέσης μετρήθηκε στο μέσο της απόστασης μεταξύ του τελευταίου ψηλαφητού πλευρού και της υπερλαγόνιας ακρολοφίας σε όρθια θέση μετά από απαλή εκπνοή. Η μέτρηση της περιφέρειας ισχίων έγινε γύρω από πλατύτερο τμήμα των γλουτών.

Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και καρδιακού παλμού

Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε με συμβατικό ηλεκτρονικό πιεσόμετρο του Διαβητολογικού Εργαστηρίου της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό».

Προσδιορισμοί σε δείγμα αίματος

Συλλογή: Για τον διαχωρισμό του πλάσματος, τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν σε προ-ψυγμένα φιαλίδια που περιείχαν αντιπηκτικό παράγοντα (K_3EDTA – Δράση ως αντιπηκτικό μέσω δέσμευσης δισθενών μετάλλων που δρουν ως συμπαραγόντες των παραγόντων πήξης του αίματος). Στην συνέχεια, φυγοκεντρήθηκαν αμέσως στις 3000 στροφές για 10 λεπτά στους 4 °C, έτσι ώστε να διαχωριστεί το πλάσμα.

Για την λήψη του κλάσματος του ορού, τα δείγματα συλλέχθηκαν μετά την αιμοληψία σε απλά φιαλίδια και αφέθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά

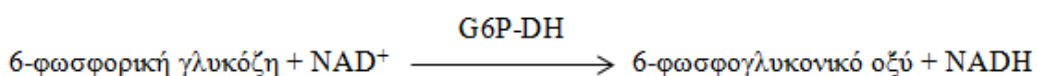
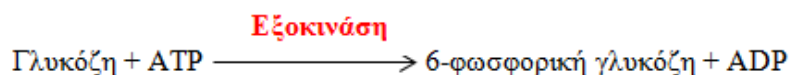
προκειμένου να γίνει η διαδικασία της πήξης. Στην συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν σε συνθήκες όμοιες με αυτές για τον διαχωρισμό του πλάσματος.

Τόσο τα δείγματα ορού όσο και πλάσματος αποθηκεύτηκαν μέχρι την στιγμή της ανάλυσης στους -20 °C.

1) Παράγοντες γλυκαιμικού ελέγχου:

Προσδιορισμός της γλυκόζης στο πλάσμα:

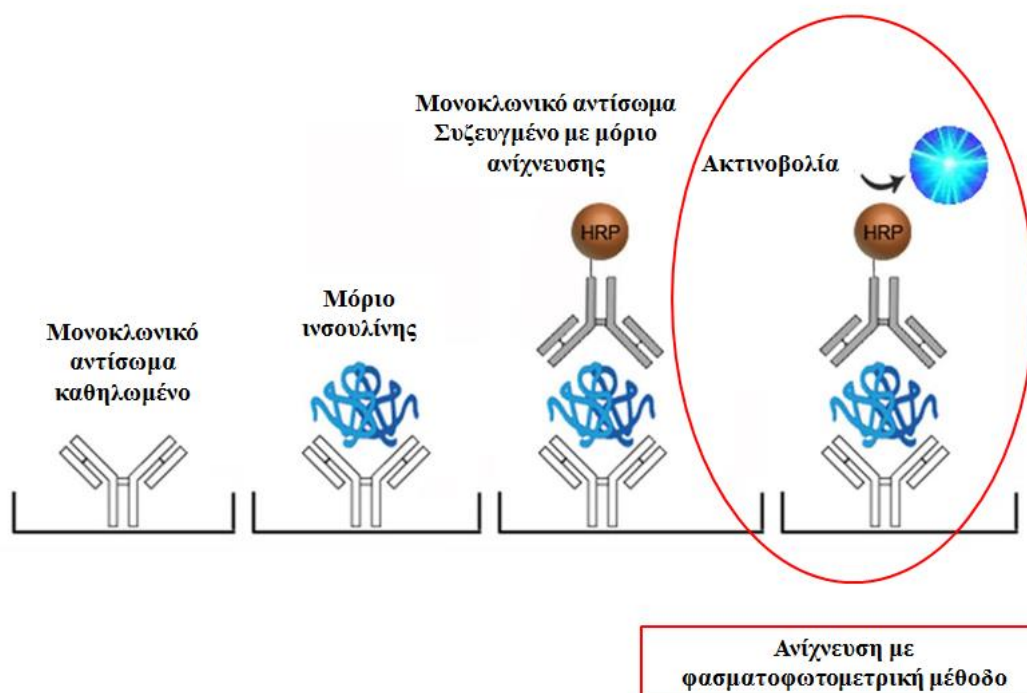
Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης γλυκόζης στο πλάσμα έγινε σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή Medilyzer με διαγνωστικά kit του εμπορίου. Η μέθοδος βασίζεται στην ενζυμική αντίδραση της εξοκίνησης της γλυκόζης. Το ένζυμο αυτό είναι υπεύθυνο για την φωσφορυλίωση της γλυκόζης προς 6-φωσφορική γλυκόζη, η οποία στη συνέχεια υπό την επίδραση του ενζύμου 6-φωσφορική αφυδρογονάση της γλυκόζης (G6P-DH) οξειδώνεται ενώ ταυτόχρονα ανάγεται το συνένζυμο NAD^+ προς σχηματισμό NADH. Για τον προσδιορισμό πραγματοποιείται φασματοφωτομετρία στα 340 nm όπου οι μετρούμενες απορροφήσεις είναι ανάλογες των περιεχόμενων συγκεντρώσεων γλυκόζης.



Λοιποί προσδιορισμοί:

- Ο προσδιορισμός της ινσουλίνης έγινε με εμπορικό kit (Invitrogen, Life Technologies) ευαισθησίας 0,17 $\mu\text{U/ml}$ σε δείγμα ορού με την μέθοδο ELISA – τύπου sandwich σε αναλυτή ELISA reader (Biorad). Η μέθοδος χρησιμοποιεί μονοκλωνικά αντισώματα έναντι που συνδέονται ειδικά με επίτοπους στο μόριο της ινσουλίνης. Τα σύμπλοκα των μονοκλωνικών

αντισωμάτων με τα μόρια της ινσουλίνης στο δείγμα πλάσματος ανιχνεύονται τελικά με φασματοφωτομετρία όπου η παρατηρούμενη ένταση χρώματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης ινσουλίνης.



Εικόνα 7.3. Σχηματική απεικόνιση της μεθόδου ELISA τύπου sandwich που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της ινσουλίνης στα δείγματα πλάσματος. Προσαρμογή από www.lsbio.com

- Η ανοχή στην γλυκόζη αξιολογήθηκε με τις μετρήσεις γλυκόζης αίματος στα 0, 30, 60, 90, και 120 λεπτά της από του στόματος δοκιμασίας ανοχής στην γλυκόζη (OGTT) και την καμπύλη που προκύπτει από την ένωση αυτών.
- Η HbA_{1c} προσδιορίστηκε σε δείγμα αίματος με αντιπηκτικό (K₃EDTA) με ανοσοθολοσιμετρική μέθοδο σε αναλυτή Cobas 6000 (Roche).
- Ο δείκτης HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance) – μέθοδος ποσοτικοποίησης της ινσουλिनoαντίστασης προσδιορίστηκε με τον ακόλουθο τύπο:

$$HOMA - IR = \frac{\text{Γλυκόζη (mg/dL)} \times \text{Ινσουλίνη (}\mu\text{U/mL)}}{405}$$

2) Παράγοντες λιπιδαιμικού προφίλ

Για την αξιολόγηση του λιπιδαιμικού προφίλ των εθελοντών χρησιμοποιήθηκαν εμπορικά διαγνωστικά kit για τον προσδιορισμό της ολικής χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης και των τριακυλογλυκερολών σε δείγμα ορού με χρήση του αυτόματου αναλυτή Medilyzer. Επιπλέον, υπολογίστηκε η μη-HDL-χοληστερόλη (non-HDL-cholesterol) μέσω του ακόλουθου τύπου.

$$\text{μη-HDL-χοληστερόλη (mg/dL)} = [\text{Ολική-χοληστερόλη (mg/dL)}] - [\text{HDL-χοληστερόλη (mg/dL)}]$$

3) Βασικές βιοχημικές παράμετροι

Οι βασικές βιοχημικές παράμετροι [ουρία, κρεατινίνη, γ-GT (Gamma-glutamyl transpeptidase/ γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση), AST (Aspartate transaminase / ασπαρτική αμινοτρανσφεράση), ALT (Alanine transaminase/ αμινοτρανσφεράση της αλανίνης), ουρικό οξύ και ολικά λευκώματα] μετρήθηκαν στον ίδιο αυτόματο βιοχημικό αναλυτή (Medilyzer) με χρήση διαθέσιμων εμπορικών kit σε δείγμα πλάσματος με K₃EDTA .

4) Βασικές αιματολογικές παράμετροι:

Ο προσδιορισμός των βασικών αιματολογικών παραμέτρων [Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (white blood cells - WBC), αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (red blood cells - RBC), αριθμός αιμοπεταλίων (platelets - PLT), αιματοκρίτης (hematocrit - Hct) και αιμοσφαιρίνη (hemoglobin - Hgb)] πραγματοποιήθηκε σε δείγμα ολικού αίματος με προσθήκη αντιπηκτικού (K₃EDTA) στον αυτόματο αναλυτή analyzer Beckman Coulter LH750.

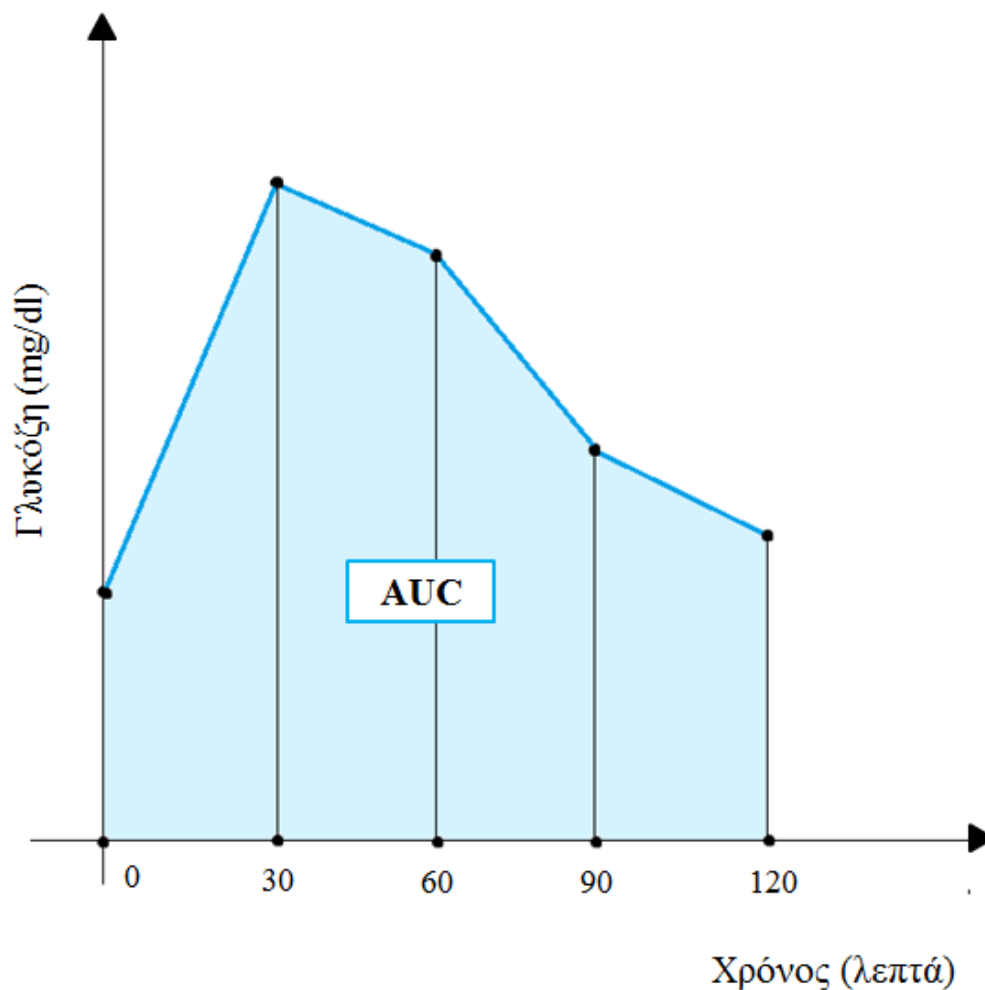
7.5.ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ:

Στατιστική επεξεργασία

Η στατιστική ανάλυση υλοποιήθηκε με την χρήση του προγράμματος «Statistical Package for the Social Sciences software, Version 21 for Windows» (SPSS 21.0) και ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το 0,05 (5%).

Όλα τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέσος όρος $\pm$ τυπικό σφάλμα (SEM). Η κανονική κατανομή των μεταβλητών ελέγχθηκε με το στατιστικό test Kolmogorov-Smirnov. Για την σύγκριση των τιμών των εξεταζόμενων μεταβλητών πριν και μετά την παρέμβαση σε κάθε ομάδα, για την σύγκριση των τιμών των AUC (Area Under Curve – περιοχή κάτω από την καμπύλη γλυκόζης) αλλά και τον εντοπισμό σημαντικών διαφοροποιήσεων στις μεταγευματικές μετρήσεις γλυκόζης σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία του OGTT χρησιμοποιήθηκε το t-test κατά ζεύγη του Student. Για την σύγκριση των τιμών των μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων εφαρμόστηκε το t-test του Student ανεξάρτητων δειγμάτων. Η διόρθωση για την απώλεια σωματικού βάρους έγινε με την στατιστική μέθοδο ANCOVA (Analysis of covariance).

*Σημείωση: Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης στην δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (area under the curve - AUC), υπολογίστηκε με τον κανόνα του τραπεζίου περιλαμβάνοντας ολόκληρη την περιοχή κάτω από την καμπύλη της γλυκαιμικής απόκρισης έως τον άξονα των χ (μηδενική συγκέντρωση γλυκόζης).



Εικόνα 7.4. Ποιοτική απεικόνιση προκύπτουσας καμπύλης γλυκόζης από OGTT και τρόπου υπολογισμού του εμβαδού της περιοχής κάτω από την καμπύλη γλυκόζης (AUC).

Υπολογισμός ενεργειακής πρόσληψης

Ο υπολογισμός της ενεργειακής πρόσληψης αλλά και της κατανάλωσης μακροθρεπτικών συστατικών πραγματοποιήθηκε με ανάλυση των ανακλήσεων εικοσιτετράωρου και ημερολογίων αυτο-καταγραφής της διατροφικής πρόσληψης με το διατροφικό πρόγραμμα Nutritionist Pro.

