ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

«Αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά και η σχέση του με τη Διατροφή»

Φοιτήτρια:

Αικατερίνη Κατσιβαρδά ΑΜ:2574

Επιβλέπουσα:

Θεονύμφη Ταβλαδάκη

Σητεία, Μάιος 2024

HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS SCIENCES

THESIS

for the Undergraduate Degree

SUBJECT: «Confront of Type 2 Diabetes Mellitus in children and its relationship with Nutrition»

EDITORS: Aikaterini Katsivarda YD: 2574

SUPERVISOR: Theonymfi Tavladaki

Sitia, May 2023

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Αποδέχομαι ότι η Βιβλιοθήκη μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Ευχαριστίες,

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια μου για την ηθική στήριξη που μου προσέφεραν όλο αυτό το διάστημα καθώς και για την αμέριστη συμπαράστασή τους.

Επίσης, τις καθηγήτριες κα Σφακιανάκη, κα Ταβλαδάκη και την κα Νικολάκη για την συμβολή τους στην περάτωση της εργασίας.

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) στα παιδιά είναι ακόμη πιο ανησυχητικός και πολύπλοκος από ό,τι ο ΣΔ2 στους ενήλικες, καθώς έχει αποδειχθεί ότι είναι μια ιδιαίτερα επιθετική μορφή νόσου που σχετίζεται με υψηλά ποσοστά θεραπευτικής αποτυχίας και οδηγεί σε περισσότερες επιπλοκές συγκριτικά με τους ενήλικες. Σκοπός της έρευνας αυτής ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ΣΔ2 και διατροφής στα παιδιά. Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση επιστημονικών άρθρων από το PubMed, το Science Direct και το Medline. Τα κριτήρια εισαγωγής των άρθρων στη μελέτη ήταν: άρθρα στην αγγλική γλώσσα, άρθρα δημοσιευμένα κατά το διάστημα 2013-2023, έρευνες με δείγμα παιδιά, πρωτογενείς μελέτες, άρθρα με ελεύθερα προσβάσιμο όλο το περιεχόμενό τους. Συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση 8 έρευνες. Διαπιστώθηκε ότι η υψηλότερη συνολική πρόσληψη ενέργειας, η χαμηλή συχνότητα οικογενειακών πρωινών και βραδινών, οι κακές διατροφικές συνήθειες των γονέων, η μη κατανάλωση πρωινού, η συχνή κατανάλωση έτοιμου φαγητού, οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο πλάσμα και οι αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας αυξάνουν τον κίνδυνο απόκτησης ΣΔ2 στα παιδιά. Από την άλλη, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε παιδιά με ΣΔ2 μειώνει τον ΔΜΣ, την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και την HbA_{1c}. Είναι επιτακτική ανάγκη να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες αναφορικά με το ΣΔ2 στα παιδιά και το ρόλο που μπορεί να έχει η διατροφή τόσο στην πρόληψη όσο και στην αποτελεσματική αντιμετώπισης του ΣΔ2.

Λέξεις κλειδιά:

σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, παιδιατρικός διαβήτης, διατροφή, διατροφικές συνήθειες, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children is even more worrisome and complex than T2DM in adults, as it has been shown to be a particularly aggressive form of the disease associated with high rates of treatment failure and leading to more complications compared to adults. The purpose of this research was to investigate the relationship between T2DM and nutrition in children. A systematic review of scientific articles from PubMed, Science Direct and Medline was performed. The inclusion criteria of the articles in the study were: articles in the English language, articles published during the period 2013-2023, research with a sample of children, primary studies, articles with freely accessible all their content. Eight studies were included in the systematic review. It was found that higher total energy intake, low frequency of family breakfasts and dinners, poor parental eating habits, not eating breakfast, frequent consumption of prepared food, lower plasma vitamin C concentrations, and increases in branched-chain amino acid concentrations increase the risk of acquiring T2DM in children. On the other hand, vitamin D supplementation in children with T2DM reduces BMI, alanine aminotransferase and HbA_{1c}. It is imperative that more studies be conducted regarding T2DM in children and the role that nutrition can have in both prevention and effective treatment of T2DM.

Key words:

type 2 diabetes mellitus, pediatric diabetes, diet, eating habits, glycated hemoglobin

Περιεχόμενα

Περίληψη v

Abstract vi

Περιεχόμενα vii

Κατάλογος Εικόνων ix

Κατάλογος Πινάκων xi

Εισαγωγή 1

Σκοπός 1

Μεθοδολογία 2

Περιγραφή μελετών 3

1. Κεφάλαιο: Σακχαρώδης Διαβήτης 4

1.1 Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 στα παιδιά 4

1.1.1 Ορισμός 4

1.1.2 Επιδημιολογία 5

1.1.3 Παθοφυσιολογία 6

1.1.4 Διάγνωση 10

1.1.5 Κλινική εικόνα 11

1.1.6 Παράγοντες κινδύνου 12

1.1.7 Επιπλοκές 16

1.1.8 Πρόληψη 20

1.1.8.1 Ο ρόλος της διατροφής 23

1.2 Θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 στα Παιδιά 26

1.2.1 Φαρμακολογική 29

1.2.2 Μη φαρμακολογική 34

1.2.2.1 Άσκηση 34

1.2.2.2 Ψυχολογικές παρεμβάσεις 35

1.2.2.3 Διατροφή 36

1.3 Διατροφική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 39

2. Κεφάλαιο: Σχέση Διατροφής και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά (Μελέτες) 49

2.1 Ενεργειακή πρόσληψη και ΣΔ2 49

2.2 Οικογενειακά γεύματα και ΣΔ2 49

2.3 Επιρροή της διατροφής των γονέων και ΣΔ2 50

2.4 Κατανάλωση πρωινού και ΣΔ2 51

2.5 Έτοιμο φαγητό και ΣΔ2 51

2.6 Βιταμίνη D και ΣΔ2 52

2.7 Βιταμίνη C και ΣΔ2 52

2.8 Αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας και ΣΔ2 53

Συζήτηση 60

Συμπεράσματα 65

Βιβλιογραφία 66

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 0-1 Διάγραμμα ροής PRISMA 3

Εικόνα 1-1 Παγκόσμιες εκτιμήσεις για τα ποσοστά επίπτωσης του ΣΔ2 σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 20 ετών το 2021 5

Εικόνα 1-2 Κυρίαρχοι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη του ΣΔ2 8

Εικόνα 1-3 Μηχανισμοί αντίστασης στην ινσουλίνη 9

Εικόνα 1-4 Μεταγραφική ρύθμιση της μιτοχονδριακής βιογένεσης 9

Εικόνα 1-5 Παθοφυσιολογία του ΣΔ2 στα παιδιά 10

Εικόνα 1-6 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου και πιθανοί παθομηχανισμοί σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, που οδηγούν σε παχυσαρκία και παιδιατρικό ΣΔ2 16

Εικόνα 1-7 Έλεγχος για επιπλοκές και συννοσηρότητες του διαβήτη σε παιδιά με ΣΔ2 ... 18

Εικόνα 1-8 Τακτική παρακολούθηση παιδιών με ΣΔ2 για συννοσηρότητες και χρόνιες επιπλοκές 18

Εικόνα 1-9 Αντιμετώπιση του νεοεμφανιζόμενου διαβήτη σε νέους υπέρβαρους ή παχύσαρκους με κλινική υποψία ΣΔ2 29

Εικόνα 1-10 Οι ενδοκυτταρικοί στόχοι της μετφορμίνης και οι μηχανισμοί που διέπουν την αναστολή της γλυκονεογένεσης 30

Εικόνα 1-11 Μηχανισμός δράσης της λιραγλουτίδης στο μεταβολισμό χυλομικρών και λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας στον ΣΔ2 31

Εικόνα 1-12 Μηχανισμός δράσης της ινσουλίνης 32

Εικόνα 1-13 Διαχείριση του νεοεμφανιζόμενου διαβήτη σε παχύσαρκους νέους 33

Εικόνα 1-14 Ρόλος άσκησης στον ΣΔ2 34

Εικόνα 1-15 Ο ρόλος της διατροφής στον ΣΔ2 39

Εικόνα 1-16 Σχέση μεταξύ μεταβολισμού λιπιδίων, ενεργειακού μεταβολισμού, φλεγμονής και αντίστασης στην ινσουλίνη 40

Εικόνα 1-17 Εναλλαγή μεταξύ οργάνων αμινοξέων στη μετα-απορροφητική κατάσταση και μετά τα γεύματα στον διαβήτη 44

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1-1 Διαφορές ΣΔ2 σε ενήλικες και παιδιά 4

Πίνακας 1-2 Διάγνωση ΣΔ2 10

Πίνακας 2-1. Σύνοψη μελετών 54

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια σύνθετη, χρόνια μεταβολική νόσος, με ετερογενή αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου σε κοινωνικό επίπεδο και συμπεριφορική, περιβαλλοντική και γενετική ευαισθησία. Συνδέεται με σοβαρές επιπλοκές, αλλά η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη της θεραπείας μπορεί να αποτρέψει ή να καθυστερήσει την εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών (Temneanu, Trandafir & Purcarea, 2016).

Η ανησυχητική αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας στα παιδιά παγκοσμίως σχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συννοσηροτήτων, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2), το μεταβολικό σύνδρομο, η μη αλκοολική λιπώδη νόσος του ήπατος, η αποφρακτική άπνοια ύπνου και πολλά άλλα προβλήματα υγείας (Zhao et al., 2017).

Ο ΣΔ2 στα παιδιά είναι ακόμη πιο ανησυχητικός και πολύπλοκος, καθώς έχει αποδειχθεί ότι είναι μια ιδιαίτερα επιθετική μορφή νόσου που σχετίζεται με υψηλά ποσοστά θεραπευτικής αποτυχίας και οδηγεί σε πολύ πιο πρώιμες επιπλοκές από τη μορφή της νόσου που ξεκινά από τους ενήλικες. Η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι απαραίτητη για την πρόληψη ή τουλάχιστον την καθυστέρηση των επιπλοκών και τη βελτίωση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων (Serbis et al., 2021).

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής είναι ένα σημαντικό προκαταρκτικό σχέδιο θεραπείας για τον ΣΔ2. Δεδομένου ότι πολλοί νέοι με ΣΔ2 είναι υπέρβαροι, οργανωμένες πρωτοβουλίες απώλειας βάρους, όπως πιο υγιεινές δίαιτες, μέτρια άσκηση και μειωμένες τάσεις για καθιστική ζωή, βοηθούν ένα ευρύ φάσμα ασθενών. Όλες αυτές οι δραστηριότητες στοχεύουν στο να βοηθήσουν τους νέους να μειώσουν το βάρος μακροπρόθεσμα. Οι νέοι με ΣΔ2 είναι πιο πιθανό να δεσμευτούν σε αλλαγές στον τρόπο ζωής τους με τη συμμετοχή ολόκληρης της οικογένειάς τους (Zhao et al., 2017).

Σκοπός

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ΣΔ2 και διατροφής στα παιδιά.

Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε είναι η συστηματική ανασκόπηση. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση επιστημονικών άρθρων από το PubMed, το Science Direct και το Medline.

Τα κριτήρια εισαγωγής των άρθρων στη μελέτη ήταν τα εξής:

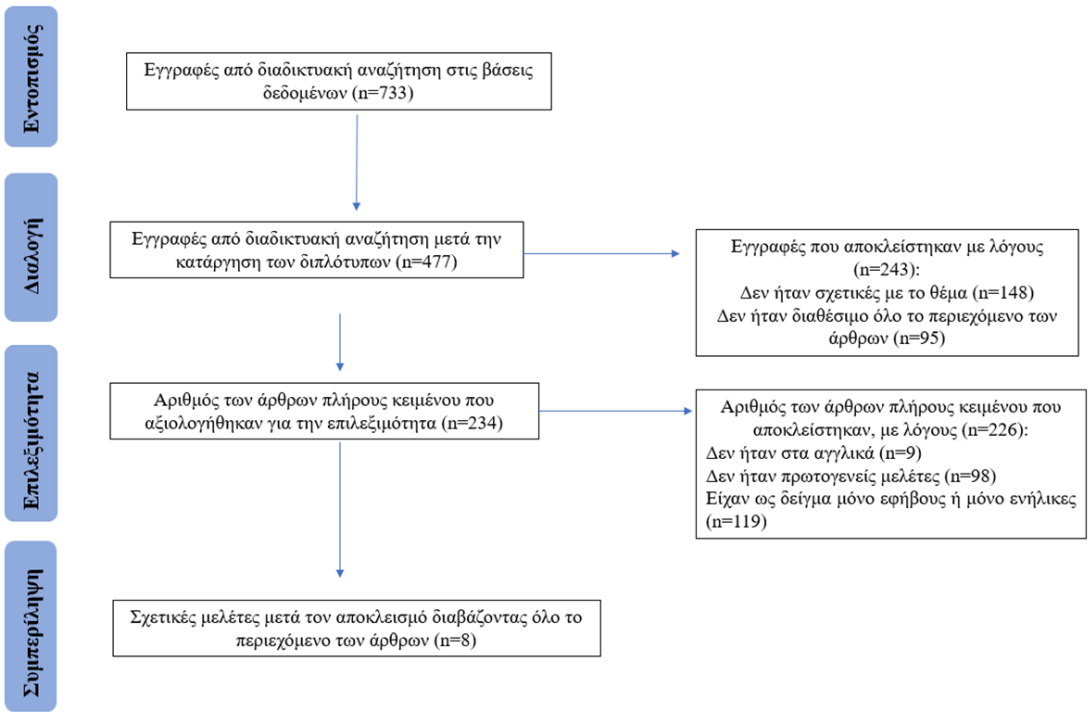
- Άρθρα γραμμένα στην αγγλική γλώσσα
- Άρθρα δημοσιευμένα κατά το διάστημα 2013-2023
- Άρθρα που έχουν ως δείγμα παιδιά
- Άρθρα που είναι είτε πρωτογενείς μελέτες
- Άρθρα με ελεύθερα προσβάσιμο όλο το περιεχόμενό τους.

Τα κριτήρια αποκλεισμού των άρθρων στη μελέτη ήταν τα εξής:

- Άρθρα γραμμένα σε άλλη γλώσσα πέραν της αγγλικής
- Άρθρα δημοσιευμένα πριν το 2013
- Άρθρα που έχουν ως δείγμα μόνο εφήβους ή ενήλικες
- Άρθρα που είναι δευτερογενείς μελέτες
- Άρθρα με ελεύθερη προσβάσιμη μόνο την περίληψή τους και όχι όλο το περιεχόμενό τους.

Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε για την αναζήτηση των άρθρων ήταν: ‘diabetes mellitus type 2’ OR ‘diabetes type 2’ OR ‘pediatric diabetes type 2’ AND ‘children’ OR ‘childhood’ AND ‘nutrition’ OR ‘nutritional management’ OR ‘diet’ OR ‘dietary patterns’.

Με την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε βρέθηκαν 733 άρθρα. Μετά την κατάργηση των διπλότυπων ελέγχθηκαν τα 477. Από τα άρθρα αυτά 148 έρευνες εξαιρέθηκαν γιατί δεν ήταν σχετικές με το θέμα και 95 αποκλείστηκαν γιατί δεν ήταν διαθέσιμο όλο το περιεχόμενο των άρθρων. Έπειτα, αξιολογήθηκαν 234 άρθρα πλήρους κειμένου. Από αυτά, καταργήθηκαν 9 άρθρα γιατί δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα, 98 άρθρα γιατί δεν ήταν πρωτογενείς μελέτες και 119 άρθρα γιατί είχαν ως δείγμα είτε μόνο εφήβους είτε μόνο ενήλικες. Έτσι, συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση 8 έρευνες.



Εικόνα 0-1 Διάγραμμα ροής PRISMA

Περιγραφή μελετών

Στη συστηματική αυτή ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 8 μελέτες αντιπροσωπεύοντας συνολικά ένα δείγμα 13300 παιδιών. Πέντε μελέτες ήταν συγχρονικές (Donin et al., 2014a; Donin et al., 2014b; Donin et al., 2016; Donin et al., 2018; Mahmood et al., 2022), μια ήταν προοπτική κοόρτης (McCormack et al., 2013), μια ήταν αναδρομική (Nwosu & Maranda, 2014), ενώ μια ήταν και συγχρονική και προοπτική (Mahmood et al., 2023). Τέσσερις μελέτες είχαν ως δείγμα αποκλειστικά παιδιά (Donin et al., 2014a; Donin et al., 2014b; Donin et al., 2016; Donin et al., 2018), 2 είχαν ως δείγμα και γονείς και παιδιά (Mahmood et al., 2022; Mahmood et al., 2023) και άλλες 2 είχαν ως δείγμα παιδιά και εφήβους (McCormack et al., 2013; Nwosu & Maranda, 2014).

1. Κεφάλαιο: Σακχαρώδης Διαβήτης

1.1 Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 στα παιδιά

1.1.1 Ορισμός

Ο ΣΔ2 χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία που κυρίως οφείλεται είτε σε ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, είτε σε αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (Olokoba, Olusegun & Olokoba, 2012).

Ο ΣΔ2 θεωρείται συχνά ως ‘’διαβήτης των ενηλίκων’’. Όμως, δύναται να υπάρξει και στην παιδική ηλικία. Ο επιπολασμός του είναι συχνότερος σε ηλικιωμένους, όμως η αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας έχει οδηγήσει σε υψηλό επιπολασμό του ΣΔ2 και σε νεότερα ηλικιακά άτομα (Roden & Shulman, 2019).

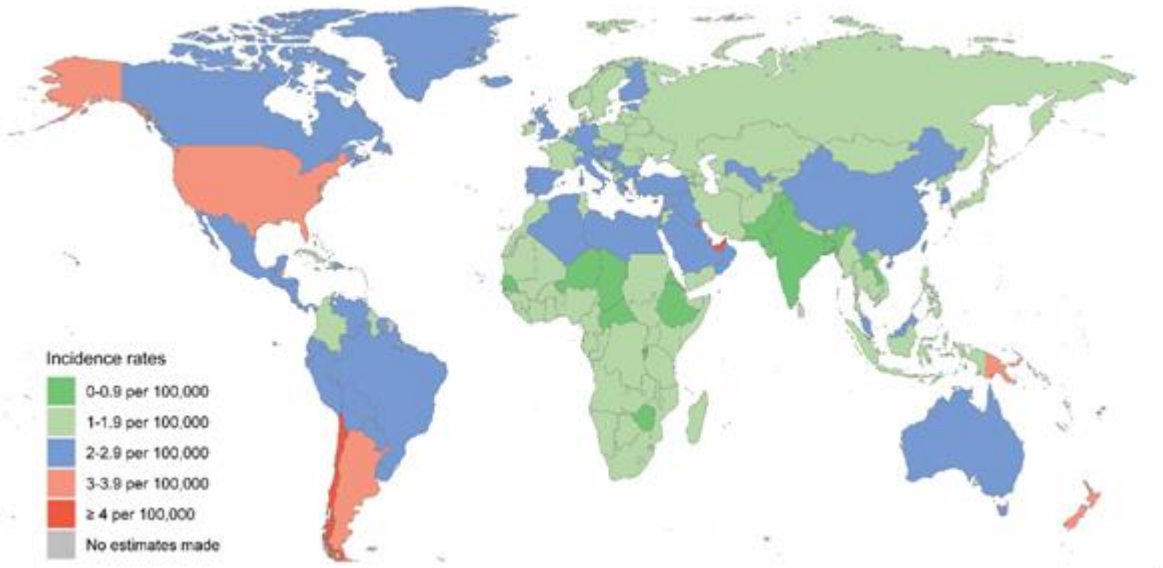
Πίνακας 1-1 Διαφορές ΣΔ2 σε ενήλικες και παιδιά

Παράμετροι	Ενήλικες	Παιδιά
Ηλικία εμφάνισης	>40 ετών	> 10 ετών
Έναρξη	Ύπουλη	Ύπουλη/συμπτώματα υπεργλυκαιμίας
Φύλο	Επηρεάζει και τα 2 φύλα	Επηρεάζει πιο πολύ τα κορίτσια
Μείωση λειτουργίας των βήτα κυττάρων του παγκρέατος	Ύπουλη	Γρήγορη
Θεραπεία	Τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής, διάφορα είδη αντιδιαβητικών φαρμάκων	Τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής, μετφορμίνη, ινσουλίνη, λιραγλουτίδη
Επιπλοκές/Συννοσηρότητες	Καθυστερούν	Εμφανίζονται νωρίς (συνήθως 2 χρόνια μετά την έναρξη)

(Πηγή: Temneanu, Trandafir & Purcarea, 2016)

1.1.2 Επιδημιολογία

Μέχρι και πριν από 30 χρόνια, ο ΣΔ2 εμφανιζόταν σπάνια στον παιδιατρικό πληθυσμό και γι' αυτό αναφερόταν ως «διαβήτης ενηλίκων». Σταδιακά, και ειδικά από την είσοδο του 21ου αιώνα, σε αρκετές χώρες παρατηρήθηκε αυξανόμενη συχνότητα ΣΔ2 στους νέους, μετά από αύξηση τόσο του επιπολασμού όσο και του βαθμού παιδικής παχυσαρκίας. Έχει υπολογιστεί ότι το 2021 υπήρχαν περίπου 41.600 νέες περιπτώσεις διαγνωσμένου ΣΔ2 σε παιδιά παγκοσμίως. Περίπου το 30% αυτών είναι στην περιοχή του Δυτικού κόσμου, ενώ οι τρεις χώρες με τον υψηλότερο εκτιμώμενο αριθμό περιστατικών είναι η Κίνα, η Ινδία και οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Wu et al., 2022).



Εικόνα 1-1 Παγκόσμιες εκτιμήσεις για τα ποσοστά επίπτωσης του ΣΔ2 σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 20 ετών το 2021

(Πηγή: Wu et al., 2022)

Ο ΣΔ2 στην παιδική ηλικία εξακολουθεί να είναι σχετικά σπάνιος στην Ευρώπη (περίπου 2 ανά 100.000 παιδιά), την Αυστραλία (περίπου 2 ανά 100.000 παιδιά) και την Ιαπωνία (περίπου 3 ανά 100.000 παιδιά) (Schober et al., 2005; Rotteveel et al., 2007; McMahon et al., 2004; Tajima & Morimoto, 2012). Τα ποσοστά ΣΔ2 είναι υψηλότερα για τις φυλετικές και εθνοτικές μειονότητες. Οι Αμερικανοί ιθαγενείς νέοι έχουν το μεγαλύτερο ποσοστό. Οι επιπολασμοί κυμαίνονται από 1 περιπτώσεις ανά 1000 νέους μεταξύ των Πρώτων Εθνών στη Μανιτόμπα κι έως πάνω από 53 περιπτώσεις ανά 1000 νέους μεταξύ των Ινδιάνων Pima στην Αριζόνα (Dean, 1998; Dabelea et al., 1998). Στις ΗΠΑ, μια έκθεση του 2009

διαπίστωσε ότι ο επιπολασμός του ΣΔ2 για τα νεαρά άτομα των μειονοτήτων, ηλικίας 10 - 19 ετών, ήταν 1 ανά 1000 περιπτώσεις για τους αμερικανούς ινδούς, για τους μαύρους, και για τους ισπανόφωνους (McMahon et al., 2004).

Επιπλέον, ο ΣΔ2 εμφανίζεται περισσότερο στις μεγαλύτερες ηλικίες των παιδιών. Η μελέτη SEARCH for Diabetes in Youth διαπίστωσε ότι ενώ το ποσοστό ΣΔ2 για παιδιά ηλικίας 0 έως 9 ετών ήταν 1 ανά 100.000 νέους, για παιδιά ηλικίας 10 έως 19 ετών αυξήθηκε σε 42 ανά 100.000 νέους (Liese et al., 2006). Η ηλικία αιχμής εμφάνισης ΣΔ2 στα παιδιά συμπίπτει με το χρόνο της εφηβείας, καθώς η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι από τα 12 έως τα 16 έτη. Τα ποσοστά ΣΔ2 ήταν επίσης υψηλότερα στα κορίτσια παρά στα αγόρια, πιθανότατα επειδή τα κορίτσια είναι πιο ανθεκτικά στην ινσουλίνη και έχουν περισσότερο υποδόριο λίπος από τα αγόρια (Dabelea et al., 2014).

1.1.3 Παθοφυσιολογία

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και οι διαταραχές στην έκκριση ινσουλίνης είναι κρίσιμοι παράγοντες στην παθοφυσιολογία του ΣΔ2. Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος ως απόκριση στις αυξανόμενες αρτηριακές συγκεντρώσεις γλυκόζης. Η απελευθέρωση ινσουλίνης πρώτης φάσης κορυφώνεται 2-4 λεπτά μετά την αρχική αύξηση των αρτηριακών επιπέδων γλυκόζης και πέφτει απότομα σε 10-15 λεπτά, ενώ η απελευθέρωση ινσουλίνης δεύτερης φάσης είναι πιο σταδιακή, επιτυγχάνοντας σταθερή κατάσταση σε 2-3 ώρες μετά την αρχική αύξηση των αρτηριακών επιπέδων γλυκόζης. Υπό συνθήκες αντίστασης στην ινσουλίνη, τα β-κύτταρα διεγείρονται για να εκκρίνουν περισσότερη ινσουλίνη από ό,τι σε φυσιολογικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη συνθήκες. Η ανεπαρκής έκκριση ινσουλίνης, ειδικά παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, γλυκολιποτοξικότητας και παχυσαρκίας, έχει ως αποτέλεσμα υπεργλυκαιμία και τελικά ΣΔ2 (Cerf, 2013).

Η ανάπτυξη του ΣΔ2 έχει παραδοσιακά περιγραφεί ως μια διαδικασία αύξησης της αντίστασης στην ινσουλίνη που σχετίζεται με την ηλικία και συνοδεύεται από μείωση της λειτουργίας των β-κυττάρων και ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης. Τα άτομα με προδιάθεση για ΣΔ2 έχουν πιθανώς έναν πρωτεύοντα γενετικό παράγοντα που βλάπτει τη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Αυτή η υπόθεση βασίζεται, εν μέρει, σε μελέτες που

καταδεικνύουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης πρώτης και δεύτερης φάσης μεταξύ υγιών, γλυκαιμικών και ευαίσθητων στην ινσουλίνη συγγενών πρώτου βαθμού με ΣΔ2. Επίσης, ο ΣΔ2 σε συνδυασμό με την παχυσαρκία ή άλλους παράγοντες, όπως η ηλικία, αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη για να υπερκαλύψουν την εγγενώς περιορισμένη έκκριση ινσουλίνης (Fu, Gilbert & Liu, 2013).