Υπολογισμός ενεργειακής κατανάλωσης

Για τον υπολογισμό της ενεργειακής κατανάλωσης χρησιμοποιήθηκε το προσαρμοσμένο ερωτηματολόγιο από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο ΗΡΑQ

(Historical Physical Activity Questionnaire) το οποίο περιελάμβανε απλές ερωτήσεις σχετικά με την φυσική δραστηριότητα του ατόμου την τελευταία εβδομάδα. Ακολούθως, ο υπολογισμός έγινε με χρήση των μεταβολικών ισοδυνάμων (metabolic equivalents - METS) κάθε δραστηριότητας σύμφωνα με την βάση «The Compendium of Physical Activities Tracking Guide». Στην βάση αυτή βρίσκονται καταχωρημένες πληθώρα δραστηριοτήτων καθεμία από τις οποίες αντιστοιχίζεται σε μεταβολικά ισοδύναμα. Θεωρώντας λοιπόν τον μεταβολισμό ηρεμίας ως 1 μεταβολικό ισοδύναμο μία δραστηριότητα που αντιστοιχίζεται σε 3 μεταβολικά ισοδύναμα σημαίνει ότι η διενέργεια αυτής απαιτεί 3 φορές περισσότερη μεταβολική ενεργοποίηση από την κατάσταση ηρεμίας.

7.6.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Στην τυχαιοποιημένη μονά-τυφλή κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε για τον έλεγχο της επίδρασης ενός λειτουργικού προϊόντος άρτου ολικής αλέσεως σίτου εμπλουτισμένου με μαγιά μύρας στην γλυκαιμική ρύθμιση ασθενών με ήπιο ΣΔτ2 στρατολογήθηκαν αρχικά, όπως ήδη αναφέρθηκε, 50 εθελοντές. Ωστόσο, όπως φαίνεται και στην εικόνα 7.1. οι 30 μόνο εξ αυτών ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο της διατροφικής παρέμβασης με επιτυχία και επομένως μόνο αυτοί συμπεριλαμβάνονται στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων.

Οι 15 εθελοντές που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης κατανάλωσαν για 12 εβδομάδες άρτο ολικής άλεσης σίτου εμπλουτισμένο με μαγιά μύρας (ΑΟΣΜ), ενώ τα 15 άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου κατανάλωσαν το “placebo” προϊόν, απλό άρτο σίτου ολικής αλέσεως (ΑΟΣ). Στο σημείο αυτό, είναι πολύ σημαντικό να αναφέρουμε ότι το λειτουργικό τρόφιμο που χορηγήθηκε κατά την διατροφική παρέμβαση είχε εξίσου καλά οργανοληπτικά χαρακτηριστικά με το τρόφιμο ελέγχου και η προσθήκη μαγιάς μύρας δεν επηρέασε την ευληπτότητα του τροφίμου. Μάλιστα, η συμμόρφωση με τις υποδείξεις των ερευνητών όσον αφορά στην προσλαμβανόμενη ποσότητα του άρτου, ήταν περίπου 80 % - όπως αυτή ελέγχθηκε με ημερολόγιο συμμόρφωσης κατανάλωσης του άρτου που επισυνάπτεται στο παράρτημα. Επιπλέον, δεν αναφέρθηκε από τους συμμετέχοντες οποιαδήποτε δυσμενής επίπτωση από την κατανάλωση του άρτου. Η διατροφική ανάλυση των δύο άρτων αναφέρεται λεπτομερέστερα στον Πίνακα 7.1.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και οι παράγοντες γλυκαιμικού ελέγχου των εθελοντών και των δύο ομάδων πριν την έναρξη της παρέμβασης (baseline). Καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση δεν εντοπίστηκε στα ακόλουθα χαρακτηριστικά των δύο ομάδων.

Πίνακας 7.2. Χαρακτηριστικά εθελοντών πριν την διατροφική παρέμβαση σε κάθε ομάδα. Οι τιμές των μεταβλητών εκφράζονται ως μέσος όρος±τυπικό σφάλμα (SEM).

Χαρακτηριστικό	Ομάδα παρέμβασης (ΑΟΣΜ)	Ομάδα ελέγχου (ΑΟΣ)
Ηλικία (έτη)	65.9±1.9	64.8±1.9
Βάρος σώματος (kg)	82.6±4.0	79.9±2.4
ΔΜΣ (kg/m ²)	29.3±1.4	30.1±1.0
HbA _{1c} (%)	6.9±0.2	6.4±0.1
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	143.2±4.6	138.2±5.0
Ινσουλίνη νηστείας (μU/mL)	6.8±1.1	6.5±0.8
HOMA-IR	2.7±0.5	2.2±0.3

**HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance): Ομοιοστατικό μοντέλο αξιολόγησης της ινσουλινοαντίστασης.*

Επιπλέον, αξιολογήθηκε η πρόσληψη ενέργειας και θρεπτικών συστατικών πριν και μετά την εφαρμογή της διατροφικής παρέμβασης προκειμένου να εξακριβωθεί εάν τροποποιήθηκαν οι διατροφικές συνήθειες των εθελοντών και κατά πόσο αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα στην έκβαση της μελέτης. Υπενθυμίζουμε ότι ζητήθηκε από τους εθελοντές να μην τροποποιήσουν τις διατροφικές τους συνήθειες και την διαιτητική τους πρόσληψη. Πράγματι, δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση σε καμία από τις παραμέτρους, τόσο μεταξύ των δύο ομάδων όσο και εντός της κάθε ομάδας ($p < 0,05$).

Πίνακας 7.3. Διατροφική πρόσληψη των διαβητικών ασθενών σε κάθε ομάδα στην αρχή και στο τέλος της μελέτης. Οι τιμές των μεταβλητών εκφράζονται ως μέσος όρος±τυπικό σφάλμα (SEM).

	<i>Ενέργεια (KJ)</i>	<i>Πρωτεΐνη (g)</i>	<i>Λίπος (g)</i>	<i>Υδατάνθρακες (g)</i>	<i>Ίνες (g)</i>
Ομάδα ελέγχου (ΑΟΣ)					
Αρχή μελέτης	6794.8±267.2	77.3±5.8	69.4±6.5	175.0±16.2	16.86±1.7
Τέλος μελέτης	6978.2±424.0	73.9±8.5	70.0±8.1	166.6±10.0	19.59±1.3
Ομάδα παρέμβασης (ΑΟΣΜ)					
Αρχή μελέτης	6264.0±477.7	69.6±6.9	60.7±5.4	171.0±18.3	16.18±1.9
Τέλος μελέτης	6194.4±507.1	83.7±8.0	59.1±3.9	142.3±11.6	17.28±1.3

Μετά το πέρας των 12 εβδομάδων της μελέτης, τα άτομα της ομάδας παρέμβασης σημείωσαν στατιστικά σημαντική απώλεια σωματικού βάρους από 82.6±4.0 kg στα 81.5±3.9 kg ($p < 0,05$) και ως εκ τούτου αντίστοιχη μείωση του ΔΜΣ από 29.3±1.4 kg/m² στο 28.9±1.3 kg/m² ($p < 0,05$). Παράλληλα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης από 137.7±5.0 mmHg στα 125.8±3.9 mmHg ($p < 0,05$) συγκριτικά με τα άτομα της ομάδας ελέγχου, σε σχέση με τις αντίστοιχες μετρήσεις πριν την έναρξη της παρέμβασης.

Πίνακας 7.4. Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των εθελοντών πριν και μετά την διατροφική παρέμβαση σε κάθε ομάδα. Οι τιμές των μεταβλητών εκφράζονται ως μέσος όρος±τυπικό σφάλμα (SEM).

Παράμετρος	Ομάδα παρέμβασης (ΑΟΣΜ)		Ομάδα ελέγχου (ΑΟΣ)	
	Αρχή μελέτης	Τέλος μελέτης	Αρχή μελέτης	Τέλος μελέτης
Βάρος σώματος (kg)	82.6±4.0	81.5±3.9 *	79.9±2.4	79.2±2.4
ΔΜΣ (kg/m ²)	29.3±1.4	28.9±1.3 *	30.1±1.0	29.9±1.0
Λόγος Μ/Ι	0.93±0.0	0.93±0.0	0.92±0.0	0.93±0.0
ΣΑΠ (mmHg)	137.7±5.0	125.8±3.9 *	140.9±3.3	134.6±2.7
ΔΑΠ (mmHg)	75.3±2.4	72.2±2.2	80.2±1.7	77.4±1.5
ΚΠ (παλμοί/λεπτό)	67.9±1.9	65.5±1.7	70.9±2.9	68.4±2.7

*** $p<0,05$**

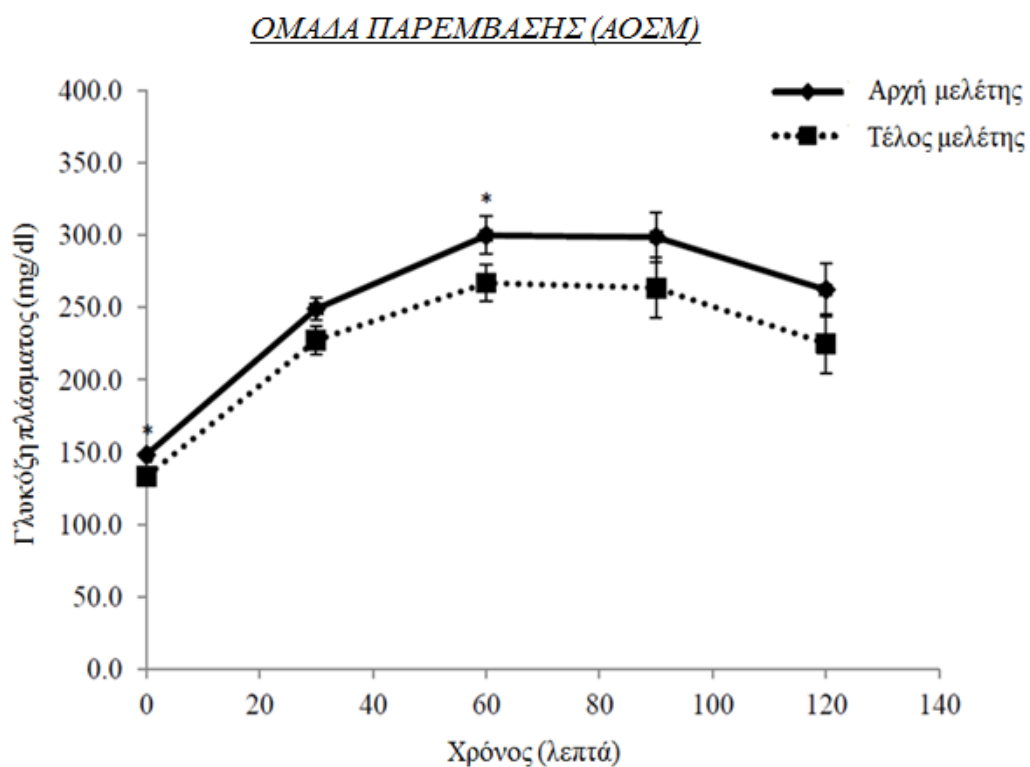
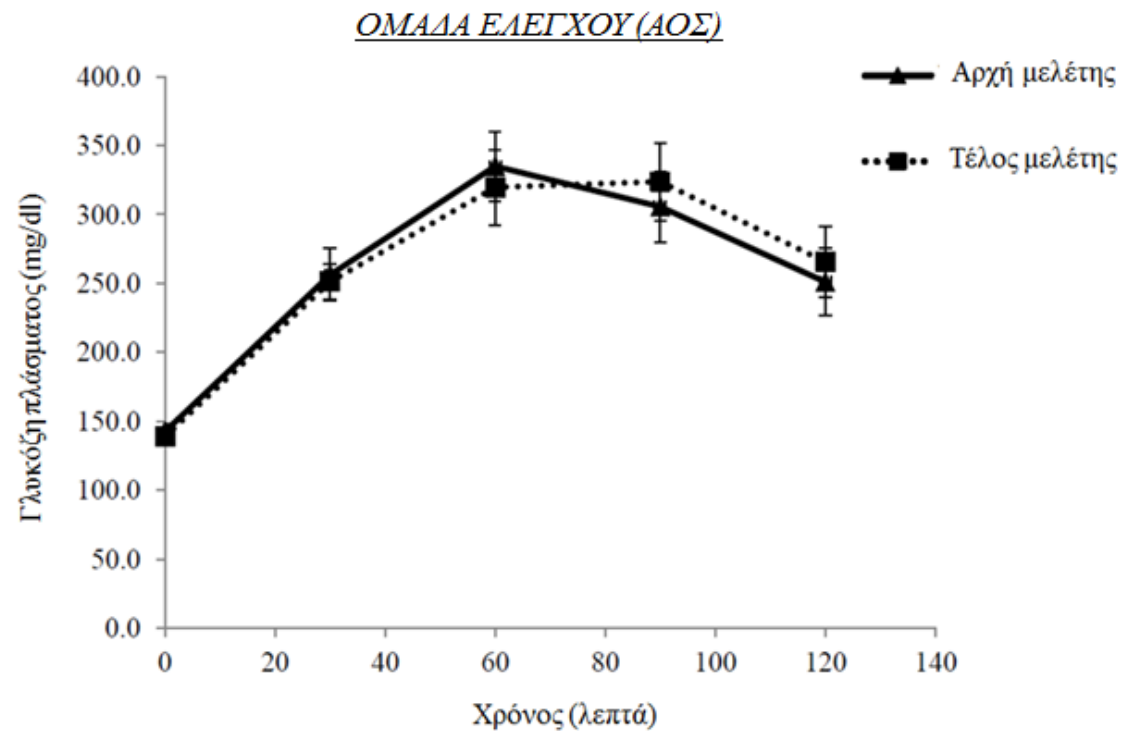
* Λόγος Μ/Ι: Λόγος περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχύων, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΠ: Καρδιακός παλμός.

Όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο των εθελοντών μετά την παρέμβαση σημειώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους γλυκαιμικής απόκρισης και ελέγχου στην ομάδα παρέμβασης, σε σχέση με τις αρχικές μετρήσεις. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος νηστείας από 143.2±4.6 mg/dL σε 129.6±4.5 mg/dL ($p < 0,05$) στο τέλος της παρέμβασης, μείωση η οποία παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμη και μετά την διόρθωση για την απώλεια σωματικού βάρους. Επιπλέον, σημειώθηκε σημαντική μείωση του ποσοστού της μέσης γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης από 6.9±0.2% σε 6.3±0.2% ($p < 0,05$) στο τέλος της μελέτης στην ίδια ομάδα. Ταυτόχρονα, στατιστικά σημαντική πτώση παρατηρήθηκε και στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στην ομάδα παρέμβασης στο τέλος της μελέτης [6.8±1.1 μU/mL → 4.4±0.7 μU/mL, $p<0,05$].

Ταυτόχρονα, η δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη στα άτομα της ομάδας παρέμβασης μετά το πέρας των 12 εβδομάδων κατέδειξε γενικότερα βελτιωμένη γλυκαιμική απόκριση και συγκεκριμένα μειούμενες τιμές γλυκόζης πλάσματος στον χρόνο μηδέν και στην μία ώρα μεταγευματικά μετά την λήψη του διαλύματος γλυκόζης. Συνεπώς,

παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην AUC από 31588.5 ± 1187.5 $\text{mg} \cdot \text{min} / \text{dL}$ σε 28117.5 ± 1266.4 $\text{mg} \cdot \text{min} / \text{dL}$ ($p < 0,05$).

Εικόνα 7.5: Διαγραμματική απεικόνιση καμπυλών γλυκόζης και των δύο ομάδων στην αρχή και το τέλος της παρέμβασης.



Τέλος, στατιστικά σημαντική μείωση σημειώθηκε στον δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR από 2.7 ± 0.5 στο 1.5 ± 0.2 στην ομάδα παρέμβασης μετά το πέρας των 12 εβδομάδων. Σημειώνεται ότι, πτωτική τάση παρατηρήθηκε και στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με τις αρχικές τιμές χωρίς ωστόσο να φτάσει σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας.

Πίνακας 7.5. Χαρακτηριστικά γλυκαιμικού ελέγχου εθελοντών πριν και μετά την διατροφική παρέμβαση σε κάθε ομάδα. Οι τιμές των μεταβλητών εκφράζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπικό σφάλμα (SEM).

Παράμετρος	Ομάδα παρέμβασης (ΑΟΣΜ)		Ομάδα ελέγχου (ΑΟΣ)	
	Αρχή μελέτης	Τέλος μελέτης	Αρχή μελέτης	Τέλος μελέτης
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	143.2 ± 4.6	$129.6 \pm 4.5 *$	138.2 ± 5.0	134.9 ± 4.2
HbA _{1c} (%)	6.9 ± 0.2	$6.3 \pm 0.2 *$	6.5 ± 0.1	6.2 ± 0.1
AUC καμπύλης γλυκόζης (mg*min/dL)	31588.5 ± 1187.5	$28117.5 \pm 1266.4 *$	32821.9 ± 2409.2	32896.9 ± 2394.8
Ινσουλίνη νηστείας (μU/mL)	6.8 ± 1.1	$4.4 \pm 0.7 *$	6.5 ± 0.9	4.8 ± 0.5
HOMA-IR	2.7 ± 0.5	$1.5 \pm 0.2 *$	2.2 ± 0.3	1.6 ± 0.2

*** $p < 0,05$**

Τέλος, στους δύο πίνακες που ακολουθούν (Πίνακας 7.6, Πίνακας 7.7) φαίνεται ότι καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση δεν εντοπίστηκε στο λιπιδαιμικό προφίλ και τις βασικές βιοχημικές και αιματολογικές παραμέτρους. Το μόνο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ήταν η αύξηση των επιπέδων ουρίας στην ομάδα παρέμβασης στο τέλος της μελέτης [35.5 ± 2.3 mg/dL $\rightarrow$ 40.4 ± 2.2 mg/dL, $p < 0,05$].

Πίνακας 7.6. Λιπιδαιμικό προφίλ και βασικές βιοχημικές παράμετροι εθελοντών πριν και μετά την διατροφική παρέμβαση σε κάθε ομάδα. Οι τιμές των μεταβλητών εκφράζονται ως μέσος όρος±τυπικό σφάλμα (SEM).

Παράμετρος	Ομάδα παρέμβασης (ΑΟΣΜ)		Ομάδα ελέγχου (ΑΟΣ)	
	Αρχή μελέτης	Τέλος μελέτης	Αρχή μελέτης	Τέλος μελέτης
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	112.0±10.2	112.0±9.3	135.0±12.6	137.5±13.0
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	166.4±9.1	164.7±7.7	173.0±7.2	161.9±6.7
HDL - χοληστερόλη (mg/dL)	50.6±2.8	50.4±2.8	46.5±2.3	46.4±2.2
Μη - HDL - χοληστερόλη (mg/dL)	115.7±9.8	114.4±8.5	126.5±7.9	115.5±7.8
AST (U/L)	20.5±2.9	20.5±2.3	18.5±2.1	22.0±2.4
ALT (U/L)	20.9±1.4	22.3±1.5	20.5±1.8	23.7±2.4
γ - GT (U/L)	26.7±2.7	26.1±2.8	29.7±3.0	26.5±2.3
Ουρία (mg/dL)	35.5±2.3	40.4±2.2 *	36.0±2.3	39.1±3.7
Κρεατινίνη (mg/dL)	0.9±0.0	1.0±0.1	0.9±0.0	1.0±0.1
Ουρικό οξύ (mg/dL)	5.2±0.3	5.6±0.3	5.4±0.2	5.9±0.3

***p<0,05**

Πίνακας 7.7. Βασικές αιματολογικές παράμετροι εθελοντών πριν και μετά την διατροφική παρέμβαση σε κάθε ομάδα. Οι τιμές των μεταβλητών εκφράζονται ως μέσος όρος±τυπικό σφάλμα (SEM).

Παράμετρος	Ομάδα παρέμβασης (ΑΟΣΜ)		Ομάδα ελέγχου (ΑΟΣ)	
	Αρχή μελέτης	Τέλος μελέτης	Αρχή μελέτης	Τέλος μελέτης
Λευκά αιμοσφαίρια (*10 ³ /mm ³)	7.6±0.4	7.1±0.2	7.1±0.5	6.7±0.4
Ερυθρά αιμοσφαίρια (*10 ⁶ /mm ³)	4.7±0.1	4.6±0.1	5.0±0.1	5.0±0.1
Αιμοπετάλια (*10 ³ /mm ³)	235.8±8.8	223.7±13.4	220.6±15.8	210.6±18.0
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	13.8±0.2	13.6±0.2	13.2±0.6	13.3±0.4
Αιματοκρίτης (%)	41.3±0.6	40.4±0.4	40.7±1.1	39.8±1.1

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

8.1. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο άρτος αποτελεί ένα από τα αρχαιότερα σύνθετα τρόφιμα. Πράγματι, σύμφωνα με ιστορικές αναφορές που χρονολογούνται έως και 30.000 χρόνια πριν, ο άνθρωπος χρησιμοποίησε συντεθλιμμένους σπόρους σιτηρών τους οποίους ανέμιξε με νερό προς παραγωγή μίας επίπεδης λεπτής πίτας.²²⁵ Ανά τα χρόνια αλλά και τα γεωγραφικά μήκη και πλάτη του κόσμου, πολυάριθμα ήδη άρτων έχουν παρασκευαστεί και συνεχίζουν να παρασκευάζονται, με το τρόφιμο να έχει αναδειχθεί σε βάση της διατροφής πολλών λαών. Η κατανάλωση άρτου και δημητριακών αντιπροσωπεύει περίπου την μισή ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη του ατόμου, ενώ αποτελεί την κύρια πηγή διαθέσιμων υδατανθράκων της δίαιτας και βάση της Μεσογειακής διατροφής.^{230,357}

Παρ' όλη την ποικιλία αρτοσκευασμάτων που ήδη αναφέρθηκε, είναι γεγονός ότι στην σύγχρονη εποχή ειδικά υπό την επίδραση της παγκοσμιοποίησης και της εκτεταμένης επεξεργασίας των τροφίμων, το πιο δημοφιλές και οργανοληπτικά αρεστό προϊόν από την πλειοψηφία των καταναλωτών είναι ο λευκός άρτος σίτου. Το τρόφιμο αυτό χαρακτηρίζεται ως υψηλού γλυκαιμικού δείκτη (>70) καθώς προκαλεί αυξημένη γλυκαιμική και ινσουλιναιμική απόκριση μετά την κατανάλωση του. Ο αυξημένος γλυκαιμικός του δείκτης σε συνδυασμό με την καταναλισκόμενη ποσότητα μέσα στην μέρα αυξάνουν κατά πολύ τον ολικό ΓΔ της δίαιτας. Η μέχρι τώρα διαθέσιμη βιβλιογραφία συμφωνεί ότι οι δίαιτες υψηλού ΓΔ δρουν δυσμενώς στην πρόληψη και διαχείριση του ΣΔτ2 ενώ η προσκόλληση σε δίαιτες χαμηλού ΓΔ και Γλυκαιμικού φορτίου (ΓΦ), επιδρούν θετικά στην διαχείριση της ευγλυκαιμίας στα διαβητικά άτομα. Έτσι πολλαπλές μελέτες αναφέρουν ότι ο λευκός άρτος θα πρέπει να εξαιρεθεί πλήρως από την δίαιτα ενός διαβητικού ασθενούς.²³⁵ Για το λόγο αυτό μεγάλο μέρος της έρευνας έχει εκπονηθεί στην προσπάθεια παραγωγής προϊόντων άρτου με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη τα οποία θα μπορούσαν να ενταχθούν στο καθημερινό διαιτολόγιο του διαβητικού ασθενούς.

Μια άλλη κατεύθυνση που έχει λάβει η έρευνα είναι η συμπληρωματική χορήγηση τρισθενούς χρωμίου το οποίο έχει φανεί ότι επιδρά στην ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων. Το τρισθενές χρώμιο έχει χορηγηθεί με την μορφή χλωριούχου χρωμίου, νικοτινικού χρωμίου, πικολινικού χρωμίου και ως

χρώμιο περιεχόμενο στην μαγιά της μπύρας (κατά αυξανόμενη σειρά απορροφησιμότητας). Η χορήγηση του στην πλειοψηφία έχει γίνει με την λήψη ταμπλετών, ενώ πρόσφατα η έρευνα έχει στραφεί στην προσθήκη χρωμίου σε τρόφιμα όπως λόγω χάρη σκόνη γάλακτος προς τον σχηματισμό λειτουργικών τροφίμων.^{328,329} Πρόσφατα, μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας αποπειράθηκε να παρασκευάσει προϊόν άρτου σίτου ολικής αλέσεως εμπλουτισμένο με μαγιά μπύρας (ΑΟΣΜ). Στην μελέτη αυτή διαπιστώθηκε σε δείγμα υγιών εθελοντών ευεργετική επίδραση στην μεταγευματική γλυκαιμική απάντηση μετά την κατανάλωση του προϊόντος. Το προϊόν είχε υψηλό περιεχόμενο ποσό φυτικών ινών και χαμηλό ΓΔ, ενώ ήταν αρεστό και εύληπτο από τους εθελοντές. Επιπλέον, παρουσίασε παρεμφερή οργανοληπτικά χαρακτηριστικά με τον αντίστοιχο απλό άρτο σίτου ολικής αλέσεως (ΑΟΣ).²⁹¹

Το επόμενο βήμα, ήρθε να προσθέσει η παρούσα ερευνητική μελέτη η οποία έλεγξε την μακροχρόνια επίδραση της καθημερινής κατανάλωσης του εν λόγω άρτου στην γλυκαιμική ρύθμιση ασθενών με ήπιο ΣΔτ2. Πράγματι, η κατανάλωση 4 φετών άρτου εμπλουτισμένου με μαγιά μπύρας για 12 εβδομάδες από τους ασθενείς οδήγησε σε συνολική βελτίωση των παραμέτρων γλυκαιμικής ρύθμισης. Πιο αναλυτικά, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας (στατιστικά σημαντική ακόμα και μετά από διόρθωση για την απώλεια σωματικού βάρους), γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και ινσουλίνης νηστείας. Επιπλέον παρατηρήθηκε βελτιωμένη γλυκαιμική απόκριση ύστερα από την διενέργεια δοκιμασίας από του στόματος ανοχής στην γλυκόζη (OGTT) και μείωση της ινσουλινοαντίστασης όπως αυτή υπολογίστηκε από τον δείκτη HOMA-IR. Επιπροσθέτως, ως δευτερογενή αποτελέσματα σημειώθηκαν μείωση του σωματικού βάρους και του ΔΜΣ και της συστολικής αρτηριακής πίεσης.

Η σύγχρονη βιβλιογραφία παρά τα κατά καιρούς αντικρουόμενα αποτελέσματα, ύστερα από πλήθος μελετών τόσο σε ζωικά πρότυπα όσο και σε ανθρώπους φαίνεται να συμφωνεί ότι η συμπληρωματική χορήγηση χρωμίου (κυρίως με την μορφή πικολινικού χρωμίου ή μαγιάς της μπύρας) ενδέχεται να βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία, τον γλυκαιμικό έλεγχο και τα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης^{313,358-360}.

Συγκεκριμένα, σημαντικές σύγχρονες κλινικές δοκιμές σε δείγμα διαβητικών τύπου 2 ασθενών έχουν αναδείξει αξιολόγες επιδράσεις του χρωμίου στον γλυκαιμικό έλεγχο των

ατόμων αυτών^{328-330,343,350-352,354} και κυρίως στους μη επαρκώς ρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2.²⁸⁹ Οι κλινικές εκβάσεις της παρούσας έρευνας - στην οποία έγινε συμπληρωματική χορήγηση χρωμίου με την μορφή άρτου εμπλουτισμένου με μαγιά μύρας - βρίσκονται σε ομοφωνία με τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών.

Παρ' ότι καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση δεν εντοπίστηκε μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και της ενεργειακής κατανάλωσης - λόγω φυσικής δραστηριότητας - των εθελοντών των δύο ομάδων της μελέτης πριν και μετά την διατροφική παρέμβαση, τα άτομα που κατανάλωσαν τον άρτο που ήταν εμπλουτισμένος με μαγιά μύρας παρουσίασαν στατιστικά σημαντική απώλεια σωματικού βάρους στο τέλος της παρέμβασης κατά περίπου 1 kg.

Από την δεκαετία του '90 πολλές μελέτες ασχολήθηκαν με την αξιολόγηση της επίδρασης του χρωμίου στην απώλεια σωματικού βάρους και την σύσταση σώματος με ασαφή ωστόσο αποτελέσματα^{325,361-363} και ενδείξεις ότι η συμπληρωματική χορήγηση χρωμίου συμβάλλει στην απώλεια σωματικού βάρους πιο συστηματικά σε υγιείς εθελοντές.²⁹² Η προηγούμενη μελέτη της ομάδας κατέδειξε ότι η κατανάλωση του εμπλουτισμένου με μαγιά μύρας άρτου βελτίωσε την γλυκαιμική απόκριση και μείωσε τα επίπεδα της ορεξιογόνου ορμόνης γκρελίνης²⁹¹, γεγονός που θα μπορούσε να μειώνει την όρεξη και συνεπώς την προσλαμβανόμενη ποσότητα τροφής.³⁶⁴ Παρ' όλα αυτά υπενθυμίζεται, ότι στην παρούσα έρευνα δεν διαπιστώθηκε διαφοροποίηση στην ενεργειακή πρόσληψη των εθελοντών. Μία άλλη θεώρηση, υποστηρίζει ότι η συμπληρωματική χορήγηση χρωμίου ενδέχεται να επιδρά στην ενεργειακή κατανάλωση του ατόμου. Συνολικά, συνάγεται ότι στον τομέα αυτό θα πρέπει να πραγματοποιηθούν καλά οργανωμένες κλινικές δοκιμές με σκοπό της εξακρίβωσης της πραγματικής επίδρασης του χρωμίου στην μεταβολή του σωματικού βάρους και της σύστασης σώματος.

Στην προσπάθεια αξιολόγησης και ερμηνείας αυτού του ευρήματος δεν θα πρέπει να αμελήσουμε να υπενθυμίσουμε ότι η ενεργειακή πρόσληψη αξιολογήθηκε με την χρήση ημερολογίων καταγραφής της ημερήσιας κατανάλωσης. Είναι γνωστό ότι, η χρήση ημερολογίων αυτού του τύπου στην έρευνα, ειδικά όταν εφαρμόζεται σε δείγμα υπέρβαρων ή διαβητικών ασθενών, ελλοχεύει τον κίνδυνο υποκαταγραφής της ενεργειακής πρόσληψης ή ακόμα και πραγματικού περιορισμού της ενεργειακής πρόσληψης τις ημέρες που λαμβάνει χώρα η καταγραφή λόγω της επίδρασης

ψυχολογικών παραγόντων. Επίσης, ενδέχεται να υπάρχει δυσκολία στην ανάκληση των πληροφοριών κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες όπως επίσης και αδυναμία προσδιορισμού της πραγματικής προσλαμβανόμενης ποσότητας των τροφίμων. Τέλος, ως διαγνωστικό εργαλείο εμφανίζουν μικρή ευαισθησία στην ανίχνευση μικρών διακυμάνσεων της ενεργειακής πρόσληψης.