Η λειτουργία των β-κυττάρων σχετίζεται με την κυτταρική ακεραιότητα (Halban, 1994). Τα κύτταρα αυτά παράγουν ινσουλίνη, η οποία αρχικά σχηματίζεται ως προ-ινσουλίνη. Όσο ωριμάζει, υφίσταται διαφοροποίηση της προ-ινσουλίνης μέσω πρωτεϊνών του ενδοπλασματικού δικτύου (ER). Έπειτα, η προ-ινσουλίνη πηγαίνει στο σωμάτιο Golgi (GA), και από εκεί οδηγείται σε κυστίδια. Αργότερα υφίσταται διάσπαση και γίνεται C-πεπτίδιο και τέλος σχηματίζεται η ινσουλίνη (Boland, Rhodes & Grimsby, 2017).

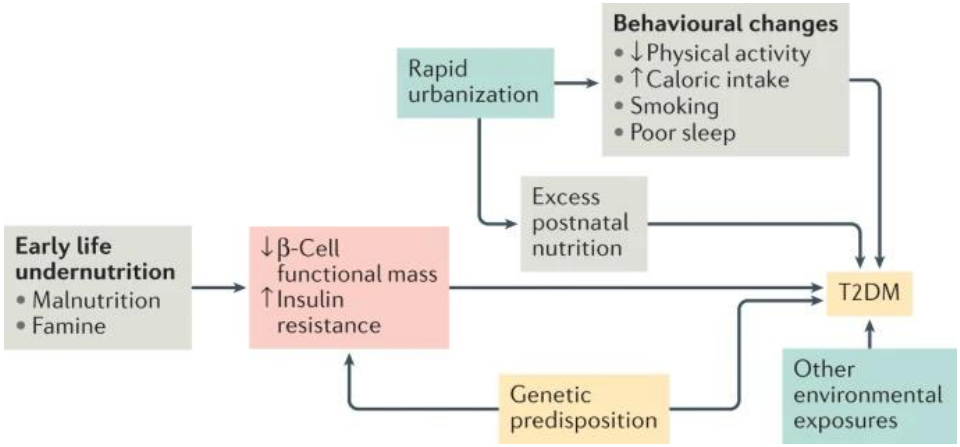
Όταν η ινσουλίνη ωριμάσει, αποθηκεύεται σε κοκκώδη μορφή μέχρι να γίνει ενεργοποίηση της απελευθέρωσής της. Αυτό γίνεται από την απόκριση των υψηλών επιπέδων γλυκόζης, των ορμονών, των λιπαρών οξέων και των αμινοξέων. Με την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος, η συγκέντρωση της γλυκόζης ανιχνεύεται από τα β-κύτταρα κατά κύριο λόγο με τη βοήθεια του μεταφορέα γλυκόζης 2 (GLUT2). Πρόκειται για μια πρωτεΐνη που ρόλος της είναι να αντιλαμβάνεται τα επίπεδα γλυκόζης των β-κυττάρων. Με την είσοδο της, υφίσταται ενεργοποίηση ο καταβολισμός της γλυκόζης κι έτσι αυξάνεται η ενδοκυτταρική αναλογία ATP / ADP (τριφωσφορική αδενοσίνη/διφωσφορική αδενοσίνη). Η αύξηση αυτή δημιουργεί εκπόλωση των μεμβρανών και διευκολύνει την είσοδο Ca^{2+} στα κύτταρα, το οποίο προκαλεί εξωκυττάρωση της ινσουλίνης (Rorsman & Ashcroft, 2018).

Η ενίσχυση του Ca^{2+} μπορεί να γίνει και μέσω των υποδοχέων ρανοδίνης (RYR) (Islam, 2002). Η απελευθέρωση ινσουλίνης μπορεί να γίνει και μέσω της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Η cAMP κινητοποιεί εκκριτικά κυστίδια με ινσουλίνη οδηγώντας στην εξάντληση των ενδοκυτταρικών δεξαμενών Ca^{2+}, και συνεπώς προκαλώντας αύξηση των συγκεντρώσεων Ca^{2+} εξωκυτταρικά (Cuinas et al., 2016).

Επιστημονικά έχει αποδειχθεί ότι όταν δυσλειτουργούν τα β-κύτταρα συνεπάγεται ο κυτταρικός τους θάνατος. Πρόσφατα όμως, διαπιστώθηκε ότι αυτή η δυσλειτουργία ίσως να οφείλεται σε μια αλληλεπίδραση περιβάλλοντος-μοριακών οδών κυτταρικής βιολογίας. Όταν ένα άτομο καταναλώνει περίσσια ποσότητα φαγητού, η υπερλιπιδαιμία και η

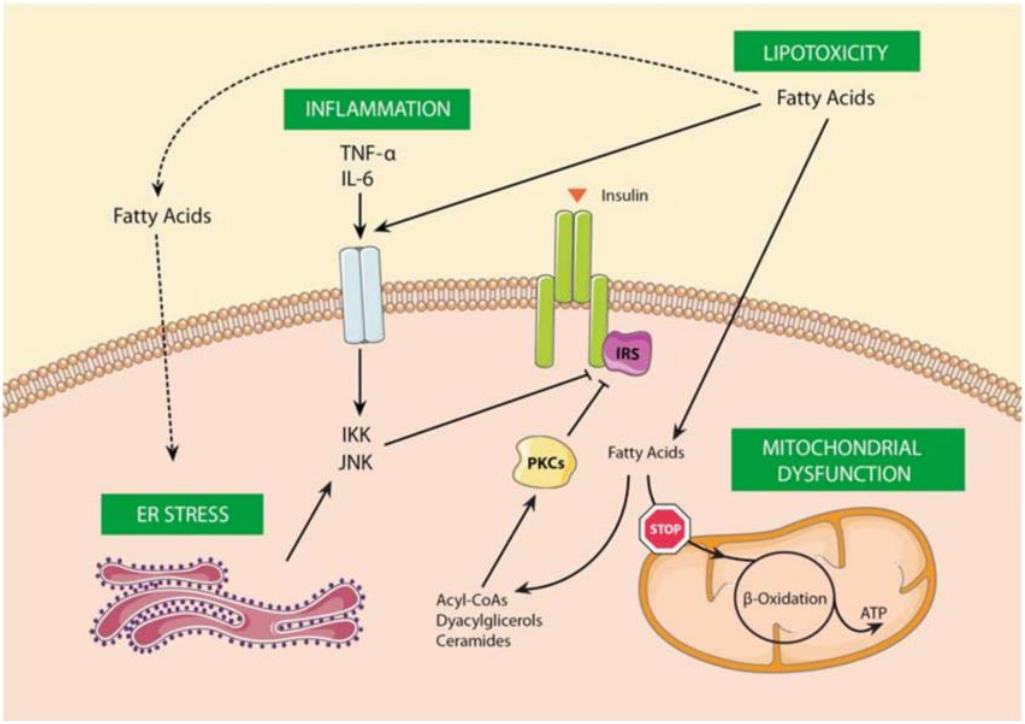
υπεργλυκαιμία το χαρακτηρίζουν, προωθώντας έτσι τη χρόνια φλεγμονή και την ινσουλινοαντίσταση. Στην περίπτωση αυτή, τα β-κύτταρα υφίστανται τοξικότητα, όπως για παράδειγμα οξειδωτικό στρες, στρες ER, κλπ, και εξαιτίας της συνταράσσεται η κυτταρική ακεραιότητα (Christensen & Gannon, 2019).

Μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος έχουν εντοπίσει περισσότερες από 130 γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με ΣΔ2, επίπεδα γλυκόζης ή επίπεδα ινσουλίνης (Yamamoto et al., 2019). Ωστόσο, αυτές οι παραλλαγές εξηγούν λιγότερο από το 15% της κληρονομικότητας της νόσου. Υπάρχουν πολλές δυνατότητες να εξηγηθεί η πλειονότητα της κληρονομικότητας του ΣΔ2, συμπεριλαμβανομένης της ετερογένειας της νόσου, των αλληλεπιδράσεων γονιδίου-γονιδίου και της επιγενετικής. Οι περισσότερες παραλλαγές ΣΔ2 βρίσκονται σε μη κωδικοποιημένες γονιδιωματικές περιοχές. Ορισμένες παραλλαγές, όπως αυτές στο KCNQ1, εμφανίζουν ισχυρές επιδράσεις από το γονέα προέλευσης. Είναι πιθανό τα παιδιά μητέρων που φέρουν KCNQ1 να γεννιούνται με μειωμένη λειτουργική μάζα των β-κυττάρων παγκρεάτος και να είναι λιγότερο ικανά να αυξήσουν την έκκριση ινσουλίνης όταν εκτίθενται στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Ένας άλλος τομέας ιδιαίτερου ενδιαφέροντος ήταν η αναζήτηση σπάνιων παραλλαγών που προστατεύουν από τον ΣΔ2, όπως οι μεταλλάξεις λειτουργικής απώλειας στο SLC30A8, οι οποίες θα μπορούσαν να προσφέρουν πιθανούς νέους στόχους φαρμάκων για τον ΣΔ2 (Hoang Do & Thorn, 2015).



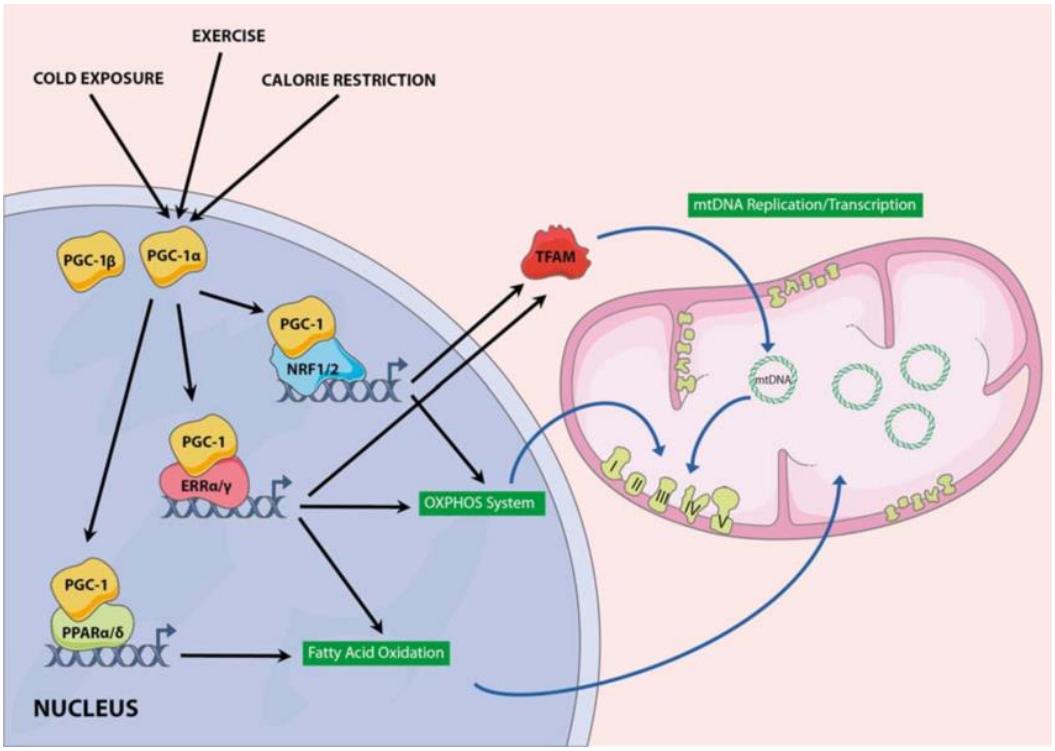
Εικόνα 1-2 Κυρίαρχοι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη του ΣΔ2

(Πηγή: Ke et al., 2022)



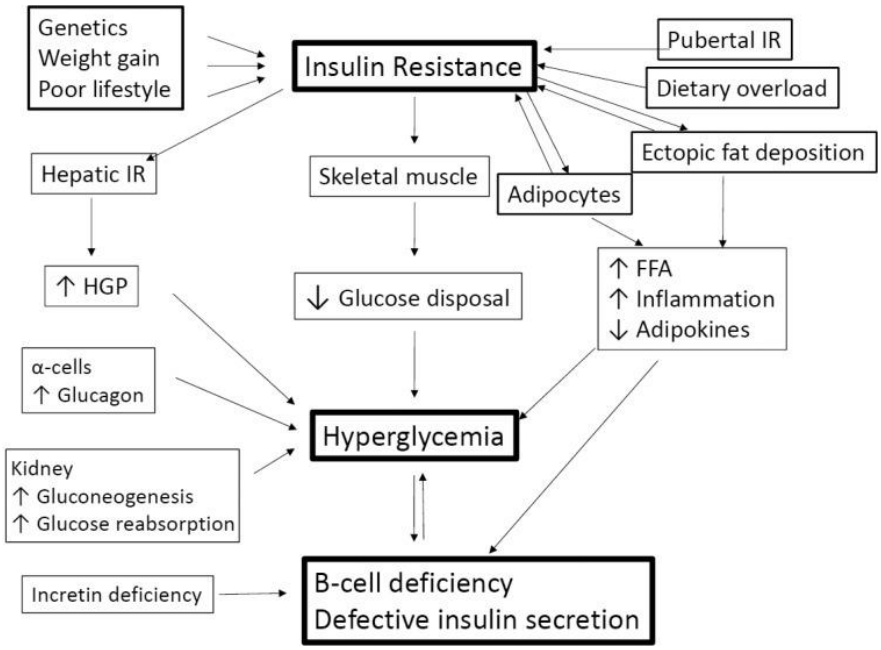
Εικόνα 1-3 Μηχανισμοί αντίστασης στην ινσουλίνη

(Πηγή: Zamora & Villena, 2014)



Εικόνα 1-4 Μεταγραφική ρύθμιση της μιτοχονδριακής βιογένεσης

(Πηγή: Zamora & Villena, 2014)



Εικόνα 1-5 Παθοφυσιολογία του ΣΔ2 στα παιδιά

(Πηγή: Valaiyapathi, Gower & Ashraf, 2020)

1.1.4 Διάγνωση

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για τη διάγνωση του ΣΔ2 απαιτούνται οι εξής τιμές (WHO, 2007):

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 126 mg/dl
- Δοκιμή ανοχής γλυκόζης, 2 ώρες μετά τη στοματική δόση γλυκόζη πλάσματος ≥ 200 mg/dl

Μια τιμή σακχάρου μεγαλύτερη από 200 mg/dl συνδυαστικά με ορισμένα συμπτώματα ΣΔ2 και μια τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη ή ίση με 48 mmol / mol συνιστά μια διάγνωση ΣΔ2. Η Διεθνής Επιτροπή Εμπειρογνωμόνων το 2009 ανέφερε ότι για τη διάγνωση του ΣΔ2 απαιτείται μια τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη ή ίση με 48 mmol / mol (International Expert Committee, 2009). Η άποψη αυτή προτάθηκε και από την American Diabetes Association (2010).

Πίνακας 1-2 Διάγνωση ΣΔ2

	Γλυκόζη 2 ωρών	Γλυκόζη νηστείας	HbA_{1c}
Μειωμένη γλυκαιμία νηστείας	< 140 mg/dL	110-125 mg/dL	42-46 mmol/mol
Μειωμένη ανοχή γλυκόζης	≥ 140 mg/dL	< 126 mg/dL	42-46 mmol/mol
Σακχαρώδης διαβήτης	≥ 200 mg/dL	≥ 126 mg/dL	≥ 48 mmol/mol

(Πηγή: American Diabetes Association, 2012)

Και στους ενήλικες, είναι απαραίτητος ένας αποτελεσματικός έλεγχος του ΣΔ2, καθώς η μη αναγνωρισμένη υπεργλυκαιμία θα προκαλέσει τελικά απειλητική για τη ζωή μικροαγγειακή και μακροαγγειακή βλάβη. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Παιδιατρικού και Εφηβικού Διαβήτη του 2014, στους περισσότερους πληθυσμούς ο έλεγχος του ΣΔ2 εκτός ερευνητικού περιβάλλοντος δεν είναι οικονομικά αποδοτικός. Ο στοχευμένος έλεγχος παραμένει η καλύτερη επιλογή. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής, καθώς και η Αμερικανική Εταιρεία Διαβήτη, προτείνουν ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος του διαβήτη ξεκινά μόλις οι νέοι με υψηλές βαθμολογίες ΔΜΣ (>85^{o} εκατοστημόριο) φτάσουν τα δέκα χρόνια, ιδιαίτερα όσα παιδιά ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου: όσοι έχουν οικογένεια με διαβήτη, είναι μέλη φυλετικών/εθνοτικών μειονοτήτων υψηλού κινδύνου ή εμφανίζουν συμπτώματα αντίστασης στην ινσουλίνη όπως η μέλαινα ακάνθωση. Για αυτά τα παιδιά, ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται κάθε δύο χρόνια, με FPG ή OGTT. Το FPG είναι μια πιο βολική και οικονομικά αποδοτική διαγνωστική εξέταση, αν και οι δοκιμές OGTT και τα τυχαία μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορούν να επιβεβαιώσουν τον διαβήτη. Τα αποτελέσματα από μελέτες που χρησιμοποιούσαν HbA_{1c} για τον έλεγχο ασθενών ήταν ασυνεπή καθώς το ένα τρίτο των παιδιών με ΣΔ2 είχαν φυσιολογικές τιμές HbA_{1c} (Zhao et al., 2017).

1.1.5 Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα του ΣΔ2 συνήθως αναπτύσσονται σε αργό ρυθμό. Μάλιστα, είναι δυνατό κάποιος να έχει ΣΔ2 επί χρόνια και να μην το ξέρει. Παρόλα αυτά, τα συμπτώματα είναι τα εξής (Ramachandran, 2014) :

- Αυξημένη όρεξη
- Πολυουρία
- Ανεξήγητη απώλεια βάρους
- Πολυδιψία
- Θολή όραση
- Κούραση
- Συχνές λοιμώξεις
- Πληγές αργής επούλωσης
- Φαγούρα
- Μούδιασμα/μυρμήγκιασμα στα άκρα
- Σκούρες περιοχές δέρματος, συνήθως στο λαιμό και στις μασχάλες

1.1.6 Παράγοντες κινδύνου

Γενικότερα, διάφοροι παράγοντες ευθύνονται για την εμφάνιση του ΣΔ2. Σε αυτούς τους παράγοντες συγκαταλέγονται και οι περιβαλλοντικοί και οι γονιδιακοί. Ένα πλήθος γενετικών παραγόντων είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση του ΣΔ2. Επίσης η παχυσαρκία, η έλλειψη άσκηση, η υπερκατανάλωση τροφής, και το στρες παίζουν ρόλο στην εμφάνιση ΣΔ2 (Galicia-Garcia et al., 2020).

Τα παιδιά με έναν ή και τους δυο γονείς με ΣΔ2 έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΣΔ2. Η ισχυρότερη κληρονομικότητα ΣΔ2 εμφανίζεται στα μονοζυγωτικά δίδυμα. Η παθογένεση του ΣΔ2 σχετίζεται με την ανωμαλία των γονιδίων στα μόρια, τα οποία είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της γλυκόζης. Σε γενικές γραμμές, οι γονιδιακοί παράγοντες ευθύνονται για το 30% της παθογένεσης του ΣΔ2 (Galicia-Garcia et al., 2020).

Επιπλέον, τα παιδιά των οποίων οι μητέρες ανέπτυξαν διαβήτη κύησης και τα παιδιά τα οποία γεννήθηκαν πρόωρα έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν ΣΔ2 (Blotsky et al., 2019; Sheiner, 2020; Kajantie et al., 2010; Crump et al., 2020). Στην αναδρομική μελέτη κοόρτης τους, ο Blotsky και οι συνεργάτες του (2019) διαπίστωσαν ότι τα παιδιά

με μητέρες με διαβήτη κύησης έχουν 1,77 περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΣΔ2 κατά την παιδική ηλικία και 2,53 περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΣΔ2 κατά την εφηβεία. Ο Kajantie και οι συνεργάτες του (2010) στη μελέτη κοόρτης τους βρήκαν ότι τα παιδιά που έχουν γεννηθεί πριν τις 35 βδομάδες κύησης έχουν 1,68 περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΣΔ2, ενώ ο Crump και οι συνεργάτες του (2020) στην πρόσφατη μελέτη κοόρτης τους βρήκαν ότι τα παιδιά που έχουν γεννηθεί πριν τις 37 βδομάδες κύησης έχουν 1,26 περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΣΔ2.

Ένας σημαντικός παράγοντας παθογένεσης είναι η παχυσαρκία. Η παχυσαρκία σπλαχνικού λίπους σχετίζεται με μειωμένη μυϊκή μάζα προκαλώντας έτσι ινσουλινοαντίσταση. Επίσης, διατροφικές αλλαγές όπως η αυξημένη κατανάλωση λίπους και σακχάρων και η μειωμένη κατανάλωση φυτικών ινών εγκυμονούν κίνδυνο για ανάπτυξη παχυσαρκίας και ΣΔ2. Είναι σημαντικό να αναφερθεί, ότι ακόμη και το υπερβολικό βάρος έχει συσχετιστεί με 4-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔ2 (Kaku, 2010).

Ο τρόπος ζωής και οι περιστασιακές συνθήκες μπορεί να αυξήσουν τη γενετική ευαισθησία στον ΣΔ2. Το βασικό μεταβολικό ελάττωμα της νόσου είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, διαφόρων βαθμών, η οποία οδηγεί σε μετέπειτα προοδευτική ινσουλινοπενία. Η παχυσαρκία σχετίζεται με τον ΣΔ2, καθώς ο διαστελλόμενος λιπώδης ιστός, ο οποίος αναπτύσσεται σε παχύσαρκους ασθενείς, συνθέτει και εκκρίνει πρωτεΐνες σηματοδότησης, όπως η λεπτίνη και ο παράγοντας άλφα νέκρωσης όγκου (TNFα). Αυτοί οι μεταβολίτες μεταβάλλουν την έκκριση ινσουλίνης και την ευαισθησία των υποδοχέων. Τόσο σε πειραματικές όσο και σε κλινικές συνθήκες, έχει βρεθεί ότι προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτή η σχέση παχυσαρκίας και ΣΔ2 επιδεινώνει την υπεργλυκαιμία και διαταράσσει περαιτέρω τον φυσιολογικό μεταβολισμό. Ο καθιστικός τρόπος ζωής, σε συνδυασμό με δίαιτες πλούσιες σε θερμίδες, έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της παχυσαρκίας και του διαβήτη 2 σε όλο τον κόσμο. Οι χυμοί και τα ζαχαρούχα ποτά είναι μια σημαντική πηγή αυτών των πρόσθετων θερμίδων στη διατροφή των νέων. Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες οι Αμερικανοί αύξησαν κατά μέσο όρο την ημερήσια κατανάλωση θερμίδων τους κατά 300 kcal. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες του τρόπου ζωής περιλαμβάνουν χαμηλότερα ποσοστά σωματικής άσκησης μεταξύ των νέων. Οι λόγοι για λιγότερες σωματικές δραστηριότητες μπορεί να περιλαμβάνουν τον αυξημένο

χρόνο οθόνης παρακολουθώντας τηλεόραση ή παίζοντας βιντεοπαιχνίδια (Zhao et al., 2017).

Η διατροφή στη Δύση αποτελείται από υψηλές ποσότητες υδατανθράκων και λιπών, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης, των κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (VLDLs), και των χυλομικρών (CMs), τα οποία έχουν μεγάλες ποσότητες τριγλυκεριδίων. Έτσι, αυξάνονται οι συγκεντρώσεις αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS), γεγονός που δημιουργεί ανωμαλίες στα φλεγμονώδη μόρια. Οι φλεγμονές είναι επαγωγείς οξειδωτικού στρες. Η αύξηση των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου έχουν συνδεθεί με την ινσουλινοαντίσταση και την παθογένεση του ΣΔ2. Το οξειδωτικό περιβάλλον δημιουργεί μιτοχονδριακές ανωμαλίες και ενεργοποιεί τη παραγωγή υπεροξειδίου και NADPH οξειδάσης. Η αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου αποτελεί οδό για δυσλειτουργική αγγειογένεση, ενεργοποίηση φλεγμονωδών οδών και επιγενετικών αλλαγών (Dali-Youcef et al., 2013).

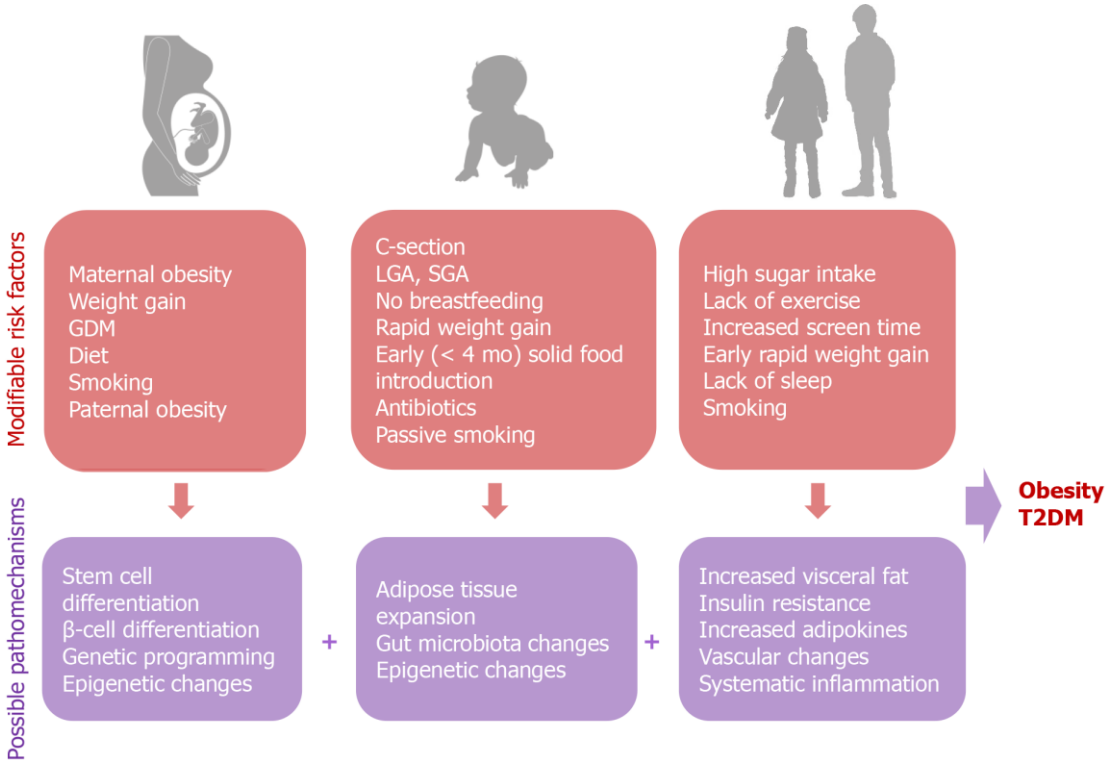
Σε μακροοικονομικό επίπεδο, η επιδημία ΣΔ2 έχει αποδοθεί στην αστικοποίηση και τις περιβαλλοντικές μεταβάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών του προτύπου εργασίας από βαριά εργασία σε καθιστική εργασία, τη μηχανοποίηση και τις βελτιωμένες μεταφορές. Η οικονομική ανάπτυξη και οι περιβαλλοντικές μεταβάσεις οδήγησαν σε δραστικές αλλαγές στα συστήματα παραγωγής, επεξεργασίας και διανομής τροφίμων και αύξησαν την προσβασιμότητα σε ανθυγιεινά τρόφιμα. Οι εγκαταστάσεις εστιατορίων γρήγορου φαγητού γνώρισαν εκθετική παγκόσμια επέκταση τις τελευταίες δεκαετίες. Αυτή η αυξημένη διαθεσιμότητα fast food έχει συμβάλει σε ανθυγιεινές δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες, μεγάλα μεγέθη μερίδων και μεγάλες ποσότητες επεξεργασμένου κρέατος, εξαιρετικά επεξεργασμένοι υδατάνθρακες, ζαχαρούχα ποτά και ανθυγιεινά λίπη. Επίσης, υπάρχει αυξημένη παραγωγή βοείου κρέατος, χοιρινού κρέατος, γαλακτοκομικών προϊόντων, αυγών και πουλερικών. Ένα άλλο χαρακτηριστικό της διατροφικής μετάβασης είναι η αυξημένη επεξεργασία των δημητριακών. Η άλεση και η επεξεργασία σιτηρών ολικής αλέσεως για την παραγωγή εξευγενισμένων δημητριακών, όπως το λευκό ρύζι και το εξευγενισμένο αλεύρι σίτου, μειώνουν το θρεπτικό περιεχόμενο των δημητριακών, συμπεριλαμβανομένων των ινών, των μικροθρεπτικών συστατικών και των φυτοχημικών τους (Ley et al., 2014).