Επιπλέον, τα άτομα της ομάδας παρέμβασης παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο τέλος της παρέμβασης, εύρημα που συνάδει με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα.^{355,358}

Όσον αφορά στο λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων, τις αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους δεν εντοπίστηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση παρά μόνο η αύξηση των επιπέδων ουρίας μετά το πέρας των 12 εβδομάδων και στις δύο ομάδες. Η αύξηση αυτή έφτασε σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μόνο στην ομάδα παρέμβασης, ωστόσο οι τιμές βρίσκονταν εντός του φυσιολογικού εύρους. Η αύξηση αυτή ενδέχεται να οφείλεται στην εποχή που πραγματοποιήθηκε η μελέτη (αρχές άνοιξης – μέσα καλοκαιριού 2015) λόγω της αύξησης της θερμοκρασίας.

Στο σημείο αυτό οφείλουμε να αναφέρουμε ότι η παρούσα μελέτη παρ' ότι κατέδειξε σημαντικά αποτελέσματα και μάλιστα με την χρήση ενός καινοτόμου λειτουργικού προϊόντος, είχε ορισμένους περιορισμούς. Αρχικά, το μέγεθος του δείγματος των διαβητικών ασθενών (n=30) ήταν σχετικά μικρό ενώ ο σχεδιασμός της κλινικής δοκιμής ήταν «μονά - τυφλός». Ο χαρακτηρισμός αυτός περιγράφει το γεγονός ότι μόνο οι εθελοντές δεν γνώριζαν σε ποια ομάδα – παρέμβασης ή ελέγχου – είχαν τυχαιοποιηθεί, ενώ οι ερευνητές γνώριζαν για τον κάθε εθελοντή αν καταναλάωνε το λειτουργικό τρόφιμο (ΑΟΣΜ) ή το «placebo» προϊόν (ΑΟΣ). Ο σχεδιασμός αυτός της κλινικής δοκιμής δεν είναι ο ιδανικός καθώς ενέχει σφάλμα μεροληψίας από την πλευρά του ερευνητή. Ωστόσο, οφείλουμε να επισημάνουμε ότι στις περισσότερες μελέτες με τρόφιμα δεν είναι πάντα πρακτικά εφικτός ο ιδανικός σχεδιασμός της τυχαιοποιημένης διπλά-τυφλής κλινικής δοκιμής.

Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι ότι, όπως έχει φανεί από την μέχρι τώρα έρευνα, η παρουσία πολλών φυτικών ινών σε ένα τρόφιμο ενδεχομένως να παρεμποδίζει σε κάποιο βαθμό την δράση του χρωμίου λόγω ελαττωμένης απορρόφησης. Έτσι, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι στην παρούσα μελέτη η μαγιά της μύρας δεν εμφάνισε την μέγιστη αναμενόμενη δραστικότητα, ενώ οι

φυτικές ίνες που ήταν παρούσες και στα δύο ήδη άρτου ενδεχομένως να άσκησαν συνεργιστικά ευεργετική επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών. Κατά αυτόν τον τρόπο, θα μπορούσαμε ενδεχομένως να εξηγήσουμε ότι πέρα από την στατιστικά σημαντική μείωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα παρέμβασης – προϊόν πιθανά συνεργιστικής δράσης μαγιάς και φυτικών ινών – και στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε βελτίωση των παραμέτρων γλυκαιμικής ρύθμισης που ωστόσο δεν έφτασε επίπεδα στατιστικής αποτελεσματικότητας – πιθανά λόγω αποκλειστικής δράσης των φυτικών ινών στον ΓΔ του άρτου ελέγχου.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης καθόλου δεν θα πρέπει να εφησυχάσουν την επιστημονική κοινότητα παρά να εγείρουν προβληματισμούς και ιδέες για νέες επιστημονικές κατευθύνσεις. Συγκεκριμένα, σε πρώτη φάση θα μπορούσαν να υλοποιηθούν *in vitro* πειραματικές δουλειές για την ενδελεχή αποσαφήνιση του τρόπου δράσης του τροφίμου στον οργανισμό του ανθρώπου. Επιπλέον, στα δείγματα ορού και πλάσματος που έχουν φυλαχθεί από την παρούσα μελέτη θα μπορούσαν επιπλέον να προσδιοριστούν παράγοντες φλεγμονής ή και να γίνει μέτρηση του C-πεπτιδίου, μετρήσεις που θα μας έδιναν πιο ξεκάθαρη εικόνα για την επίδραση του τροφίμου ενώ θα εξεταζόντουσαν και άλλες προτεινόμενες από την βιβλιογραφία δράσης της μαγιάς μύρας.

Στην παρούσα πτυχιακή μελέτη παρατηρήθηκε βελτίωση της ανοχής στην γλυκόζη, στην ινσουλινοαντίστασης, μείωση της γυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, απώλεια σωματικού βάρους και μείωση της συστολικής αρτηριακής ύστερα από 12 εβδομάδες διατροφικής παρέμβασης με άρτο σίτου ολικής αλέσεως εμπλουτισμένο με μαγιά μύρας σε ασθενείς με ήπιο ΣΔτ2. Ο συγκεκριμένος άρτος ήταν ένα προϊόν υψηλής διατροφικής αξίας και πολύ αρεστό στους εθελοντές. Ως εκ τούτου, προτείνεται ότι το παρόν λειτουργικό προϊόν άρτου θα μπορούσε να ενταχθεί στο καθημερινό διατολόγιο αρρύθμιστων διαβητικών ασθενών με ήπιο ΣΔτ2 με σκοπό την διατήρηση της ευγλυκαιμίας και την εν γένει προώθηση της υγείας τους στα πλαίσια μίας ισορροπημένης διατροφής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

9.1. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

- ❖ Ακολουθήστε έναν **υγιεινό τρόπο διατροφής** και όχι μια στερητική δίαιτα. Η σωστή και ισορροπημένη διατροφή συμβάλλει στη ρύθμιση των επιπέδων του σακχάρου σας, αλλά και σας προστατεύει από συνοδές παθήσεις, όπως η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η νεφροπάθεια κ.α.
- ❖ Φροντίστε να καταναλώνετε **τρία κύρια γεύματα** (πρωινό, μεσημεριανό, βραδινό) **σε σταθερές ώρες** και 1-2 σνακ ημερησίως. Το να μένετε νηστικοί για πολλές ώρες δε βοηθάει την καλή ρύθμιση του σακχάρου σας.
- ❖ Δεν πρέπει να αποφεύγετε τους υδατάνθρακες, αλλά να επιλέγετε πιο «σωστές» πηγές υδατανθράκων.

Προτιμήστε δημητριακά ολικής άλεσης π.χ. ψωμί ολικής άλεσης, μακαρόνια ολικής άλεσης, βρώμη, ψωμί και φρυγανιές ολικής αλέσεως, διότι είναι πλούσια σε φυτικές ίνες και άλλα πολύτιμα θρεπτικά συστατικά.

Γνωρίζετε ότι...

Η υψηλή κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε **φυτικές ίνες**, όπως τα λαχανικά, τα φρούτα, τα όσπρια και τα αδρά επεξεργασμένα δημητριακά (π.χ. ολικής αλέσεως) συνδέεται με πολλές ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία, όπως η καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα, η ομαλή λειτουργία του εντέρου, η μείωση των επιπέδων χοληστερόλης του αίματος κ.α.

- ❖ Καταναλώστε **5 μερίδες φρούτων και λαχανικών** ημερησίως.

Καταναλώνετε ποικιλία φρούτων εποχής, διαφορετικών χρωμάτων κάθε ημέρα. Προτιμήστε ολόκληρα φρούτα (και με τη φλούδα) αντί για φυσικούς χυμούς καθώς είναι πιο πλούσια σε φυτικές ίνες. Αποφύγετε τους χυμούς εμπορίου ή τις κομπόστες που περιέχουν προστιθέμενα σάκχαρα.

1 μερίδα φρούτου: 1 μέτριο μήλο, πορτοκάλι, αχλάδι, 2 μανταρίνια, 2 μικρά ακτινίδια, 2 μέτρια δαμάσκηνα, 1 ½ κ.σ. σταφίδες αποξηραμένες, 4 αποξηραμένα ροδάκινα, ½ ποτήρι φυσικό χυμό κ.α.

Συμπεριλάβετε σαλάτα σε κάθε κύριο γεύμα σας. Επιλέγετε λαχανικά εποχής, μαγειρέψτε 1-2 φορές την εβδομάδα «λαδερό» φαγητό π.χ. μπάμιες, φασολάκια, αγκινάρες, μην ξεχνάτε να καταναλώνετε χόρτα (βλίτα, ραδίκια, σταμναγκάθι κ.α.) τα οποία αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της παραδοσιακής μας διατροφής.

- ❖ Καταναλώστε **2-3 μερίδες** από ποικιλία **γαλακτοκομικών προϊόντων** την ημέρα. Προτιμήστε γάλα και γιαούρτι με 1,5-2% λιπαρά και τυριά με χαμηλά λιπαρά (φρέσκια μυζήθρα, κατίκι, ανθότυρο).
1 μερίδα αντιστοιχεί σε: 1ποτήρι γάλα (240 ml), 1 κεσεδάκι γιαούρτι (200 γραμμάρια), 30 γραμμάρια μυζήθρα/ανθότυρο/φέτα/γραβιέρα (μέγεθος σπιρτόκουτο) ή άλλο σκληρό τυρί, 1 φέτα τυρί για τοστ.
- ❖ Περιορίστε την κατανάλωση κόκκινου κρέατος σε 1 μερίδα την εβδομάδα (120-150 γραμμάρια μαγειρεμένου κρέατος), προτιμήστε το λευκό κρέας (κοτόπουλο, γαλοπούλα, κουνέλι). Επιλέξτε άπαχα κομμάτια κρέατος όπως νουά από μοσχάρι, κιμά από άπαχο κρέας, και αφαιρέστε το ορατό λίπος. Αποφύγετε ιδιαίτερα το επεξεργασμένο κρέας.
- ❖ Καταναλώνετε **ψάρι 2-3 φορές την εβδομάδα**. Προτιμήστε λιπαρά ψάρια (σαρδέλα, γαύρος, σαφρίδι, σολομός, τσιπούρα), τα οποία είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά. Συνδυάστε τα ψάρια με λαχανικά, π.χ. ψαρόσουπα, σαρδέλες γιαχνί κ.ά.
- ❖ Καταναλώστε **2-3 φορές την εβδομάδα ποικιλία οσπρίων**, σαν κύριο γεύμα αλλά και σαν συνοδευτικό κυρίου γεύματος ή ως σαλάτα.
- ❖ Καταναλώστε έως **4 αυγά την εβδομάδα**, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή γλυκών ή/και φαγητών.
- ❖ Προτιμήστε να ψήνετε στο φούρνο, να μαγειρεύετε στην κατσαρόλα και αποφύγετε το τηγάνισμα των φαγητών σας.
- ❖ Χρησιμοποιήστε **ελαιόλαδο** ως πρώτη επιλογή προστιθέμενου ελαίου στο μαγείρεμα και στις σαλάτες σας. Αποφύγετε λιπαρά ζωικής προέλευσης, όπως το βούτυρο, καθώς και την κατανάλωση τρανς λιπαρών που βρίσκονται κυρίως σε βιομηχανοποιημένα προϊόντα, fast food, και γλυκά.
- ❖ Περιορίστε ή/και αποφύγετε την κατανάλωση ποτών και ροφημάτων με ζάχαρη (αναψυκτικά, χυμοί, ενεργειακά ποτά). Χρησιμοποιήστε **γλυκαντικές ουσίες** (στέβια, ασπαρτάμη) για τον καφέ ή το τσάι σας.
- ❖ Καταναλώστε **6-8 ποτήρια νερό** ημερησίως, εκτός από υγρά από άλλες πηγές (καφές, τσάι, χαμομήλι κ.ά.)
- ❖ Μόνο στην περίπτωση που καταναλώνετε οινοπνευματώδη ποτά φροντίστε αυτά να είναι έως 2 ποτά/ημέρα για τους άντρες και έως 1 ποτό την ημέρα για τις γυναίκες, και κατά προτίμηση κόκκινο κρασί. Προσοχή: εάν δεν καταναλώνετε οινοπνευματώδη ποτά, δεν πρέπει να αρχίσετε να πίνετε.

- ❖ Περιορίστε την πρόσληψη αλατιού, τόσο μειώνοντας το προστιθέμενο αλάτι στο φαγητό όσο και την κατανάλωση προϊόντων που το περιέχουν (έτοιμες σάλτσες, μαγιονέζα, προϊόντα τουρσί, αλλαντικά, αρτοπαρασκευάσματα, τυριά κ.α.).

*Υιοθετήστε οποιαδήποτε **μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα, τουλάχιστον για 30 λεπτά ημερησίως**, ιδανικά καθημερινά, για την καλή ρύθμιση του σακχάρου σας, αλλά και γενικά για καλή υγεία και ευρωστία.*

9.2. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Μελέτη: «Λειτουργικά προϊόντα δημητριακών και συμβολή στην προαγωγή της υγείας του καταναλωτή»

Μέρος Β' : Επίδραση κατανάλωσης άρτου εμπλουτισμένου με βιοδραστικά συστατικά στην προαγωγή της υγείας ασθενών με διαβήτη τύπου ΙΙ

Ονοματεπώνυμο εθελοντή	
Κωδικός εθελοντή	
Συνεδρίες - Ημερομηνίες	1. 2. 3. 4.
ΑΜΚΑ	
Όνομα πατρός	
Τηλέφωνο επικοινωνίας	Σταθερό: Κινητό:

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ:

**9.3.Συμφωνητικό Εθελοντικής Συμμετοχής στην Κλινική Μελέτη με τίτλο:
«Λειτουργικά προϊόντα δημητριακών και συμβολή στην προαγωγή της υγείας
του καταναλωτή»**

**Μελέτη 2: Επίδραση κατανάλωσης άρτου εμπλουτισμένου με βιοδραστικά
συστατικά στην προαγωγή της υγείας ασθενών με διαβήτη τύπου II**

Επιστ. Υπεύθυνος: Αν. Καθηγητής Ν. Τεντολούρης

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: _____

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: _____

ΤΗΛΕΦΩΝΟ: _____

E-mail: _____

Με το παρόν έγγραφο δηλώνω ότι συμφωνώ να συμμετάσχω ως εθελοντής στην μελέτη με τίτλο: «Λειτουργικά προϊόντα δημητριακών και συμβολή στην προαγωγή της υγείας του καταναλωτή» και συγκεκριμένα στη μελέτη της επίδρασης της κατανάλωσης άρτου εμπλουτισμένου με βιοδραστικά συστατικά σε παραμέτρους του αίματος που σχετίζονται με την προαγωγή της υγείας μου.