Η έλλειψη σωματικής άσκησης και η καθιστική ζωή εγκυμονούν κίνδυνο για ΣΔ2 και παχυσαρκία και χρόνιων φλεγμονών. Στην περίπτωση αυτή, προφλεγμονώδη μόρια βρίσκονται στο αίμα και μέσα σε κάποιους ιστούς (π.χ. ιντερλευκίνη 6) αναπτύσσονται μεταβολικές φλεγμονές. Ακόμη, η IL-1 σχετίζεται με προβλήματα στα β-κύτταρα και απόπτωση (Hummasti & Hotamisligil, 2010).

Είναι επίσης ενδιαφέρον, ότι τα αφροαμερικανικά παιδιά (ηλικίας 7 - 11 ετών) έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης από τα λευκά παιδιά παρόμοιας ηλικίας. Μερικοί συγγραφείς έχουν προτείνει ενδομήτριες επιδράσεις αφού τα νεογνά της Νότιας Ασίας έχουν, κατά μέσο όρο, αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και ινσουλίνης, παράγοντες που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη διαβήτη (Zhao et al., 2017).

Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί ότι δυσλειτουργίες στην εντερική δυσβίωση σχετίζεται με το ΣΔ2. Η δίαιτα χαμηλών λιπαρών είναι ικανή να προξενήσει ανεξέλεγκτη παραγωγή λιποπολυσακχαριτών, γεγονός που οδηγεί σε ινσουλινοαντίσταση. Επίσης, η εντερική δυσβίωση διαταράσσει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων προάγοντας εντερικό φραγμό και δημιουργεί πολλαπλασιασμό β-κυττάρων (Sircana et al., 2018).

Τέλος, έχουν βρεθεί πάνω από 2.600 MicroRNAs τα οποία σχετίζονται με την ανάπτυξη του ΣΔ2. Μερικά από αυτά είναι: miR-184, miR132, miR-7. Η υπερβολική έκφραση του miR-7 προκαλεί μειώσεις στην έκκριση ινσουλίνης, και η υπερβολική έκφραση του miR-375 προκαλεί ανωμαλίες στην εξωκυττάρωση και στην έκκριση ινσουλίνης (Ofori et al., 2017; LaPierre & Stoffel, 2017; Latreille et al., 2014).



Εικόνα 1-6 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου και πιθανοί παθομηχανισμοί σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, που οδηγούν σε παχυσαρκία και παιδιατρικό ΣΔ2

(Πηγή: Serbis et al., 2021)

1.1.7 Επιπλοκές

Οι τραυματισμοί στα αιμοφόρα αγγεία είναι οι κύριες μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ2. Η κατάσταση αυξάνει την πιθανότητα καρδιαγγειακών παθήσεων κατά δύο φορές. Οι μακροαγγειακές ασθένειες περιλαμβάνουν τη στεφανιαία νόσο, η οποία ευθύνεται για το 75% των θανάτων σε διαβητικούς ασθενείς, το εγκεφαλικό επεισόδιο και την περιφερική αγγειακή νόσο. Τα μικρά αιμοφόρα αγγεία είναι κατεστραμμένα ιδιαίτερα στα μάτια, τα νεφρά και τα νεύρα. Η βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία του αμφιβληστροειδούς του ματιού, γνωστή ως διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, οδηγεί σε σταδιακή απώλεια όρασης και τύφλωση. Στα νεφρά, η βλάβη είναι γνωστή ως διαβητική νεφροπάθεια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ουλές ιστών, απώλεια πρωτεΐνης και μακροχρόνιες

δυσλειτουργίες των νεφρών. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μεταμοσχεύσεις νεφρού ή αιμοκάθαρση. Η βλάβη των νεύρων, γνωστή ως διαβητική νευροπάθεια, είναι η πιο κοινή επιπλοκή του διαβήτη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, αλλοιωμένη αίσθηση πόνου και έλκη στα πόδια. Τελικά, οι τραυματισμοί των νεύρων θα μπορούσαν να βλάψουν το δέρμα ή να απαιτήσουν ακρωτηριασμό. Η εγγύς διαβητική νευροπάθεια προκαλεί επίσης επώδυνη μυϊκή βλάβη και μυϊκή αδυναμία (Zhao et al., 2017).

Οι νέοι με ΣΔ2 έχουν υψηλότερο κίνδυνο για επιπλοκές σε σύγκριση με τους ενήλικες με ΣΔ2. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος δεν σχετίζεται με τα γλυκαιμικά επίπεδα ή τη διάρκεια της νόσου, αλλά αντίθετα σχετίζεται με υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. Για παράδειγμα, στη μελέτη TODAY, το 14% των ασθενών είχαν δραστικά αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, το 13% είχε μέτριες αυξήσεις στη λευκωματίνη των ούρων και το 80% είχε καταθλιπτικά ποσοστά HDL χοληστερόλης (Copeland et al., 2011). Σε μια άλλη μελέτη, την SEARCH, το 92% των νέων με ΣΔ2 είχαν μεταβολικό σύνδρομο (Rodriguez et al., 2006). Ομοίως, μεταξύ των νέων των Καναδικών Πρώτων Εθνών με ΣΔ2, το 13% αυτών, κατά μέσο όρο, είχαν δραστικά αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση (Sellers, Yung & Dean, 2007). Στη μελέτη SEARCH, το 4% των νέων με ΣΔ2 ανέπτυξαν αμφιβληστροειδοπάθεια και το 28% ανέπτυξαν μικρολευκωματινουρία (Rodriguez et al., 2006).

Complication/ Comorbid condition	Indications and intervals for screening	Screening test
Neuropathy	Yearly screening commencing at diagnosis of diabetes	Questioned and examined for: • Symptoms of numbness, pain, cramps and paresthesia • Vibration sense • Light touch and ankle reflexes
Retinopathy	Yearly screening commencing at diagnosis of diabetes	• 7-standard field, stereoscopic-colour fundus photography with interpretation by a trained reader (gold standard); or • Direct ophthalmoscopy or indirect slit-lamp fundoscopy through dilated pupil; or • Digital fundus photography
Nephropathy	Yearly screening commencing at diagnosis of diabetes	• First morning (preferred) or random ACR • Abnormal ACR requires confirmation at least 1 month later with either a first morning ACR or timed overnight urine collection for ACR • Repeated sampling should be done every 3 to 4 months over a 6- to 12-month period to demonstrate persistence
Dyslipidemia	Screening should commence at diagnosis of diabetes and yearly thereafter	Fasting TC, HDL-C, TG, calculated LDL-C
Hypertension	At diagnosis of diabetes and every diabetes-related clinical encounter thereafter (at least twice annually)	BP measurement using appropriately sized cuff
NAFLD	Yearly screening commencing at diagnosis of diabetes	ALT and/or fatty liver on ultrasound
PCOS	Yearly clinical screening commencing at diagnosis of diabetes in pubertal females	Clinical assessment on history and physical exam for oligo/amenorrhea, acne and/or hirsutism
OSA	At baseline, and yearly clinical screening	Symptoms suggestive of obstructive sleep apnea include: snoring, apneas, morning headaches, fatigue, daytime sleepiness, nocturia and enuresis
Depression	Screening at diagnosis and yearly thereafter	Clinical assessment on history of symptoms of depression, including fatigue, depressed or irritable mood, loss of interest or pleasure, feelings of worthlessness or guilt
Binge Eating	Screening at diagnosis and yearly thereafter	Clinical assessment on history: frequency of having lost control while eating, eating unusually large amounts

ACR, albumin-to-creatinine ratio; *ALT*, alanine aminotransferase; *BP*, blood pressure; *HDL-C*, high-density lipoprotein cholesterol; *LDL-C*, low-density lipoprotein cholesterol; *NAFLD*, non-alcoholic fatty liver disease; *OSA*; obstructive sleep apnea; *PCOS*, polycystic ovary syndrome; *TC*, total cholesterol; *TG*, triglycerides.

Εικόνα 1-7 Έλεγχος για επιπλοκές και συννοσηρότητες του διαβήτη σε παιδιά με ΣΔ2

(Πηγή: Panagiotopoulos, Hadjiyannakis & Henderson, 2018)

Evaluation	Test performed	Testing frequency
Hypertension	BP measurement with appropriately-sized cuff	At the time of diagnosis and at each routine visit; more frequently if elevated
Dyslipidemia	Non-fasting or fasting lipid panel	At diagnosis once glycemic control is achieved. Annually thereafter, more frequently if abnormal
NAFLD	Liver transaminases	At diagnosis and annually thereafter
Retinopathy	Dilated eye examination or retinal imaging	At diagnosis and annually thereafter, or as per ophthalmologist's advice
Nephropathy	In a spot specimen urine albumin-to-creatinine ratio	Repeat annually. If abnormal, repeat on at least two occasions during the next 3-6 mo
Neuropathy	Foot examination (pulses and ankle reflex); sensory testing for vibration (tuning fork) and sensation (10-g monofilament)	Repeat annually. If abnormal, refer to neurologist
Psychosocial assessment	Screen for depression, eating disorders, risk-taking behaviors, or other psychosocial dysfunction	Repeat at each routine visit or as needed. If abnormal, refer to mental health professionals

BP: Blood pressure; NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease.

Εικόνα 1-8 Τακτική παρακολούθηση παιδιών με ΣΔ2 για συννοσηρότητες και χρόνιες επιπλοκές

(Πηγή: Serbis et al., 2021)

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για υπέρταση θα πρέπει να ξεκινά όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά τη διάγνωση του ΣΔ2, καθώς το 15%-30% των παχύσαρκων εφήβων με ΣΔ2 διαγιγνώσκονται με υψηλή αρτηριακή πίεση, ενώ ορισμένοι είναι υπερτασικοί ήδη στη διάγνωση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετράται με ένα κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας σε όλες τις τακτικές επισκέψεις υγείας. Εάν η αρτηριακή πίεση παραμένει αυξημένη παρά τις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, πρέπει να ξεκινήσει αντιυπερτασική θεραπεία, όπως με συνταγογράφηση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) ή αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ. Όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΣΔ2 θα πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση λιπιδικού προφίλ κατά τη στιγμή της διάγνωσης (μετά τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας) και στη συνέχεια κάθε χρόνο. Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις μπορούν να βελτιώσουν τα επίπεδα των λιπιδίων σε κάποιο βαθμό. Εάν αυτά τα μέτρα αποτύχουν και η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών παραμένει αυξημένη [≥ 130 mg/dL (≥ 3,36 mmol/L)], μπορεί να ξεκινήσει φαρμακολογική θεραπεία (π.χ. μια στατίνη). Οι νέοι με ΣΔ2 θα πρέπει επίσης να ελέγχονται ετησίως για μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο, μαζί με μέτρηση των επιπέδων αμινοτρανσφερασών και πιθανώς υπερηχογράφημα ήπατος. Η μείωση βάρους είναι η μόνη καθιερωμένη θεραπεία για αυτή τη συννοσηρότητα (Serbis et al., 2021).

Η μικροαγγειακή νόσος είναι το χαρακτηριστικό της υπεργλυκαιμίας τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά με ΣΔ2 και ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται με τιμές εκτός των ορίων γλυκαιμικού ελέγχου και τη διάρκεια της νόσου. Σε μια μελέτη κοόρτης βασισμένη σε πληθυσμό παιδιών, μείζονες επιπλοκές που σχετίζονται με τη μικροαγγειακή δυσλειτουργία (δηλαδή, αιμοκάθαρση, τύφλωση ή ακρωτηριασμός άκρου) άρχισαν να εκδηλώνονται 10 χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ2 (Dart et al., 2014). Όσον αφορά τη νεφροπάθεια, οι νέοι με ΣΔ2 θα πρέπει να ελέγχονται ετησίως για λευκωματουρία με μέτρηση της αναλογίας λευκωματίνης ούρων προς κρεατινίνη σε ένα τυχαίο δείγμα ούρων. Η θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ συνιστάται για ασθενείς με αυξημένη λευκωματουρία και αυξημένη αρτηριακή πίεση. Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια πρέπει να αποκλειστεί με ετήσιο έλεγχο των παιδιών μέσω διατατικής οφθαλμικής εξέτασης ή/και απεικόνισης αμφιβληστροειδούς. Ενδείκνυται επίσης ετήσιος έλεγχος για διαβητική νευροπάθεια, ξεκινώντας από τη διάγνωση και περιλαμβάνει προσεκτική νευρολογική εξέταση των αισθητήριων νεύρων (American Diabetes Association, 2021).

Όσον αφορά τις μακροαγγειακές επιπλοκές, αρκετές μελέτες υποδηλώνουν ότι τα παιδιά και οι έφηβοι με ΣΔ2 διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και πρόωρης γήρανσης του καρδιαγγειακού τους συστήματος. Πράγματι, έχουν αυξημένο πάχος του έσω χιτώνα της καρωτίδας, αρτηριακή ακαμψία και πάχος τοιχώματος της αριστερής κοιλίας σε σύγκριση με παχύσαρκους μη διαβητικούς ή φυσιολογικούς ελέγχους βάρους. Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι οι ενήλικες με ΣΔ2 που διαγνώστηκαν μεταξύ 15 και 30 ετών έχουν διπλή καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς παρόμοιας ηλικίας με ΣΔ1 παρόμοιας διάρκειας. Προκειμένου να μειωθεί η μακροαγγειακή νόσος, οι νέοι με ΣΔ2 θα πρέπει να ελέγχονται και να αντιμετωπίζονται επιθετικά εάν διαπιστωθεί ότι έχουν υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία. Ο καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει επίσης να είναι στόχος, παρόλο που δεν έχει ακόμη επισήμως συνδεθεί με βελτιωμένη καρδιαγγειακή έκβαση στους νέους με ΣΔ2. Δεν συνιστάται ο τακτικός προσυμπτωματικός έλεγχος ασυμπτωματικών διαβητικών παιδιών και εφήβων με ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηχοκαρδιογραφία ή τεστ αντοχής (Serbis et al., 2021; American Diabetes Association, 2021).

1.1.8 Πρόληψη

Η πρόληψη του ΣΔ2 σε παιδιά και εφήβους θα πρέπει να ξεκινά πολύ νωρίς στη ζωή, ίσως ακόμη και πριν από τη γέννηση, καθώς η εμβρυϊκή και η νεογνική περίοδος είναι κρίσιμες για την ανάπτυξη των οργάνων. Τα όργανα αναπτύσσονται λειτουργικά από το εμβρυϊκό στάδιο μέχρι την παιδική ηλικία. Η διαταραχή της ομοιόστασης του σώματος κατά τη διάρκεια αυτών των κρίσιμων περιόδων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αντίστασης στην ινσουλίνη, ακόμη και ΣΔ2, στη μετέπειτα ζωή. Πολλοί μητρικοί παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνουν τον κίνδυνο να αναπτύξουν αργότερα τα παιδιά διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής και της διατροφής (υποσιτισμός και υπερσιτισμός), της υγείας (ΣΔ2 και παχυσαρκία), των περιβαλλοντικών παραγόντων (βιοφαινόλη Α και υποξία), των επιπέδων ορμονών (τεστοστερόνη και γλυκοκορτικοειδή) και ακόμη ψυχολογικό στρες. Η πρόληψη του ΣΔ κύησης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2 στη συνέχεια στα παιδιά. Η ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών για το ΣΔ2 απαιτεί μια διεπιστημονική ομάδα. Αυτή η ομάδα θα πρέπει να βοηθά τις έγκυες μητέρες να διατηρούν τα βέλτιστα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και να λαμβάνουν

διατροφικές δίαιτες. Μελέτες υποδεικνύουν ότι θετικά αποτελέσματα μπορούν να επιτευχθούν με το συνδυασμό καλής διατροφής και μέτριας σωματικής άσκησης για τη μητέρα, ενώ παρακολουθείται στενά η ανάπτυξη του εμβρύου σε έγκυες γυναίκες (Zhao et al., 2017).

Για την πρόληψη του παιδιατρικού ΣΔ2 συνίσταται τα εξής:

- Αποκλειστικός θηλασμός για τουλάχιστον τους 6 πρώτους μήνες της ζωής (Owen et al., 2006; Bjerregaard et al., 2019)
- Επαρκής ύπνος (Taveras et al., 2008)
- Διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους (Davis et al., 2012)
- Ακολούθηση μιας υγιεινής και ισορροπημένης διατροφής (Smart et al., 2018; Kim & Lim, 2019)
- Καθημερινή άσκηση τουλάχιστον 20 λεπτά (Davis et al., 2012)
- Έγκαιρος έλεγχος για προδιαβήτη (Serbis et al., 2021)

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής είναι ένα σημαντικό προκαταρκτικό σχέδιο θεραπείας για τον ΣΔ2. Δεδομένου ότι πολλοί νέοι με ΣΔ2 είναι υπέρβαροι, οργανωμένες πρωτοβουλίες απώλειας βάρους, όπως πιο υγιεινές δίαιτες, μέτρια άσκηση και μειωμένες τάσεις για καθιστική ζωή, βοηθούν ένα ευρύ φάσμα ασθενών. Όλες αυτές οι δραστηριότητες στοχεύουν στο να βοηθήσουν τους νέους να μειώσουν το βάρος μακροπρόθεσμα. Οι νέοι με ΣΔ2 είναι πιο πιθανό να δεσμευτούν σε αλλαγές στον τρόπο ζωής τους με τη συμμετοχή ολόκληρης της οικογένειάς τους. Οι περισσότερες μελέτες παιδιατρικής παρέμβασης στον τρόπο ζωής έχουν επικεντρωθεί σε νέους που πάσχουν από παχυσαρκία ή προδιαβήτη. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι συνθήκες μοιράζονται πολλές ομοιότητες, τα αποτελέσματα μπορεί να ισχύουν τόσο για την παχυσαρκία όσο και για τον ΣΔ2 (Zhao et al., 2017).

Σε μια ολοκληρωμένη μελέτη παρέμβασης στον τρόπο ζωής, το Πρόγραμμα Διαχείρισης Βάρους Bright Bodies για Παιδιά, το οποίο ήταν μια παρέμβαση προσαρμογής του τρόπου ζωής διάρκειας ενός έτους για μη διαβητικούς παχύσαρκους νέους, τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του ΔΜΣ, των επιπέδων χοληστερόλης και της αντίστασης στην ινσουλίνη που διήρκεσε ένα χρόνο μετά το τέλος της παρέμβασης (Savoye et al., 2011). Ομοίως,

όταν η προδιαβητική νεολαία υποβλήθηκε στο σχήμα «Bright Bodies» για έξι μήνες, οι συμμετέχοντες είχαν μειώσει δραστικά τη βαθμολογία γλυκόζης και ΔΜΣ σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου (Savoye et al., 2014).

Σε μια άλλη μελέτη, οι ερευνητές εξέτασαν τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής με φαρμακευτική θεραπεία. Συνέκριναν προδιαβητικές ομάδες (ηλικίες 10 - 17 ετών) που έλαβαν φάρμακα (μετφορμίνη) και δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες ή δίαιτα μόνο μέτριας περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες. Μετά από 6 μήνες και οι δύο ομάδες, χωρίς σημαντικές διαφορές, είχαν αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και χαμηλότερες βαθμολογίες ΔΜΣ σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου (Garnett et al., 2013). Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν τη διαισθητική θεωρία ότι ο υγιεινός τρόπος ζωής μπορεί να συμπληρώσει ή να αντικαταστήσει τη φαρμακευτική θεραπεία και να επιτύχει μετρήσιμα φυσιολογικά αποτελέσματα.

Σε μια άλλη μελέτη τρόπου ζωής, οι ερευνητές ανέλυσαν τη σχέση μεταξύ του ποσοστού τακτικής φυσικής δραστηριότητας (RPA) στον μεταβολικό έλεγχο και των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα δεδομένα προβλήθηκαν από την Πρωτοβουλία Παιδιατρικής Ποιότητας (DPV), η οποία συνθέτει τα αρχεία 578 νέων με ΣΔ2 (ηλικίες 10 - 20 ετών, μέσος όρος 15,7 ± 2,1 έτη, 61,9% κορίτσια) από τη Γερμανία και την Αυστρία. Τα αποτελέσματά τους υποδηλώνουν ότι η άσκηση συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα HbA_{1c}, χαμηλότερες βαθμολογίες ΔΜΣ και αυξημένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης (Herbst et al., 2015).

Άλλα αποτελέσματα που υποστηρίζουν τις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής ως αποτελεσματικές θεραπείες περιλαμβάνουν τη μελέτη SEARCH for Diabetes in Youth που τοποθέτησε 474 νέους με ΣΔ2 σε ομάδες θεραπείας με μόνο αλλαγές στον τρόπο ζωής, μετφορμίνη, άλλους από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες (ΟΗΑ), ινσουλίνη και ινσουλίνη με ΟΗΑ. Οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία μόνο με αλλαγές στον τρόπο ζωής ή μετφορμίνη είχαν πιο ευνοϊκά επίπεδα γλυκόζης από τους συμμετέχοντες σε άλλες θεραπείες (Badaru et al., 2014). Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν έντονα ότι, για τους παχύσαρκους ασθενείς, οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, προαιρετικά συμπληρωμένες με φαρμακευτική αγωγή, παρέχουν αποτελεσματική θεραπεία.

Για τους νέους που έχουν διαγνωστεί με ΣΔ2, τα στοιχεία που υποστηρίζουν τις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής είναι περιορισμένα. Οι παρεμβάσεις είναι πιο δύσκολο να

πετύχουν και συχνά δεν οδηγούν σε ευνοϊκότερα επίπεδα γλυκόζης (Zhao et al., 2017). Μια αξιολόγηση των συνολικών θεραπειών 275 νέων με ΣΔ2 (από το 1995-2010) διαπίστωσε ότι, μετά από 12 μήνες παρέμβασης στον τρόπο ζωής, μόνο το 54% των 80 νέων που είχαν αρχικά επίπεδα HbA_{1c} < 9,0% πέτυχαν το γλυκαιμικό επίπεδο στόχο της HbA_{1c} < 7,0% (Wittmeier et al., 2012). Σε μια άλλη μελέτη, η δοκιμή TODAY, η οποία ανέλυσε την παρέμβαση 699 νέων με ΣΔ2 (ηλικίας 10 - 17 ετών) που ταξινομήθηκαν σε θεραπείες είτε με μετφορμίνη είτε με μετφορμίνη με ροσιγλιταζόνη είτε με μετφορμίνη με παρέμβαση οικογενειακού τρόπου ζωής με στόχο την απώλεια βάρους. Μετά από μέσο όρο 3,9 ετών, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 50% των ασθενών πέτυχε γλυκαιμικό έλεγχο μόνο με μετφορμίνη και μετφορμίνη με ροσιγλιταζόνη. Αντίθετα, μετά από δύο χρόνια προσαρμογών στον τρόπο ζωής (200 - 300 λεπτά εβδομαδιαία μέτρια άσκηση και 1200 - 1500 ημερήσια κατανάλωση θερμίδων) με τη μετφορμίνη απέτυχε να επιτύχει τα βέλτιστα γλυκαιμικά επίπεδα (The TODAY Study Group, 2012). Οι αντιθέσεις σε νέους και ενήλικες με ΣΔ2 εξηγούν τις ασήμαντες επιδράσεις που είχε η εντατική θεραπεία τρόπου ζωής στους νέους με ΣΔ2 για την επίτευξη σημαντικών μειώσεων στα γλυκαιμικά επίπεδα. Συγκεκριμένα, η παθοφυσιολογική εξέλιξη της νόσου είναι διαφορετική για τους νέους και τους ενήλικες. Ενώ στους ενήλικες η εμφάνιση και η πρόοδος της υπεργλυκαιμίας χρειάζονται χρόνια για να σχηματιστεί, και τα δύο χαρακτηριστικά εμφανίζονται πιο γρήγορα στη νεολαία. Η έλλειψη προόδου μπορεί επίσης να σχετίζεται με υψηλά ποσοστά αποτυχιών παρακολούθησης, παράγοντες που σχετίζονται με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και υψηλά σχετιζόμενα ποσοστά κατάθλιψης (Zhao et al., 2017).

1.1.8.1 Ο ρόλος της διατροφής

Ενώ έχει υποτεθεί ότι η υψηλότερη ολική πρόσληψη λίπους συμβάλλει στον διαβήτη άμεσα προκαλώντας αντίσταση στην ινσουλίνη και έμμεσα προάγοντας την αύξηση βάρους, τα αποτελέσματα από μεταβολικές μελέτες σε ανθρώπους δεν υποστηρίζουν ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά από μόνες τους έχουν επιζήμια επίδραση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Σε αρκετές μελέτες παρατήρησης, η συνολική πρόσληψη λίπους δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο διαβήτη. Στην Πρωτοβουλία για την Υγεία των

Γυναικών, η επίπτωση του διαβήτη δεν μειώθηκε μεταξύ των γυναικών που κατανάλωναν δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Το λίπος είναι πιο σημαντικό από τη συνολική πρόσληψη λίπους και οι δίαιτες που ευνοούν τα φυτικά λίπη έναντι των ζωικών είναι πιο συμφέρουσες. Ειδικότερα, η μεγαλύτερη πρόσληψη ωμέγα-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο διαβήτη, όπως και η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών με ωμέγα-6 PUFA (Ley et al., 2014).