Τα βιοδραστικά συστατικά με τα οποία είναι εμπλουτισμένος ο άρτος είναι φυσικά συστατικά για τα οποία έχω ενημερωθεί πλήρως όσον αφορά στις ευεργετικές ιδιότητες για την υγεία μου αλλά και στις πιθανές παρενέργειες τους.

Γνωρίζω ότι η μελέτη θα διαρκέσει 3 μήνες. πριν την έναρξη της θα μετρηθεί το σωματικό μου βάρος, το ύψος καθώς και οι δερματικές πτυχές με δερματοπτυχόμετρο. Θα λάβει χώρα αιμοληψία προκειμένου να προσδιοριστούν στο αίμα μου σειρά παραμέτρων που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης για τους οποίους έχω ενημερωθεί πλήρως και για τις τιμές των οποίων θα πληροφορηθώ εγγράφως. Θα συμπληρώσω ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και ένα ερωτηματολόγιο που αφορά στη φυσική μου δραστηριότητα. Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα καταναλώνω 4 φέτες άρτου (=120 g) ημερησίως και θα ακολουθώ πιστά τις συμβουλές του διαιτολόγου και του ιατρού-διαβητολόγου. Θα μετρώ τη γλυκόζη του αίματος μου με απλό σακχαρόμετρο το πρωί δύο φορές την εβδομάδα μετά από ολονύκτια νηστεία.

Στο τέλος του τριμήνου θα γίνουν οι μετρήσεις που έγιναν και στην έναρξη της μελέτης.

Εγώ ο υπογράφων κατανοώ τη διαδικασία που περιγράφεται παραπάνω και δίνω τη συναίνεσή μου για την εθελοντική συμμετοχή μου στη μελέτη αυτή.

Ο Επιστ. Υπεύθυνος

Ο εθελοντής/Η εθελόντρια

Νικόλαος Τεντολούρης

Αναπλ. Καθηγητής

Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Αθήνα, / /

9.4. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

	Screening	0 μήνας	1 μήνας	2 μήνες	3 μήνες
Ημερομηνία					
Ανθρωπομετρία					
Ύψος (cm)					
Βάρος (kg)					
ΔΜΣ (kg/m ²)					
Περιφέρεια μέσης (cm)					
Περιφέρεια ισχίου (cm)					
Περιφέρεια μέσης/ισχίων					
Λιπομέτρηση					
Σωματικό λίπος (%)					
Ολικό νερό σώματος (kg)					
Άλιπη μάζα σώματος (kg)					
Συστολική ΑΠ(mmHg)					
1 ^η μέτρηση					
2 ^η μέτρηση					
Μέση τιμή					
Διαστολική ΑΠ(mmHg)					
1 ^η μέτρηση					
2 ^η μέτρηση					
Μέση τιμή					
Παλμοί					
1 ^η μέτρηση					
2 ^η μέτρηση					
Μέση τιμή					

9.5.ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ώρου

Ονοματεπώνυμο:Κωδικός εθελοντή:

Πρωινό	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:
Δεκατιανό				
Μεσημεριανό				
Απογευμα τινό				
Βραδινό				
Προ ύπνου				

9.6. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ



Παρακαλούμε σκεφτείτε τις τελευταίες 7 μέρες (εβδομάδα).

Θα θέλαμε να μας δώσετε κάποιες πληροφορίες για την φυσική σας δραστηριότητα.

Οι πληροφορίες που θα μας δώσατε 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

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

- 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)

Μοτοσυκλέτα ☐

Ι.Χ. ☐

Περπατώντας ☐

Ποδήλατο ☐

Μέσα Μαζικής Μεταφοράς (πχ. λεωφορείο, μετρό κλπ) ☐

Ταξί ☐

9.7. ΑΦΙΣΑ ΣΤΡΑΤΟΛΟΓΗΣΗΣ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ



Τότε μπορείτε να λάβετε μέρος στη μελέτη « Λειτουργικά προϊόντα δημητριακών και συμβολή στην υγεία του καταναλωτή » που πραγματοποιείται από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο και την Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ .

Κριτήρια συμμετοχής: Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 ηλικίας 40-65

Τηλέφωνα επικοινωνίας

Σταματάκη Νικολέτα: ...

Γιάννη Αμαλία: ...

Νικολακέα Ειρήνη: ...

9.8. ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΟ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΡΤΟΥ
 Παρακαλώ σημειώστε στα κελιά τις φέτες του ψωμιού που καταναλώσατε κάθε ημέρα

ΜΑΙΟΣ 2015

<i>ΔΕΥΤΕΡΑ</i>	<i>ΤΡΙΤΗ</i>	<i>ΤΕΤΑΡΤΗ</i>	<i>ΠΕΜΠΤΗ</i>	<i>ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ</i>	<i>ΣΑΒΒΑΤΟ</i>	<i>ΚΥΡΙΑΚΗ</i>
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

ΙΟΥΝΙΟΣ 2015

<i>ΔΕΥΤΕΡΑ</i>	<i>ΤΡΙΤΗ</i>	<i>ΤΕΤΑΡΤΗ</i>	<i>ΠΕΜΠΤΗ</i>	<i>ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ</i>	<i>ΣΑΒΒΑΤΟ</i>	<i>ΚΥΡΙΑΚΗ</i>
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

ΙΟΥΛΙΟΣ 2015

<i>ΔΕΥΤΕΡΑ</i>	<i>ΤΡΙΤΗ</i>	<i>ΤΕΤΑΡΤΗ</i>	<i>ΠΕΜΠΤΗ</i>	<i>ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ</i>	<i>ΣΑΒΒΑΤΟ</i>	<i>ΚΥΡΙΑΚΗ</i>
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. ΕΔΕ. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2013: <http://www.ede.gr/>.
2. ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *DIABETES CARE*. 2013;36(1):67 - 74.
3. Γεώργιος Δημητριάδης ΗΜ, Νικόλαος Τεντολούρης. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ. 2013.
4. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes—2006. *DIABETES CARE*. 2006;29.
5. WHO. Diabetes - Fact sheet N°312. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
6. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. *DIABETES CARE*. 2014;37.
7. ADA. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2016. *DIABETES CARE*. 2016;39.
8. WHO. GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014. www.who.int2014.
9. IDF. IDF DIABETES ATLAS. www.diabetesatlas.org2015.
10. Jessica Beagley LG, Clara Weil , Ayesha A. Motala Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE*. 2014(03):150 - 160.
11. L. Guariguata DRW, I. Hambleton , J. Beagley , U. Linnenkamp , J.E. Shaw Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE*. 2014(03):137-149.
12. Diabetes FoENi. Diabetes The Policy Puzzle: Towards Benchmarking in the EU 25, International Diabetes Federation European Region.
13. N. Tentolouris AA, G. Karanikolas,, D. Karamitsos PT, P. Krachtis,, F. Christoyannis ET, Z. Nikolia,, E. Kaskani LK, P. P. Sfikakis. Prevalence of diabetes mellitus and obesity in the general adult population of Greece: a door-to-door epidemiological study. *DIABETICMedicine*. 2009;26:451-455.
14. Panagiotakos DB PC, Chrysohoou C, Stefanadis C. The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. *Diabet Med*. 2005;22:1581-1588.
15. Aristofanis Gikas AS, Demosthenes Panagiotakos, Theodoros Peppas, Eystathios Skliros and Stavros Pappas. Prevalence, and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of adult urban population in Greece: MEDICAL Exit Poll Research in Salamis (MEDICAL EXPRESS 2002). *BioMed Central*. 2004;4.
16. Gikas A SA, Panagiotakos D, Pastromas V, Paraskevopoulou E, Skliros E, Pappas S. Rising prevalence of diabetes among Greek adults : Findingw from two consecutive surveys in the same target population. *DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE*. 2008;79(2):325 - 329.
17. Richard I.G. Holt CSC, Allan Flyvbjerg, Barry J. Goldstein. TEXTBOOK OF DIABETES. In: WILEY-BLACKWELL, ed2010.
18. Tominaga M EH, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. . Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920-924.
19. Tirosh A SI, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, et al Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. . *N Engl J Med* 2005;353:1454-1462.
20. Damjanov I. *PATHOPHYSIOLOGY*. SAUNDERS ELSEVIER; 2009.
21. Ζαμπέλας Α. *Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία Παθολογίας*. ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ; 2007.
22. Bunn S HM. Long - Acting Insulin on the Road to Recovery With Diabetic Ketoacidosis. *Am J Crit Care*. 2016;25(3):277-280.

23. Nyenwe EA KA. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*. 2015;65(4):507 - 521.
24. Aastha Chawla RC, Shalini Jaggi. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):546-551.
25. Gregg EW SN, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):537 - 547.
26. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58:886-899.
27. Lustman PJ CR. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complicat* 2005;19(2):113-122.
28. Anderson RJ FK, Clouse RE, Lystman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta - analysis. *DIABETES CARE*. 2001;24(6):1069 - 1078.
29. Andreas Liebl KK, Domingo Orozco-Beltran, Jean-Francois Yale. Health Economic Evaluation of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Focused Review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2015;8:13-19.
30. Steven E Kahn MEC, Stefano Del Prato. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *LANCET*. 2014;383:1068–1083.
31. Dario Giugliano AC, and Katherine Esposito. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr* 2008;87:217S-222S.
32. Radziuk J MT, Rubenstein D, et al. . Initial splanchnic extraction of ingested glucose in normal men. *Metabolism* 1978;27:657– 669.
33. Rizza RA ML, Gerich JE. Dose-response characteristics for the effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol* 1981;240:630-639.
34. Christopher J Nolan PD, Marc Prentki. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management *Lancet* 2011. 2011;378:169-181.
35. S K. The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4047-4058.
36. Pratley R WC. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2001;44:929-945.
37. J G. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev*. 1998;19(491-503).
38. G R. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995;75:473-486.
39. R D. The triumvirate: B-cell, muscle, and liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-687.
40. Olefsky J NJ. Insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus: cellular and molecular mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:980S-986S.
41. Meloni AR DM, Lowe C, Parkes DG. Diabetes GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence. *Obes Metab* 2012.
42. Durrington PN NR, Weinstein DB, Steinberg D. Effects of insulin and glucose on very low density lipoprotein triglyceride secretion by cultured rat hepatocytes. *J Clin Invest*. 1982;70:63-73.
43. (IDF) IDF. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. 2006.
44. Kotronen A Y-JH. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(27-38).

45. Neuschwander-Tetri B CS. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219.
46. Kotronen A Wj, Bergholm R, Pietilainen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3490-3497.
47. Andrea Palermo DM, Anna Rita Maurizi, Paolo Pozzilli, Raffaella Buzzetti. Prevention of type 2 diabetes mellitus: is it feasible? *DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS.* 2014;30(1):4-12.
48. Yufang Bi TW, Min Xu, Yu Xu, Mian Li, Jieli Lu, Xiaolin Zhu, Guang Ning. Advanced research on risk factors of type 2 diabetes. 2012.
49. Berends LM OS. Early determinants of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:569-580.
50. Wei J SF, Li C. Low birth weight and high weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *DIABETES CARE.* 2003;26:343-348.
51. Crane JM WJ, Murphy P, Burrage L, Hutchens D The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:28-35.
52. Knowler WC B-CE, Fowler SE. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393 - 403.
53. Buchanan TA XA, Peters RK. Preservation of pancreatic β - cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high - risk Hispanic women. *DIABETES* 2002;51:2796-2803.
54. Lin JS OCE, Evans CV, Senger CA, Rowland MG, Groom HC. Behavioural counseling to promote a healthy lifestyle in persons with cardiovascular risk factors: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force *Ann Intern Med.* 2014;161:568-578.
55. Paulweber B VP, Lindstrom J A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42(1):3-36.
56. Group DPPR. HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the Diabetes Prevention Program: a randomized clinical trial. *DIABETES CARE.* 2015;38:51-58.
57. Parker AR B-GL, Denmark R, Winkle PJ. The effect of medical nutrition therapy by a registered dietician nutritionist in patients with prediabetes participating in a randomized controlled clinical research trial. *J Acad Nutr Diet* 2014;114:1739-1748.
58. Li G ZP, Wang J. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20 year follow - up study. *LANCET.* 2008;371:1783-1789.
59. Lindstrom J I-PP, Peltonen M Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *LANCET.* 2006;368:1673-1679.
60. Knowler WC FS, Hamman RF. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *LANCET.* 2009;374:1677-1686.
61. Swift DL JN, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56:441-447.
62. Sigal RJ AA, Goldfield GS Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168:1006-1014.
63. Lee S BF, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. . Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid,

- and insulin sensitivity in obese adolescent boys: a randomized, controlled trial. . *Diabetes* 2012;61:2787–2795.
64. Russo LM NC, Ertel KA, Chasan-Taber L, Whitcomb BW. . Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. . *Obstet Gynecol* 2015;125:576–582.
 65. Hu FB MJ, Stampfer MJ, et al. . Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* . 2001;345(11):790-797.
 66. Vazquez G DS, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. . Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. . *Epidemiol Rev.* . 2007;29:115–128.
 67. Hu F. *Obesity epidemiology; Metabolic consequences of obesity*. New York, New York: Oxford University Press; 2008.
 68. Aune D NT, Romundstad P, Vatten LJ. . Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose–response meta-analysis of cohort studies. . *Eur J Epidemiol.* . 2013;28(11):845-858.
 69. Hu EA PA, Malik V, Sun Q. . White rice consumption and risk of type 2 diabetes: meta-analysis and systematic review. *BMJ.* 2012;344.
 70. Pan A SQ, Bernstein AM, et al. . Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. . *Am J Clin Nutr.* 2011;94(4):1088-1096.
 71. Wu JH MR, Imamura F, et al. . Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. . *Br J Nutr.* 2012;107(2):214-227.
 72. Carter P GL, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. . Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* . 2010;341:4229.
 73. Cooper AJ FN, Ye Z, et al. . Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis. . *Eur J Clin Nutr.* . 2012; 66(10):1082–1092.
 74. Muraki I IF, Manson JE, et al. Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. . *BMJ.* . 2013;347.
 75. Tong X DJ, Wu ZW, Li W, Qin LQ. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. . *Eur J Clin Nutr.* . 2011;65(9):1027-1031.
 76. Jiang R MJ, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC, Hu FB. . Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. . *JAMA.* 2002;288(20):2554-2560.
 77. Pan A SQ, Manson JE, Willett WC, Hu FB. . Walnut consumption is associated with lower risk of type 2 diabetes in women. . *J Nutr.* 2013;143(4):512-518.
 78. Salas-Salvadó J BM, Estruch R, et al. . Prevention of diabetes With Mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. . *Ann Intern Med.* 2014;160(1):1-10.
 79. Risérus U WW, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res.* 2009;48(1):44-51.
 80. Hu FB vDR, Liu S. Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. . *Diabetologia* 2001;44(7):805-817.
 81. Halton TL LS, Manson JE, Hu FB. . Low-carbohydrate-diet score and risk of type 2 diabetes in women. . *Am J Clin Nutr.* . 2008;87(2):339–346.
 82. Tinker LF BD, Margolis KL, et al. . Low-fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. . *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1500–1511.
 83. Salmerón J HF, Manson JE, et al. . Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. . *Am J Clin Nutr.* 2001;73(6):1019–1026.