Προοπτικά στοιχεία παρατήρησης υποδηλώνουν ότι η σχετική αναλογία υδατανθράκων μιας δίαιτας δεν επηρεάζει αισθητά τον κίνδυνο διαβήτη. Ωστόσο, μια δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες, ιδιαίτερα σε ίνες δημητριακών, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο διαβήτη. Μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών κοόρτης έδειξε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των φυτικών ινών από προϊόντα δημητριακών και του κινδύνου ΣΔ2. Σε σύγκριση με τις ίνες δημητριακών, οι ίνες από φρούτα είχαν ασθενέστερη αντίστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο διαβήτη (Schulze et al., 2007).

Η ποιότητα των υδατανθράκων μπορεί να προσδιοριστεί αξιολογώντας τη γλυκαιμική απόκριση σε τροφές πλούσιες σε υδατάνθρακες όπως ο γλυκαιμικός δείκτης (GI) και το γλυκαιμικό φορτίο (GL). Σε μετα-αναλύσεις προοπτικών μελετών, οι δίαιτες χαμηλού GI και GL συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο για διαβήτη σε σύγκριση με δίαιτες με υψηλότερο GI και GL ανεξάρτητα από την ποσότητα ινών δημητριακών στη διατροφή (Bhupathiraju et al., 2014).

Τα αναδυόμενα στοιχεία υποστηρίζουν τις συσχετίσεις συγκεκριμένων μετάλλων με τον ΣΔ2 χρησιμοποιώντας αξιολογήσεις της διατροφικής πρόσληψης ή/και βιοδεικτών. Σε μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών, η πρόσληψη μαγνησίου συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο ΣΔ2 (Dong et al., 2011). Αυτή η συσχέτιση ήταν πιο έντονη στους υπέρβαρους συμμετέχοντες με φυσιολογικό βάρος. Αντίθετα, η υψηλότερη πρόσληψη αιμικού σιδήρου συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο διαβήτη (Zhao et al., 2012).

Σε μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών από διαφορετικούς πληθυσμούς φάνηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της 25-υδροξυβιταμίνης D στην κυκλοφορία και του κινδύνου ΣΔ2. Επιπλέον, τα συμπληρώματα βιταμίνης D δεν βελτίωσαν την αιμοσφαιρίνη A1C (HbA_{1C}), τη γλυκόζη νηστείας στο πλάσμα ή την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε μικρές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Mitri et al., 2011).

Προοπτικές μελέτες έχουν παράσχει στοιχεία ότι η πρόσληψη πολλών μεμονωμένων τροφών ή ομάδων τροφίμων μπορεί να παίζει ρόλο στην πρόληψη του διαβήτη. Η πρόσληψη δημητριακών ολικής αλέσεως συσχετίζεται σταθερά με χαμηλότερο κίνδυνο διαβήτη. Αντίθετα, η μεγαλύτερη πρόσληψη λευκού ρυζιού, ενός επεξεργασμένου δημητριακού, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη, ειδικά μεταξύ των ασιατικών πληθυσμών με το λευκό ρύζι ως βασική τροφή και κύρια πηγή θερμίδων. Η συχνή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, ειδικά επεξεργασμένων κόκκινων κρέατος όπως μπέικον, λουκάνικα και hot dog, συσχετίστηκε ισχυρά με υψηλότερο κίνδυνο διαβήτη (Aune et al., 2013; Hu et al., 2012; Pan et al., 2011).

Σε μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών κοόρτης, η κατανάλωση ψαριών ή/και θαλασσινών δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο διαβήτη. Είναι ενδιαφέρον ότι παρατηρήθηκε διαφορά στην κατεύθυνση της συσχέτισης μεταξύ κατανάλωσης ψαριών/θαλασσινών και κινδύνου διαβήτη μεταξύ γεωγραφικών περιοχών. Η υψηλότερη κατανάλωση ψαριών/θαλασσινών συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο διαβήτη στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη, αλλά συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο στην Ασία (Wu et al., 2012).

Η συνολική πρόσληψη φρούτων και λαχανικών δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο διαβήτη, αλλά η μεγαλύτερη πρόσληψη πράσινων φυλλωδών λαχανικών συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ΣΔ2 (Muraki et al., 2013).

Επίσης, η κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας γαλακτοκομικών προϊόντων έχει συσχετιστεί με μέτρια χαμηλότερο κίνδυνο ΣΔ2, και τα οφέλη του γιαουρτιού φαίνεται να είναι πιο συνεπή από άλλα είδη γαλακτοκομικών προϊόντων. Η κατανάλωση ξηρών καρπών, που έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε PUFA και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA), μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη του ΣΔ2. Η μεγαλύτερη κατανάλωση ξηρών καρπών, ειδικά καρυδιών, έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο ΣΔ2 (Ley et al., 2014).

Παράλληλα, οι δίαιτες μεσογειακού τύπου έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο επιπολασμό ΣΔ2 σε προοπτικές μελέτες κοόρτης (Salas-Salvadó et al., 2014; Esposito et al., 2010). Στη δοκιμή PREDIMED μετά από παρακολούθηση 4,1 ετών, οι συμμετέχοντες που ακολούθησαν μεσογειακή δίαιτα χωρίς περιορισμό θερμίδων είχαν σημαντική μείωση του κινδύνου διαβήτη κατά 40% με συμπλήρωμα έξτρα παρθένου ελαιολάδου και μη

σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 18% με συμπλήρωμα μικτών ξηρών καρπών σε σύγκριση με μια δίαιτα ελέγχου χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (Salas-Salvadó et al., 2014).

Η συμμόρφωση σε μια δίαιτα υψηλής ποιότητας που αξιολογήθηκε από τον Δείκτη Εναλλακτικής Υγιεινής Διατροφής (AHEI) συσχετίστηκε ισχυρά με χαμηλότερο κίνδυνο ΣΔ2. Επιπλέον, η συμμόρφωση στη δίαιτα Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), η οποία είναι ένα διατροφικό πρόγραμμα πλούσιο σε λαχανικά και φρούτα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, συσχετίστηκαν επίσης με χαμηλότερο κίνδυνο ΣΔ2. Οι χορτοφαγικές δίαιτες χωρίς ζωικά προϊόντα αποδείχθηκε ότι μειώνουν τον κίνδυνο ΣΔ2 (Ley et al., 2014).

1.2 Θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 στα Παιδιά

Οι στόχοι της διαχείρισης ενός παιδιού με ΣΔ2 είναι οι ακόλουθοι: 1) Να επιτύχει και να διατηρήσει σχεδόν φυσιολογικά γλυκαιμικά επίπεδα με ελάχιστα υπογλυκαιμικά επεισόδια, 2) Η βελτίωση του σωματικού βάρους, της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και πιθανώς της έκκρισης ινσουλίνης, προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος και βελτιωμένη συνολική υγεία, 3) Να αναγνωρίζει και να αντιμετωπίζει έγκαιρα τη νόσο και, εάν είναι απαραίτητο, συννοσηρότητες και επιπλοκές όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, νεφροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια, και 4) Η πρόληψη ή η καθυστέρηση, όσο το δυνατόν περισσότερο, των μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ2, όπως καρδιαγγειακή νόσος και εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αυτοί οι στόχοι μπορούν να επιτευχθούν με την επιτυχή εφαρμογή μη φαρμακολογικών και φαρμακολογικών μέτρων (Serbis et al., 2021).

Η American Diabetes Association (2021) συνιστά τα κάτωθι:

- Όλοι οι νέοι με ΣΔ2 και οι οικογένειές τους θα πρέπει να λαμβάνουν ολοκληρωμένη εκπαίδευση αυτοδιαχείρισης του διαβήτη και υποστήριξη που είναι ειδική για τους νέους με ΣΔ2 και είναι κατάλληλη από πολιτισμική άποψη.

- Στους νέους με υπερβολικό βάρος/παχυσαρκία και ΣΔ2 και στις οικογένειές τους θα πρέπει να παρέχονται αναπτυξιακά και πολιτισμικά κατάλληλα ολοκληρωμένα προγράμματα τρόπου ζωής που ενσωματώνονται με τη διαχείριση του διαβήτη για να επιτευχθεί μείωση του περιττού βάρους κατά 7–10%.

- Δεδομένης της αναγκαιότητας μακροχρόνιας διαχείρισης βάρους για παιδιά και εφήβους με ΣΔ2, η παρέμβαση στον τρόπο ζωής θα πρέπει να βασίζεται σε ένα μοντέλο χρόνιας φροντίδας και να προσφέρεται στο πλαίσιο της φροντίδας του διαβήτη.

- Οι νέοι με προδιαβήτη και ΣΔ2, όπως όλα τα παιδιά και οι έφηβοι, θα πρέπει να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν σε τουλάχιστον 60 λεπτά μέτριας έως έντονης σωματικής δραστηριότητας καθημερινά (με προπόνηση μυϊκής και οστικής δύναμης τουλάχιστον 3 ημέρες/εβδομάδα) και να μειώσουν την καθιστική συμπεριφορά.

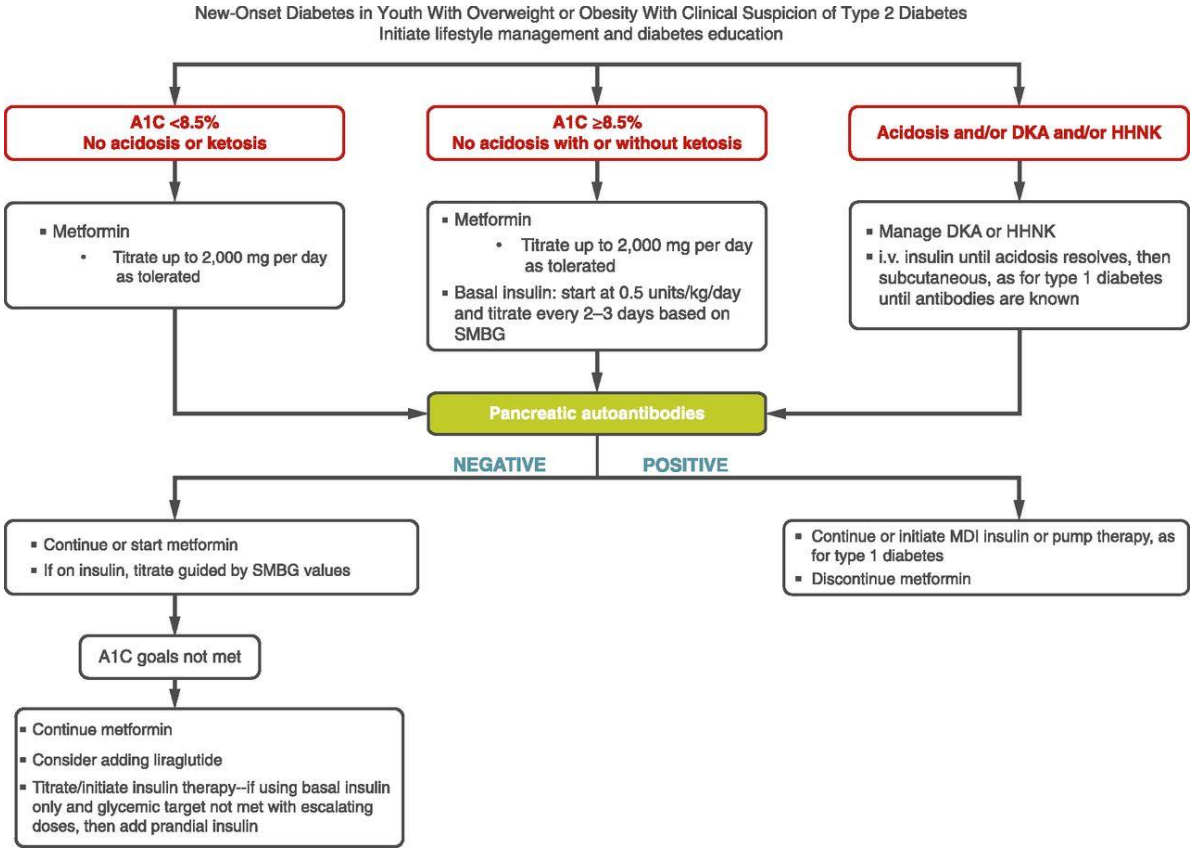
- Η διατροφή για νέους με προδιαβήτη και ΣΔ2, όπως και για όλα τα παιδιά, θα πρέπει να επικεντρώνεται σε πρότυπα υγιεινής διατροφής που δίνουν έμφαση στην κατανάλωση τροφών υψηλής ποιότητας σε θρεπτικά συστατικά και στη μειωμένη κατανάλωση τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες, φτωχών σε θρεπτικά συστατικά, ιδιαίτερα σε ζάχαρη πρόσθετα ποτά.

- Ο κατ' οίκον αυτοέλεγχος των σχημάτων γλυκόζης αίματος θα πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη τη φαρμακολογική θεραπεία του ασθενούς.

- Ένας εύλογος στόχος HbA1c για τα περισσότερα παιδιά και εφήβους με ΣΔ2 που λαμβάνουν θεραπεία μόνο με από του στόματος φάρμακα είναι <7% (53 mmol/mol). Πιο αυστηροί στόχοι HbA1c (όπως <6,5% [48 mmol/mol]) μπορεί να είναι κατάλληλοι για επιλεγμένους μεμονωμένους ασθενείς, εάν μπορούν να επιτευχθούν χωρίς σημαντική υπογλυκαιμία ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας. Οι κατάλληλοι ασθενείς μπορεί να περιλαμβάνουν εκείνους με μικρή διάρκεια διαβήτη και μικρότερους βαθμούς δυσλειτουργίας των β-κυττάρων και ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία μόνο με τρόπο ζωής ή μετφορμίνη που επιτυγχάνουν σημαντική βελτίωση του βάρους.