84. Wu JH MR, Imamura F, et al. . Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2012;107(2):214-227.
85. Salas-Salvadó J BM. PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reu nutrition intervention randomized trial. *DIABETES CARE.* 2011;34:14-19.
86. Hauner H BA, Boeing H, et al. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Ann Nutr Metab* 2012;60(1):1-58.
87. Schulze MB SM, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. . Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(9):956-965.
88. Bhupathiraju SN TD, Malik VS, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(1):218-232.
89. Sacks FM CV, Anderson CAM. Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivityQ the OmniCarb randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:2531-2541.
90. Montonen J KP, Jarvinen R, Aromaa A, Reunanen A. Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003;77:622-629.
91. Malik VS PB, Bray GA, Després J-P, Willett WC, Hu FB Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. . *Diabetes Care* 2010;33(11):2477-2483.
92. Consortium TIA. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia.* 2013;56(7):1520-1530.
93. Pan A MV, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. . Plain-water intake and risk of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1454-1460.
94. Baliunas DO TB, Irving H. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes. *DIABETES CARE.* 2009;32(11):2123-2132.
95. Juuso I. Blomster SZ, John Chalmers, Qiang Li, Clara K. Chow, Mark Woodward, Giuseppe Mancia, Neil Poulter, Bryan Williams, Stephen Harrap, Bruce Neal, Anushka Patel, and Graham S. Hillis. The Relationship Between Alcohol Consumption and Vascular Complications and Mortality in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37: 1353–1359.
96. Joosten MM BJ, Kersten S, Hendriks HFJ Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. . *Diabetologia.* 2008;51(8):1375-1381.
97. DOLLY O. BALIUNAS M, BENJAMIN J. TAYLOR, HYACINTH IRVING, MICHAEL ROERECKE, JAYADEEP PATRA, SATYA MOHAPATRA, JÜRGEN REHM. Alcohol as a Risk Factor for Type 2 Diabetes A systematic review and meta-analysis. *DIABETES CARE.* 2009;32(11):2123-2132.
98. Ding M BS, Chen M, van Dam R, Hu FB. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and riskof type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. . *Diabetes Care.* 2014;37(2):569–586.
99. Dong J-Y XP, He K, Qin L-Q. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2116-2122.
100. Zhao Z LS, Liu G, et al. . . 2012; 7(7):e41641. Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2012;7(7):e41641.

101. Song Y WL, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1422-1428.
102. Mitri J MM, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. . *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(9):1005-1015.
103. Group GTDPPR. Long-term safety, tolerability and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *DIABETES CARE*. 2012;35(4):731-737.
104. Ohkubo Y KH, Araki E. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE*. 1995;28:103-117.
105. Group UPDS. Effect on intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *LANCET*. 1998;352:854-865.
106. Group UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *LANCET*. 1998;352:837-853.
107. Holman RR PS, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glycosse control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589.
108. Duckworth W AC, Moritz T. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-139.
109. Patel A MS, Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572.
110. Ismail-Beigi CT, Banerji MA. ACCORD Trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *LANCET*. 2010;376:419-430.
111. Boule NG HE, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001;286:1218-1227.
112. Peters A LA. *American Diabetes Association/ JDRF Type 1 diabetes Sourcebook*. Alexandria.
113. Rejeski WJ IE, Bertoni AG et al Look AHEAD Research Group. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1209-1217.
114. Coldberg SR SR, Fernhall B et al; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes : the American Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *DIABETES CARE*. 2010;33:e147-e167.
115. Boule NG KG, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003;46:1071-1081.
116. Sigal RJ KG, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/ exercise and type 2 diabetes *DIABETES CARE*. 2004;27:2518-2539.
117. Church TS BS, Cocreham S et al Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2253-2262.
118. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. 2013.
119. James PA OS, Carter BL et al Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee. *JAMA*. 2014;311:507-520.

120. McBrien K RD, Campbell N et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:1296-1303.
121. Zoungas S CJ, Neal B et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1392-1406.
122. Sacks FM SL, Vollmer WM et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
123. Chobanian AV BG, Black HR et al; National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
124. Baigent C KA, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *LANCET*. 2005;366:1267-1278.
125. Mihaylova B EJ, Blackwell L, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *LANCET*. 2012;380:581-590.
126. Singh IM SM, Ansell BJ. . High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:786-798.
127. Keech A SR, Barter P, et al.; FIELD Study Investigators. . Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *LANCET*. 2005;366:1849-1861.
128. Baigent C BL, Collins R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. . Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *LANCET*. 2009;373:1849-1860.
129. Perk J DBG, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). . European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
130. Tuomilehto J LJ, Eriksson JG, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. . Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-1350.
131. DJ. G. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16:397-415.
132. Pastors JG WH, Daly A, Franz M, Kulkarni K. . The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *DIABETES CARE*. 2002;25:608-613.

133. Lim EL HK, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011;54:2506-2514.
134. Jackness C KW, Febres G et al Very-low calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and β -cell function in type 2 diabetic patients. *DIABETES*. 2013;62:3027-3032.
135. Tsai AG WT. The evolution of very-low-calorie diets: an update and metaanalysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:1283-1293.
136. Rothberg AE ML, Kraftson AT, Fowler CE, Herman WH. . Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? *J Diabetes Complications* 2014;28:506-510.
137. Sacks FM BG, Carey VJ, et al. . Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. . *N Engl J Med* 2009;360:859-873.
138. de Souza RJ BG, Carey VJ, et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDS LOST trial. . *Am J Clin Nutr* 2012;95:614-625.
139. Johnston BC KS, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. . *JAMA*. 2014;312:923-933.
140. Jensen MD RD, Apovian CM, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. . 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. . *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985-3023.
141. Yanovski SZ YJ. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. . *JAMA*. 2014;311:74-86.
142. Sjostrom L PM, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. . *JAMA*. 2014;311:2297-2304.
143. Schauer PR BD, Kirwan JP, et al.; STAMPEDE Investigators. . Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes 3-year outcomes. . *N Engl J Med* 2014;370:2002-2013.
144. Still CD WG, Benotti P, et al. . Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. . *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:38-45.
145. Buchwald H ER, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. . Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. . *Surgery*. 2007;142:621-632.
146. Consortium. TLAoBSL. Peri-operative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. . *N Engl J Med* 2009;361:445-454.
147. Conason A TJ, Hsu C-H, Puma L, Knafo D, Geliebter A. . Substance use following bariatric weight loss surgery. *JAMA Surg* 2013;148:145-150.
148. Evert AB BJ, Cypress M, et al. . Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. . *Diabetes Care* 2014 37(1):120-143.
149. Committee CDACPGE. Clinical Practice Guidelines: Nutrition Therapy. . *Canadian Journal of Diabetes* 2013;37.

150. Mann JI DLI, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M & Vessby B Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. . *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-394.
151. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*. Jun 7 2014;383(9933):1999-2007.
152. Consortium. TIA. Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: the InterAct project. . *Diabetes Care*. 2011;34(9):1913-1918.
153. Esposito K MM, Ceriello A, Giugliano D. . Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. . *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(2):97-102.
154. Estruch R RE, Salas-Salvadó J, et al. . Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-1290.
155. Shai I SD, Henkin Y, et al. . Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. . *N Engl J Med*. . 2008;359(3):229-341.
156. Esposito K MM, Ciotola M, et al. . Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. . *Ann Intern Med*. 2009;151(5):306-314.
157. de Koning L CS, Fung TT, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. . Diet-quality scores and the risk of type 2 diabetes in men. . *Diabetes Care*. 2011;34(5):1150-1156.
158. Tonstad S SK, Oda K, Batech M, Herring RP, Fraser GE. . Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. . *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(4):292-299.
159. Ekinci EI CS, Thomas MC, et al. . Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. . *Diabetes Care*. 2011;34(3):703-709.
160. Ajala O EP, Pinkney J. . Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. . *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):505-516.
161. Barnard ND CJ, Jenkins DJ, et al. . A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. . *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1588S–1596S.
162. Chiuve SE FT, Rimm EB, et al. . Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. . *J Nutr*. 2012;142(6):1009-1018.
163. Heidemann C HK, Spranger J, et al. . A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)—Potsdam Study cohort. . *Diabetologia* 2005;48(6):1126-1134.
164. Imamura F LA, Dallal GE, Meigs JB, Jacques PF. Generalizability of dietary patterns associated with incidence of type 2 diabetes mellitus. . *Am J Clin Nutr*. 2009;90(4):1075-1083.
165. Liese AD WK, Schulz M, Tooze JA. . Food intake patterns associated with incident type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. . *Diabetes Care*. 2009;32(2):263-268.
166. McNaughton SA MG, Brunner EJ. . Dietary patterns, insulin resistance, and incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II Study. . *Diabetes Care*. 2008;31(7):1343-1348.
167. Schulze MB HK, Manson JE, et al. . Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. . *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):675-684.
168. Fung TT SM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. . Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. . *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2235-2240.

169. Pan Y GL, Jin HM. . Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. . *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):660-666.
170. Wheeler ML DS, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature
DIABETES CARE. 2012;35:434-445.
171. Tanasescu M CE, Manson JE, Hu FB. . Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. . *Am J Clin Nutr* 2004;79(6):999-1005.
172. Hu FB CE, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. . Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. . *Circulation*. 2003;107(14):1852-1857.
173. Rizos EC NE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. . Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(10):1024-1033.
174. Bosch J GH, et al. . ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):309-318.
175. Vessby B UM, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia*. 2001;44:312-319.
176. Parker B NM, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high mono-unsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *DIABETES CARE*. 2002;25:425-430.
177. Summers LK FB, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity *Diabetologia*. 2002;45:369-377.
178. Perez-Jimenez F L-MJ, Pinillos MD, Gomez P, Paz-Rojas E, Montilla P et al. A mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia*. 2001;44:2038-2043.
179. Schwingshackl L SB, Hoffmann G. . Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. . *Ann Nutr Metab*. 2011;59(2-4):176-186.
180. Brehm BJ LB, Summer SS, et al. . One year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes.
. *Diabetes Care*. 2009;32:215-220.
181. Shai I SD, Henkin Y, et al. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. . *N Engl J Med*. 2008;359:229-241.
182. Brunerova L SV, Potockova J, Andel M. . A comparison of the influence of a high-fat diet enriched in monounsaturated fatty acids and conventional diet on weight loss and metabolic parameters in obese non-diabetic and type 2 diabetic patients. . *Diabet Med*. 2007;24:533-540.
183. Association. AD. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *DIABETES CARE*. 2008;1(1):S61-S78.
184. Tariq SR KE, Thomas DR, Thomson K, Philpot C, Chapel DL et al. . The use of no-concentrated-sweets diet in the management of type 2 diabetes in nursing homes. . *J Am Diet Assoc* 2001;101:1463-1466.
185. Mann J LM, Toeller M, Slarna G, Uusitupa M, Vessby B, on behalf of the Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes

(EASD). Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus.

. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54:353-355.

186. Koppes LLJ DJ, Hendriks HFJ, Bouter LM, Heine RJ. . Meta-analysis of the relationship between alcohol consumption and coronary heart disease and mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2006;49(4):648-652.
187. Bantle AE TW, Bantle JP. . Metabolic effects of alcohol in the form of wine in persons with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008;57(2):241-245.
188. Bray GA VW, Sacks FM, Obarzanek E, Svetkey LP, Appel LJ. DASH Collaborative Research Group. A further subgroup analysis of the effects of the DASH diet and three dietary sodium levels on blood pressure: results of the DASH-Sodium Trial. . *Am J Cardiol*. 2004;94:222-227.
189. Whelton PK AL, Sacco RL, et al. . Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations.

. *Circulation*

2012;126:2880-2889.

190. Thomas MC MJ, Forsblom C, et al., FinnDiane Study Group. . The association between dietary sodium intake, ESRD, and allcause mortality in patients with type 1 diabetes.

. *Diabetes Care* 2011;34:861-866.

191. Maillot M DA. A conflict between nutritionally adequate diets and meeting the 2010 dietary guidelines for sodium. . *Am J Prev Med* 2012;42:174-179.
192. Venn BJ KMMJ. The use of different reference foods in determining the glycemic index of starchy and non-starchy test foods. *Nutr J* 2014;13:50.
193. Jenkins DJ WT, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL & Goff DV Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange *Am J Clin Nutr*. 1981 34:362-366.
194. Brand-Miller J HS, Petocz P & Colagiuri S Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. . *Diabetes Care* 2003;26:2261-2267.
195. Atkinson FS F-PK, Brand-Miller JC. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *Diab Care* 2008;31:12.
196. Foster-Powell K HSB-MJ. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002;76:5-56.
197. Jenkins DJ JA, Wolever TM, Collier GR, Rao AV & Thompson LU Starchy foods and fiber: reduced rate of digestion and improved carbohydrate metabolism. . *Scand J Gastroenterol* 1987;129:132-141.
198. ISO. ISO 26642:2010(en) Food products — Determination of the glycaemic index (GI) and recommendation for food classification. 2010.
199. TJ VBG. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet-disease relationships. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61 (1):122-131.
200. Salmeron J MJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL & Willett WC Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. . *JAMA* 1997;277:472-477.
201. Nora Saul MDM. USING THE GLYCEMIC INDEX IN DIABETES MANAGEMENT; Consider carbohydrate quality to achieve blood glucose control.

. *AJN* 2010;110(7).

202. Chiu CJ LS, Willett WC, Wolever TM, Brand-Miller JC, Barclay AW, Taylor A Informing food choices and health outcomes by use of the dietary glycemic index. . *Nutr Rev* 2011;69:231-242.
203. Howlett J AM. Glycemic response and health: summary of a workshop. . *Am J Clin Nutr* 2008;87: 212S-216S.
204. Farvid MS HF, Shokoohi M & Fallah A Glycemic index, glycemic load and their association with glycemic control among patients with type 2 diabetes. . *Eur J Clin Nutr* 2014;68:459-463.
205. Jenkins DJ KC, McKeown-Eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL, Vidgen E, Josse AR, Nguyen TH, Corrigan S, Banach MS, Ares S, Mitchell S, Emam A, Augustin LS, Parker TL, Leiter LA Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:2742-2753.
206. Yunsheng Ma BCO, Philip A. Merriam, David E. Chiriboga, Annie L. Culver, B.S.Pharm, Wenjun Li, James R. Hébert, Ira S. Ockene, Jennifer A. Griffith, Sherry L. Pagoto. A Randomized Clinical Trial Comparing Low-Glycemic Index versus ADA Dietary Education among Individuals with Type 2 Diabetes
Nutrition. 2008;24(1):45-56.
207. Afaghi A ZA, Afaghi M. Effect of low-glycemic load diet on changes in cardiovascular risk factors in poorly controlled diabetic patients. *ndian J Endocrinol Metab*. 2012;16(6):991-995.
208. Thomas DE EE. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *Br J Nutr*. 2010;104(6):797-802.
209. Ajala O EP, Pinkney J Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. . *Am J Clin Nutr*. 2013;97(505-516).
210. Augustin LS KC, Jenkins DJ, Willett WC, Astrup A, Barclay AW, Björck I, Brand-Miller JC, Brighenti F, Buyken AE, Ceriello A, La Vecchia C, Livesey G, Liu S, Riccardi G, Rizkalla SW, Sievenpiper JL, Trichopoulou A, Wolever TM, Baer-Sinnott S, Poli A, information A, Abstract. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC).
- . *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(9):795-815.
211. Buyken A TM, Heitkamp G, Vitelli F, Stehle P, Scherbaum WA et al. and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. . Relation of fibre intake to HbA1c and the prevalence of severe ketoacidosis and severe hypoglycaemia. *Diabetologia*. 1998;41:882-890.
212. Giacco R PM, Rivelles AA, Lasorella G, Giacco A, D'Episcopo L et al. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low glycemic index natural foods improve blood glucose control and reduces the number of hypoglycaemic events in type 1 diabetic patients. *DIABETES CARE*. 2000;23:1461-1466.
213. Toeller M BA, Heitkamp G, De Pergola G, Giorgino F, Fuller JH and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Fiber intake, serum cholesterol levels and cardiovascular disease in European individuals with type 1 diabetes. *DIABETES CARE*. 1999;22(2):B21-B28.
214. Chandalia M GA, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber in patients with type 2 diabetes *N Engl J Med*. 2000;342:1392-1398.
215. Toeller M BA, Heitkamp G, Cathelineau G, FerrissB, Micchael G and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Nutrient intakes as predictors of body weight in European people with type 1 diabetes. . *Int J Obes* 2001;25:1815-1822.

216. He M vDR, Rimm E, Hu FB, Qi L. Whole-grain, cereal fiber, bran, and germ intake and the risks of all-cause and cardiovascular disease-specific mortality among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 121:2162-2168.
217. Post RE, Mainous, A. G., 3rd, King, D. E., Simpson, K. N. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(1):16-23.
218. Silva FM KC, de Almeida JC, Steemburgo T, Gross JL, Azevedo MJ. . Fiber intake and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2013;71(12):790-801.
219. Smith CE, Tucker, K. L. Health benefits of cereal fibre: a review of clinical trials. *Nutr Res Rev*. 2011;24(1):118-131.
220. Flourie B, Vidon, N., Florent, C. H., Bernier, J. J. Effect of pectin on jejunal glucose absorption and unstirred layer thickness in normal man. *Gut*. 1984;25(9):936-941.
221. Kasubuchi M, Hasegawa, S., Hiramatsu, T., Ichimura, A., Kimura, I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015;7(4):2839-2849.
222. MJ F. Diabetes mellitus nutrition therapy: beyond the glycemic index. *Arch Intern Med* 2012;172:1660-1661.
223. Μπαμπινιώτης ΓΔ. ΛΕΞΙΚΟ ΤΗΣ ΝΕΑΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΓΛΩΣΣΑΣ. ΚΕΝΤΡΟ ΛΕΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ Ε.Π.Ε.; 2004.
224. Tannahill R. Food in History. Stein and Day. 1973:68-69.
225. "Prehistoric man ate flatbread 30,000 years ago: study". 2010.
226. McGee H. *On food and cooking*. Scribner; 2004.
227. Preedy VR, R.R. Watson, and V.B. Patel. *Flour and breads and their fortification in health and disease prevention*. . Elsevier/Academic Press; 2011.
228. Miguelonne Toussaint-Samat AB. The History of Food; Thus offering the three basic foodstuffs, observes Miguelonne Toussaint-Samat, Anthea Bell. 2009:201.
229. Chorleywood Industrial Bread Making Process. .
230. FAO. Cereal and Other Starch-based Staples: Are Consumption Patterns Changing? Joint Meeting of the Intergovernmental Group on Grains (30th Session) and the Intergovernmental Group on Rice (41st Session), in FAO Corporate Document Repository.; 2004; Rome.
231. Quilez J1 S-SJ. Salt in bread in Europe: potential benefits of reduction. *Nutr Rev*. 2012;70(11):666-678.
232. Dietlind Hanrieder UB, Joachim Beck. *Τρόφιμα:είδη,ποιότητα, εμπόριο*. . Εκδόσεις ΙΩΝ; 2008.
233. Francesca Scazzina SS-E, Nicoletta Pellegrini. The effect of dietary fibre on reducing the glycaemic index of bread. *British Journal of Nutrition*. 2013;109:1163–1174.
234. Nations FaAOotU. Cereal and Other Starch-based Staples: Are Consumption Patterns Changing? Joint Meeting of the Intergovernmental Group on Grains (30th Session) and the Intergovernmental Group on Rice (41st Session). 2004.
235. Fardet A LF, Lioger D, et al. . Parameters controlling the glycaemic response to breads. *Nutr Res Rev* 2006;19:18–25.
236. Juntunen KS NL, Liukkonen KH, et al. . Postprandial glucose, insulin, and incretin responses to grain products in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;75:254-262.
237. Wolever TM JD, Nineham R, et al. . Guar gum and reduction of post-prandial glycaemia: effect of incorporation into solid food, liquid food, and both. *Br J Nutr*. 1979;41:505-510.
238. Sydney TUo. Glycemic Index Database. <http://www.glycemicindex.com> 2012.

239. Berti C RP, Monti LD & Porrini M In vitro starch digestibility and in vivo glucose response of gluten-free foods and their gluten counterparts. . *Eur J Nutr* 2004;43:198-204.
240. Council WG. Definition of Whole Grains.
241. Akerberg A LHBI. Effects of amylose/amylopectin ratio and baking conditions on resistant starch formation and glycaemic indices. . *Journal of Cereal Science* 1998;28:71-80.
242. Hoebler C KA, Chiron H, Champ M & Barry JL Bioavailability of starch in bread rich in amylose: metabolic responses in healthy subjects and starch structure. . *European Journal of Clinical Nutrition* 1999;53:360-366.
243. Granfeldt Y DABI. Arepas made from high amylose corn flour produce favorably low glucose and insulin responses in healthy humans. . *Journal of Nutrition* 1995;125:459-465.
244. Alka Sharma BSYR. Resistant Starch: Physiological Roles and Food Applications. *Journal Food Reviews International* 2008;24(2):193-234.
245. Raben A TA, Christensen NJ, et al. . Resistant starch: the effect on postprandial glycemia, hormonal response, and satiety. . *Am J Clin Nutr* 1994;60:544-551.
246. Behall KM SD, Hallfrisch JG, et al. . Consumption of both resistant starch and beta-glucan improves postprandial plasma glucose and insulin in women. . *Diabetes Care* 2006;29:976-981.
247. Ranganathan S CM, Pechard C, et al. . Comparative study of the acute effects of resistant starch and dietary fibers on metabolic indexes in men. . *Am J Clin Nutr.* 1994;59:879-883.
248. Nestel P CMCA. Effects of long-term consumption and single meals of chickpeas on plasma glucose, insulin, and triacylglycerol concentrations. . *Am J Clin Nutr* 2004;79:390-395.
249. AP N. Health properties of resistant starch. . *Br Nutr Foundation Nutr Bull* 2005;30:27-54.
250. Granfeldt Y BIHB. On the importance of processing conditions, product thickness and egg addition for the glycaemic and hormonal responses to pasta: a comparison with bread made from 'pasta ingredients'. . *European Journal of Clinical Nutrition.* 1991;45:489-499.
251. A A. Qualite' nutritionnelle et effets me'taboliques des farines de ble' et du pain (Nutritional quality and metabolic effects of wheat flours and bread). 2002. Located at: PhD Thesis.
252. Jenkins DJ WT, Jenkins AL, Lee R, Wong GS & Josse R. Glycemic response to wheat products: reduced response to pasta but no effect of fiber. . *Diabetes Care* 1983;6:155-159.
253. Jenkins DJ WT, Jenkins AL, Giordano C, Giudici S, Thompson LU, Kalmusky J, Josse RG & Wong GS Low glycemic response to traditionally processed wheat and rye products: bulgur and pumpernickel bread. . *American Journal of Clinical Nutrition* 1986;43:516-520.
254. Liljeberg H GYBI. Metabolic responses to starch in bread containing intact kernels versus milled flour.

. *European Journal of Clinical Nutrition* 1992;46:561-575.

255. Leinonen K LK, Poutanen K, Uusitupa M & Mykkanen H Rye bread decreases postprandial insulin response but does not alter glucose response in healthy Finnish subjects.

. *European Journal of Clinical Nutrition* 1999;53:262-267.

256. I LHB. Bioavailability of starch in bread products. Postprandial glucose and insulin responses in healthy subjects and in vitro resistant starch content. . *European Journal of Clinical Nutrition* 1994;48:151-163.
257. Lund EK GJ, Brown JC, Wood PJ & Johnson IT Effect of oat gum on the physical properties of the gastrointestinal contents and on the uptake of D-galactose and cholesterol by rat small intestine in vitro. . *British Journal of Nutrition* 1989;62:91-101.
258. FX WPP-S. The role of viscous soluble fiber in the metabolic control of diabetes. A review with special emphasis on cereals rich in beta-glucan. *Diab Care*. 1997;20:1774-1780.
259. Liljeberg HG GYBI. Products based on a high fiber barley genotype, but not on common barley or oats, lower postprandial glucose and insulin responses in healthy humans. . *Journal of Nutrition* 1996;126:458-466.
260. Cavallero A ES, Brighenti F & Stanca A High (1 - 3, 1 - 4)-b-glucan barley fractions in bread making and their effects on human glycemic response. . *Journal of Cereal Science* 2002;36:59-66.
261. Pick ME HZ, Gee MI, Toth E, Garg ML & Hardin RT. Oat bran concentrate bread products improve long-term control of diabetes: a pilot study. . *Journal of the American Dietetic Association*. 1996;96:1254-1261.
262. Lu ZX WK, Muir JG, Mascara T & O'Dea K Arabinoxylan fiber, a byproduct of wheat flour processing, reduces the postprandial glucose response in normoglycemic subjects. . *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;71:1123-1128.
263. Lu ZX WK, Muir JG & O'Dea K Arabinoxylan fibre improves metabolic control in people with type II diabetes.

. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004;58:621-628.

264. Wood PJ BJ, Scott FW, Riedel KD, Wolynetz MS & Collin MW Effect of dose and modification of viscous properties of oat gum on plasma glucose and insulin following an oral glucose load. . *British Journal of Nutrition* 1994;72:731-743.
265. Brennan CS BD, Ellis PR & Schofield JD Effects of guar galactomannan on wheat bread microstructure and on the in vitro and in vivo digestibility of starch in bread. . *Journal of Cereal Science* 1996;24:151-160.
266. Darwiche G OE, Liljeberg HG, Kallinen N, Bjorgell O, Bjorck IM & Almer LO Measurements of the gastric emptying rate by use of ultrasonography: studies in humans using bread with added sodium propionate. . *American Journal of Clinical Nutrition* 2001;74:254-258.
267. IM LHB. Delayed gastric emptying rate as a potential mechanism for lowered glycemia after eating sourdough bread: studies in humans and rats using test products with added organic acids or an organic salt. . *American Journal of Clinical Nutrition* 1996;64:886-893.
268. Liljeberg HG LCBI. Sourdough fermentation or addition of organic acids or corresponding salts to bread improves nutritional properties of starch in healthy humans. . *Journal of Nutrition* 1995;125:1503-1511.
269. Ostman EM NM, Liljeberg Elmstahl HGM, Molin G & Bjorck IME. On the effect of lactic acid on blood glucose and insulin responses to cereal products: mechanistic studies in healthy subjects and in vitro. . *Journal of Cereal Science* 2002b;36:339-346.

270. Nilsson AC OE, Granfeldt Y, et al. Effect of cereal test breakfasts differing in glycemic index and content of indigestible carbohydrates on daylong glucose tolerance in healthy subjects. . *Am J Clin Nutr* 2008;87:645-654.
271. Nilsson AC OE, Holst JJ, et al. Including indigestible carbohydrates in the evening meal of healthy subjects improves glucose tolerance, lowers inflammatory markers, and increases satiety after a subsequent standardized breakfast. *J Nutr* 2008;138:732-739.
272. Brighenti F BL, Del Rio D, et al. Colonic fermentation of indigestible carbohydrates contributes to the second-meal effect. . *Am J Clin Nutr* 2006;83:817-822.
273. Nikoleta S, Stamataki AEY, Vaios T, Karathanos Non-cereal ingredients for the attenuation of glycaemic response to bread: a review of the clinical evidence. *Food Funct.* 2016;7:2926-2936.
274. Onyechi UA JPEP. African plant foods rich in non-starch polysaccharides reduce postprandial blood glucose and insulin concentrations in healthy human subjects. . *Br J Nutr* 1998;80:419-428.
275. Ellis PR AE, Leeds AR, et al. Guar bread: acceptability and efficacy combined. Studies on blood glucose, serum insulin and satiety in normal subjects. . *Br J Nutr.* 1981;46:267-276.
276. Ekström LM BI, Östman EM. An improved course of glycaemia after a bread based breakfast is associated with beneficial effects on acute and semi-acute markers of appetite. *Food Funct.* 2016;7:1040-1047.
277. Jenkins DJ WT, Leeds AR, et al. . Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. . *Br Med J* 1978;1:1392-1394.
278. Karhunen LJ JK, Flander SM, et al. . A psyllium fiber-enriched meal strongly attenuates postprandial gastrointestinal peptide release in healthy young adults. . *J Nutr* 2010;140:737-744.
279. Vuksan V JA, Dias AG, et al. . Reduction in postprandial glucose excursion and prolongation of satiety: possible explanation of the long-term effects of whole grain Salba (Salvia Hispanica L.). . *Eur J Clin Nutr* 2010;64:436-438.
280. Jenkins AL KV, Lyon MR, et al. . Reduction of postprandial glycemia by the novel viscous polysaccharide PGX, in a dose-dependent manner, independent of food form. . *J Am Coll Nutr* 2010;29:92-98.
281. Hall RS TS, Johnson SK. Australian sweet lupin flour addition reduces the glycaemic index of a white bread breakfast without affecting palatability in healthy human volunteers. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14(1):91-97.
282. Lee YP MT, Sipsas S, Barden A, Puddey IB, Burke V, Hall RS, Hodgson JM. Lupin-enriched bread increases satiety and reduces energy intake acutely. . *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):975-980.
283. Keogh J AF, Eisenhauer B, Inamdar A, Brand-Miller J. Food intake, postprandial glucose, insulin and subjective satiety responses to three different bread-based test meals. *Appetite.* 2011;57(3):707-710.
284. Coe SA CM, Armengol M, Ryan L. The polyphenol-rich baobab fruit (*Adansonia digitata* L.) reduces starch digestion and glycemic response in humans. *Nutr Res* 2013;33(11):888-896.
285. Coe S RL. White bread enriched with polyphenol extracts shows no effect on glycemic response or satiety, yet may increase postprandial insulin economy in healthy participants. *Nutr Res* 2016;36(2):193-200.

286. Jannie Yi Fang Yuan RJMS, Kate Daisy Harington, Fiona Maria van Loon, Anne Jacoba Wanders, Bernard Joseph Venn. The effects of functional fiber on postprandial glycemia, energy intake, satiety, palatability and gastrointestinal wellbeing: a randomized crossover trial. *Nutr J.* 2014;13(76).
287. Capriles VD AJ. Effects of prebiotic inulin-type fructans on structure, quality, sensory acceptance and glycemic response of gluten-free breads. *Food Funct.* 2013;4(1):104-110.
288. Marangoni F PA. The glycemic index of bread and biscuits is markedly reduced by the addition of a proprietary fiber mixture to the ingredients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18(9):602-605.
289. Suksomboon N PN, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(3):292-306.
290. Su-Que L Y-NM, Xing-Pu L, Ye-Lun Z, Guang-Yao S, Hui-Juan M. Effect of consumption of micronutrient enriched wheat steamed bread on postprandial plasma glucose in healthy and type 2 diabetic subjects. *Nutr J.* 2013;12(64).
291. Amalia E. Yanni NS, Maria Stoupaki, Panagiotis Konstantopoulos, Irene Pateras, Nikolaos Tentolouris, Despoina Perrea, Vaïos T. Karathanos. Cr-enriched yeast: beyond fibers for the management of postprandial glycemic response to bread. *Eur J Nutr.* 2016.
292. Cefalu W.T. HFB. Role of Chromium in Human Health and in Diabetes. *DIABETES CARE.* 2004;27:2741-2751.
293. Khan A BN, Polansky MM, Anderson RA. Insulin potentiating factor and chromium content of selected foods and spices. *Biol Trace Elem Res.* 1990;24(3):183-188.
294. JT1. K. Chromium content of foods and diets. *Biol Trace Elem Res.* 1992;32:9-18.
295. Ferreira OP, E. Vieira, J.G. Távarela. Brewer's *Saccharomyces* yeast biomass: characteristics and potential applications. in *Trends in Food Science & Technology.* 2010:77-84.
296. Talbott S MaKH. *Brewer's yeast (Saccharomyces cerevisiae), in The health professional's guide to dietary supplements.* . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
297. Schwarz KaWM. A glucose tolerance factor and its differentiation from factor 3. *Arch Biochem Biophys.* 1957;72(2):515-518.
298. Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. *J Nutr.* 1993;123(4):626-633.
299. Mertz W. Effects and Metabolism of Glucose Tolerance Factor *Nutr Rev.* 1975;33(5):129-135.
300. Vincent JB. Is the Pharmacological Mode of Action of Chromium(III) as a Second Messenger? *Biol Trace Elem Res* 2015;166:7-12.
301. Davis C MaJBV. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry.* 1997;36(15):4382-4385.
302. Dong F, Kandadi, M.R., Ren, J., Sreejayan, N. Chromium (D-phenylalanine)3 supplementation alters glucose disposal, insulin signaling, and glucose transporter-4 membrane translocation in insulin-resistant mice. *J Nutr.* 2008;138(10):1846-1851.

303. Wang ZQ, et al. Chromium picolinate enhances skeletal muscle cellular insulin signaling in vivo in obese, insulin-resistant JCR:LA-cp rats. . *J Nutr.* 2006;136(2):415-420.
304. Davis CM, Sumrall KH, J.B. Vincent. Abiologically activeform of chromium may activate a membrane phosphotyrosine phosphatase (PTP). *Biochemistry.* 1996;35:12963-12969.
305. Chen G LP, Pattar GR et al. Chromium activates glucose transporter 4 trafficking and enhances insulin-stimulated glucose transport 3T3-L1 adipocytes via a cholesterol-dependent mechanism. *Mol Endocrinol.* 2006;20:857-870.
306. Cefalu WT, Wang, Z. Q., Zhang, X. H., Baldor, L. C., Russell, J. C. Oral chromium picolinate improves carbohydrate and lipid metabolism and enhances skeletal muscle Glut-4 translocation in obese, hyperinsulinemic (JCR-LA corpulent) rats. . *J Nutr.* 2002;132(6):1107-1114.
307. Gropper S SJ, Groff L. *Advanced Nutrition and Human Metabolism.* Peter Marshal; 2005.
308. Holdsworth ESaEN. Effects of extracts of high- and low-chromium brewer's yeast on metabolism of glucose by hepatocytes from rats fed on high- or low-Cr diets. . *Br J Nutr.* 1990;63(3):623-630.
309. Evans GW, E.E. Roginski, and W. Mertz. Interaction of the glucose tolerance factor (GTF) with insulin. . *Biochem Biophys Res Commun.* 1973;50(3):718-722.
310. Grant APaJKM. The effect of brewers yeast containing glucose tolerance factor on the response to treatment in Type 2 diabetics. A short controlled study. . *Ulster Med J.* 1982;51(2):110-114.
311. Davies DM HE, Sherriff JL The isolation of glucose tolerance factors from brewer's yeast and their relationship to chromium. *Biochem Med.* 1985;33(3):297-311.
312. Haylock SJ, P.D. Buckley, and L.F. Blackwell. Separation of biologically active chromium-containing complexes from yeast extracts and other sources of glucose tolerance factor (GTF) activity. . *J Inorg Biochem.* 1983;18(3):195-211.
313. Weksler-Zangen S, Mizrahi, T., Raz, I., Mirsky, N. Glucose tolerance factor extracted from yeast: oral insulin-mimetic and insulin-potentiating agent: in vivo and in vitro studies. . *Br J Nutr.* 2012;108(5):875-882.
314. Tuman RW, J.T. Bilbo, and R.J. Doisy. Comparison and effects of natural and synthetic glucose tolerance factor in normal and genetically diabetic mice. . *DIABETES.* 1978;27(1):49-56.
315. Tokuda M KA, Wakamiya E, Oguni T, Mino M, Kagamiyama H. Glucose tolerance factor stimulates 3-O-methylglucose transport into isolated rat adipocytes. . *Biochem Biophys Res Commun* 1987;144(3):1237-1242.
316. Fischer Y, Thomas, J., Rose, H., Kammermeier, H. Alanine and hyperosmolarity are responsible for the stimulation of cardiomyocyte glucose transport by samples containing a glucose tolerance factor. . *Life Sci.* 1992;50(25):1963-1972.
317. Glinsmann WHaWM. Effect of trivalent chromium on glucose tolerance. *Metabolism.* 1966;15(6):510-520.
318. Freund H, Atamian, S., Fischer, J. E. Chromium deficiency during total parenteral nutrition. . *JAMA.* 1979;241(5):496-498.
319. Jeejeebhoy KN, Chu, R. C., Marliiss, E. B., Greenberg, G. R., Bruce-Robertson, A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1977;30(4):531-538.
320. RA A. Chromium and parenteral nutrition. *Nutrition.* 1995;11:83-86.
321. JB V. Chromium: celebrating 50 years as an essential element? *Dalton Trans.* 2010;39:3787-3794.

322. Morris BW, MacNeil, S., Hardisty, C. A., Heller, S., Burgin, C., Gray, T. A. Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. . *J Trace Elem Med Biol.* 1999;13(1-2):57-61.
323. Kazi TG, Afridi, H. I., Kazi, N., Jamali, M. K., Arain, M. B., Jalbani, N., Kandhro, G. A. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res.* 2008;122(1):1-18.
324. Ghosh D, Bhattacharya, B., Mukherjee, B., Manna, B., Sinha, M., Chowdhury, J., Chowdhury, S. Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus. . *J Nutr Biochem.* 2002;13(11):690-697.
325. Anderson RA CN, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *DIABETES.* 1997;46(11):1786-1791.
326. A. Ravina LS, A. Rubal, Nitsa Mirsky. Clinical use of trace element chromium(III) in the treatment of diabetes mellitus. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine.* 1995;8(3):183-190.
327. Nanzheng Cheng XZ, Hongli Shi, Wanling Wu, Jiamin Chi, Jianying Cheng, Richard A. Anderson. Follow-up survey of people in China with type 2 diabetes mellitus consuming supplemental chromium. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 1999;12(2):55-60.
328. Pei D HC, Hung YJ, Li JC, Lee CH, Kuo SW. The influence of chromium chloride-containing milk to glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Metabolism.* 2006;55(7):923-927.
329. Chen YL LJ, Hsia TL, Mao FC, Hsu CH, Pei D. The effect of chromium on inflammatory markers, 1st and 2nd phase insulin secretion in type 2 diabetes. *Eur J Nutr.* 2014;53(1):127-133.
330. Martin J WZ, Zhang XH, Wachtel D, Volaufova J, Matthews DE, Cefalu WT. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *DIABETES CARE.* 2006;29(8):1826-1832.
331. Balk EM, Tatsioni, A., Lichtenstein, A. H., Lau, J., Pittas, A. G. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. . *Diabetes Care.* 2007;30(8):2154-2163.
332. Patal PC CM, Jimeno CA. A meta-analysis on the effect of chromium picolinate on glucose and lipid profiles among patients with type 2 diabetes mellitus. . *Philippine Journal of Internal Medicine.* 2010;48(1):32-37.
333. Mohammad Abdollahi AF, Shekoufeh Nikfar, Meysam Seyedifar. Effect of Chromium on Glucose and Lipid Profiles in Patients with Type 2 Diabetes; A Meta-analysis Review of Randomized Trials. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2013;16(1):99-114.
334. Uusitupa MI KJ, Voutilainen E, Hersio K, Sarlund H, Pyorala KP, Koivisto PE, Lehto JT. Effect of inorganic chromium supplementation on glucose tolerance, insulin response, and serum lipids in noninsulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr.* 1983;38:404-410.
335. Abraham AS BB, Eylath U. The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. . *Metabolism.* 1992;41:768-771.
336. Lee NA RC. Beneficial effect of chromium supplementation on serum triglyceride levels in NIDDM. . *Diab Care.* 1994;17:1449-1452.
337. Nanne Kleefstra STH, Frank G.A. Jansman, Klaas H. Groenier, Rijk O.B. Gans, Betty Meyboom-de Jong, Stephan J.L. Bakker, Henk J.G. Bilo. Chromium Treatment Has No Effect in Patients With Poorly Controlled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes in an Obese Western Population

DIABETES CARE. 2006;29(3):521-525.

338. Guimarães MM MSCA, Silva MS. Chromium nicotinate has no effect on insulin sensitivity, glycemic control, and lipid profile in subjects with type 2 diabetes.

. *J Am Coll Nutr.* 2013;32(4):243-250.

339. Althuis MD, Jordan, N. E., Ludington, E. A., Wittes, J. T. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. . *Am J Clin Nutr.* 2006;76(1):148-155.
340. Kleefstra N, S.T. Houweling, and H.J. Bilo. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. . *Diab Care.* 2007;30(9):e102-e102.
341. Landman GW BH, Houweling ST, Kleefstra N. Chromium does not belong in the diabetes treatment arsenal: Current evidence and future perspectives. . *World J Diabetes.* 2014;5(2):160-164.
342. Wang ZQ QJ, Martin J, Zhang XH, Sereda O, Anderson RA, Pinsonat P, Cefalu WT. Phenotype of subjects with type 2 diabetes mellitus may determine clinical response to chromium supplementation. *Metabolism.* 2007;56(12):1652-1655.
343. Cefalu WT, Rood, J., Pinsonat, P., Qin, J., Sereda, O., Levitan, L., Anderson, R. A., Zhang, X. H., Martin, J. M., Martin, C. K., Wang, Z. Q., Newcomer, B. Characterization of the metabolic and physiologic response to chromium supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus. . *Metabolism.* 2010;59(5):755-762.
344. Mertz WaKS. Relation of glucose tolerance factor to impaired intravenous glucose tolerance of rats on stock diets. *Am J Physiol.* 1959;196(3):614-618.
345. Glinsmann WH, F.J. Feldman, and W. Mertz. Plasma chromium after glucose administration. . *Science.* 1966;152(3726):1243-1245.
346. Tuman RW, R.J. Doisy. Metabolic effects of the glucose tolerance factor (GTF) in normal and genetically based diabetic mice. *DIABETES.* 1977;26:820-826.
347. Nakhoul F, Abassi, Z., Morgan, M., Sussan, S., Mirsky, N. Inhibition of diabetic nephropathy in rats by an oral antidiabetic material extracted from yeast. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):S127-131.
348. Offenbacher EGaFXP-S. Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects. *DIABETES.* 1980;29(11):919-925.
349. Elwood JC, D.T. Nash, D.H. Streeten. Effect of high-chromium brewer's yeast on human serum lipids. . *J Am Coll Nutr.* 1982;1(3):263-274.
350. Racek J TL, Rajdl D, Mudrová V, Hunter D, Senft V. Influence of chromium-enriched yeast on blood glucose and insulin variables, blood lipids, and markers of oxidative stress in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res.* 2006;109(3):215-230.
351. Sharma S AR, Choudhary M, Jain S, Goyal S, Agarwal V. Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25(3):149-153.
352. Khosravi-Boroujeni H RA, Ravanshad S, Esmailzadeh A. Favorable effects on metabolic risk factors with daily brewer's yeast in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia: a semi-experimental study. *J Diabetes Complicat.* 2012;4(2):153-158.
353. Racek J SC, Moesgaard S, Mainz J, Fabry J, Müller L, Ráková K. Effect of chromium-enriched yeast on fasting plasma glucose, glycated haemoglobin and serum lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin. *Biol Trace Elem Res.* 2013;155(1):1-4.
354. Payam Hosseinzadeh MHJ, Seyed-Ali Mostafavi, Mahmoud Djalali, Hoda Derakhshanian, Hossein Hajianfar, Ahmad Bahonar, Abolghassem Djazayeri.

- Brewer's Yeast Improves Glycemic Indices in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Prev Med*. 2013;4(10):1131-1138.
355. Payam Hosseinzadeh AD, Seyed-Ali Mostafavi, Mohammad Hassan Javanbakht, Hoda Derakhshanian, Abbas Rahimiforoushani, Mahmoud Djalali. Brewer's Yeast Improves Blood Pressure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Iranian Journal of Public Health* 2013;42(6):602-609.
 356. Król E KZ, Byks H, Bogdański P, Pupek-Musialik D. Effects of chromium brewer's yeast supplementation on body mass, blood carbohydrates, and lipids and minerals in type 2 diabetic patients. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143(2):726-737.
 357. Cust AE SM, van Bakel MM, Halkjaer J, Olsen A, Agnoli C, Psaltopoulou T, Buurma E, Sonestedt E, Chirlaque MD, Rinaldi S, Tjønneland A, Jensen MK, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Nöthlings U, Chloptsios Y, Zylis D, Mattiello A, Caini S, Ocké MC, van der Schouw YT, keie G, Parr CL, Molina-Montes E, Manjer J, Johansson I, McTaggart A, Key TJ, Bingham S, Riboli E, Slimani N Total dietary carbohydrate, sugar, starch and fibre intakes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2009;4:S37-S60.
 358. Preuss HG GP, Lieberman S, Anderson RA Effects of different chromium compounds on blood pressure and lipid peroxidation in spontaneously hypertensive rats. *Clin Nephrol* 1997;47(5):325-330.
 359. Peng M YX. Controlling diabetes by chromium complexes: The role of the ligands. *J Inorg Biochem* 2015;146:97-103.
 360. Hoffman NJ PB, Habegger KM, Sealls W, Tackett L, Elmendorf JS. Chromium enhances insulin responsiveness via AMPK. *J Nutr Biochem* 2014;25(5):565-572.
 361. Uusitupa MI ML, Siitonen O, Laakso M, Sarlund H, Kolehmainen P,, Rasanen T, Kumpulainen JT, Pyorala KP. Chromium supplementation in impaired glucose tolerance of elderly: effects on blood glucose plasma insulin, C-peptide and lipid levels. *Br J Nutr*. 1992;68:209-216.
 362. Onakpoya I PP, Ernst E Chromium supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Rev* 2013;14(6):496-507.
 363. Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults. . 2013.
 364. Sobrino Crespo C PCA, Puebla Jiménez L, Barrios V, Arilla Ferreiro E Peptides and food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;24(5):58.