- Νέοι με έντονη υπεργλυκαιμία (γλυκόζη αίματος ≥250 mg/dL [13,9 mmol/L], A_{1C} ≥8,5% [69 mmol/mol]) χωρίς οξέωση κατά τη διάγνωση που είναι συμπτωματικοί με πολυουρία, πολυδιψία, νυκτουρία ή/και απώλεια βάρους θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αρχικά με βασική ινσουλίνη ενώ η μετφορμίνη ξεκινά και τιτλοποιείται. Σε ασθενείς με κέτωση/κετοξέωση, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με υποδόρια ή ενδοφλέβια ινσουλίνη για την ταχεία διόρθωση της υπεργλυκαιμίας και της μεταβολικής διαταραχής. Μόλις υποχωρήσει η οξέωση, θα πρέπει να ξεκινήσει η μετφορμίνη ενώ συνεχίζεται η υποδόρια θεραπεία με ινσουλίνη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βασική ινσουλίνη και δεν πληρούν τον γλυκαιμικό στόχο θα πρέπει να μετακινούνται σε πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις με βασικές και προγευματικές ινσουλίνες bolus. Σε ασθενείς που έλαβαν αρχικά θεραπεία με ινσουλίνη και μετφορμίνη που επιτυγχάνουν τους στόχους γλυκόζης με βάση την παρακολούθηση της γλυκόζης στο σπίτι, η ινσουλίνη μπορεί να μειωθεί σε 2-6 εβδομάδες μειώνοντας τη δόση ινσουλίνης κατά 10-30% κάθε λίγες ημέρες.

- Μια διεπιστημονική ομάδα διαβήτη, συμπεριλαμβανομένου ενός ιατρού, ενός ειδικού φροντίδας και εκπαίδευσης για τον διαβήτη, εγγεγραμμένου διαιτολόγου διατροφολόγου και ψυχολόγου ή κοινωνικού λειτουργού, είναι απαραίτητη. Εκτός από την επίτευξη γλυκαιμικών στόχων και την εκπαίδευση αυτοδιαχείρισης, η αρχική θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει τη διαχείριση συννοσηροτήτων όπως η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και οι μικροαγγειακές επιπλοκές.



Εικόνα 1-9 Αντιμετώπιση του νεοεμφανιζόμενου διαβήτη σε νέους υπέρβαρους ή παχύσαρκους με κλινική υποψία ΣΔ2

(Πηγή: American Diabetes Association, 2021)

1.2.1 Φαρμακολογική

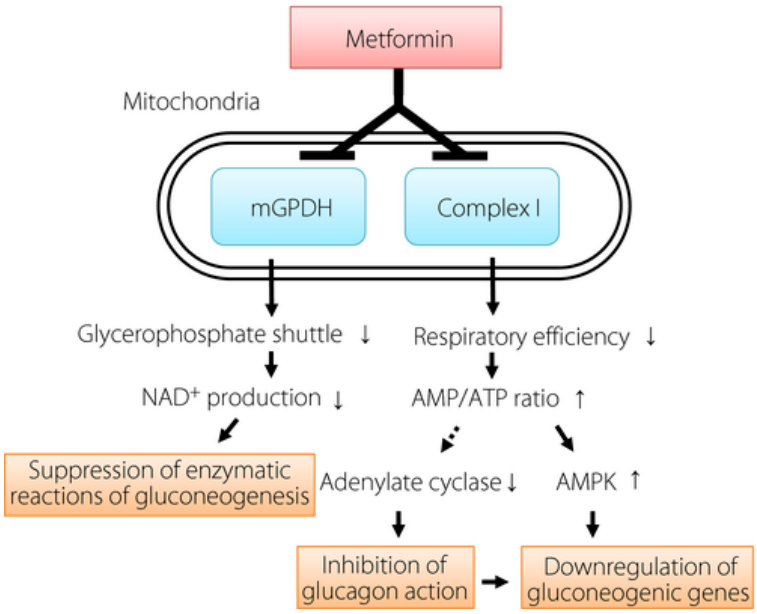
Επί του παρόντος, υπάρχουν τρία φάρμακα που έχουν εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία του ΣΔ2 στα παιδιά (Mayo Clinic, 2022):

- Μετφορμίνη: Μειώνει την ποσότητα σακχάρου που απελευθερώνει το συκώτι ενός παιδιού στην κυκλοφορία του αίματος μεταξύ των γευμάτων και βοηθά τα κύτταρα του σώματος να χρησιμοποιούν την ινσουλίνη πιο αποτελεσματικά.
- Λιραγλουτίδη: Αυτό το φάρμακο λαμβάνεται με ένεση. Η λιραγλουτίδη βοηθά το σώμα να απελευθερώσει περισσότερη ινσουλίνη από το πάγκρεας μετά τα

γεύματα, όταν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα είναι υψηλότερα. Αυτό το φάρμακο μπορεί να έχει παρενέργειες του πεπτικού συστήματος, όπως ναυτία ή διάρροια.

- Ινσουλίνη: Μερικές φορές, μπορεί να χρειαστεί ινσουλίνη εάν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα του παιδιού είναι πολύ υψηλά. Η ινσουλίνη επιτρέπει τη γλυκόζη στα κύτταρα για ενέργεια, μειώνοντας την ποσότητα του σακχάρου στην κυκλοφορία του αίματος.

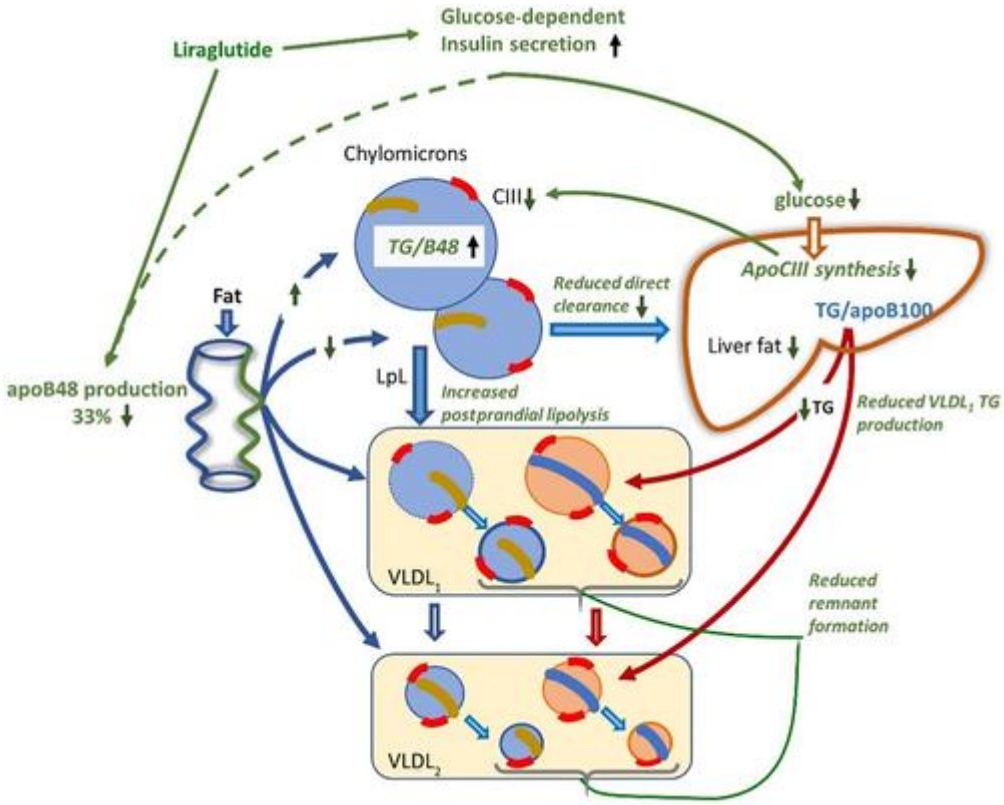
Η κύρια θεραπευτική επιλογή για τον ΣΔ2 είναι η μετφορμίνη. Έχει υψηλή αποτελεσματικότητα και χαμηλό κόστος. Μειώνει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση (Lüscher & Paneni, 2017). Επίσης, βελτιώνει την αιμόσταση, την ενδοθηλιακή λειτουργία, την κατανομή του λίπους και μειώνει το οξειδωτικό στρες. Έχει συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας (Thrasher, 2017) και μπορεί να βελτιώσει τη σύνθεση στο εντερικό μικροβίωμα ενεργοποιώντας την πρωτεΐνη-κινάση ενεργοποιημένη με AMP βλεννογόνου (AMPK). Αυτός είναι και ο τρόπος με τον οποίο μειώνονται τα επίπεδα λιποπολυσακχαριτών (Song, 2016). Συχνές παρενέργειες είναι η ναυτία, η ανορεξία, ο πόνος στην κοιλιά και η μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης B12 και η διάρροια (Marín-Peñalver et al., 2016).



Εικόνα 1-10 Οι ενδοκυτταρικοί στόχοι της μετφορμίνης και οι μηχανισμοί που διέπουν την αναστολή της γλυκονεογένεσης

(Πηγή: Minamii et al., 2018)

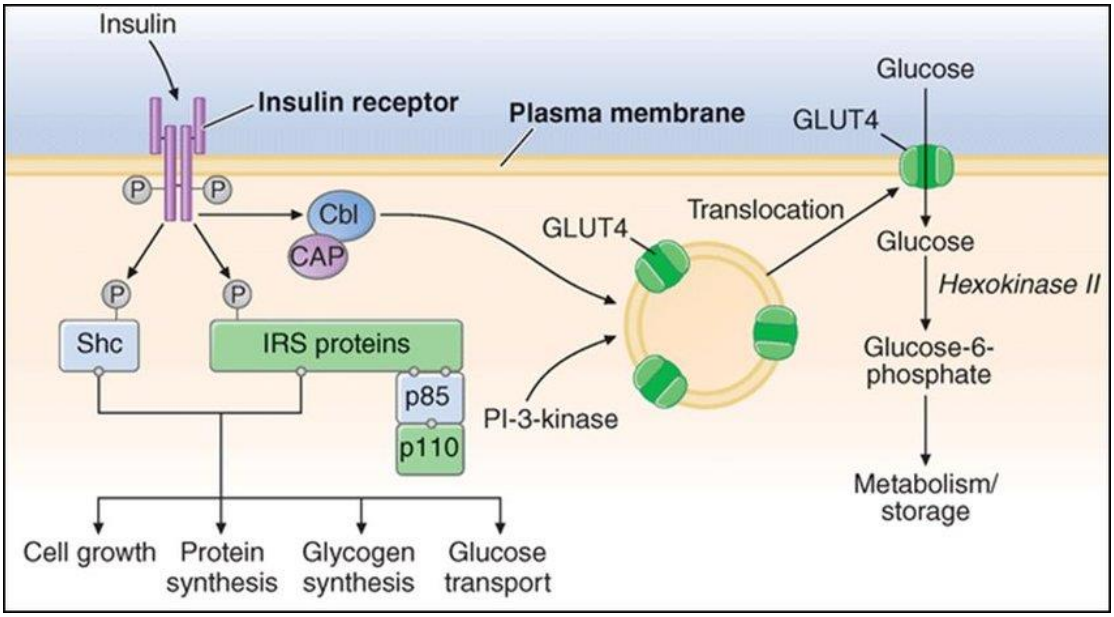
Η λιραγλουτίδη εγκρίθηκε μόλις από τον FDA μόλις το 2019. Είναι ένας αγωνιστής υποδοχέα πεπτιδίου-1 που μοιάζει με γλυκαγόνη και λειτουργεί μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης και την κατανάλωση τροφής (Quianzon & Shomal, 2012). Συχνές παρενέργειες είναι η διάρροια, και η ναυτία (Thrasher, 2017), ενώ αντενδείκνυται σε περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (FDA, 2019). Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή τους, ο Tambolarne και οι συνεργάτες του (2019) διαπίστωσαν ότι σε παιδιά με ΣΔ2, η λιραγλουτίδη, σε δόση έως και 1,8 mg την ημέρα (προστιθέμενη στη μετφορμίνη, με ή χωρίς βασική ινσουλίνη), ήταν αποτελεσματική στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου για 52 εβδομάδες.



Εικόνα 1-11 Μηχανισμός δράσης της λιραγλουτίδης στο μεταβολισμό χυλομικρών και λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας στον ΣΔ2

(Πηγή: Taskinen et al., 2021)

Η ινσουλίνη είναι σημαντική στη θεραπεία του ΣΔ2. Τα παρασκευάσματα ινσουλίνης δεν μιμούνται τη μεταγευματική και βασική έκκριση ινσουλίνης. Υπάρχουν διάφορα ανάλογα: ασπαρτική, detemir, U-300, degludec, lispro, γλαργίνη, γλουλισίνη. Υπάρχουν ανάλογα μακράς δράσης και ταχείας δράσης, με τα πρώτα να χορηγούνται μια φορά τη μέρα (Horvath et al., 2007). Συνήθως οι ασθενείς με ΣΔ2 είναι πολύ ανθεκτικοί στην ινσουλίνη κατά την έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη. Αυτή η αντίσταση πρέπει να ξεπεραστεί με αρκετά υψηλές δόσεις (μερικές φορές περισσότερες από 1,5 U/kg). Με την προσθήκη μετφορμίνης (μετά την επίλυση της οξέωσης) η ινσουλίνη μπορεί συχνά να μειωθεί σταδιακά (Kapellen, 2020).

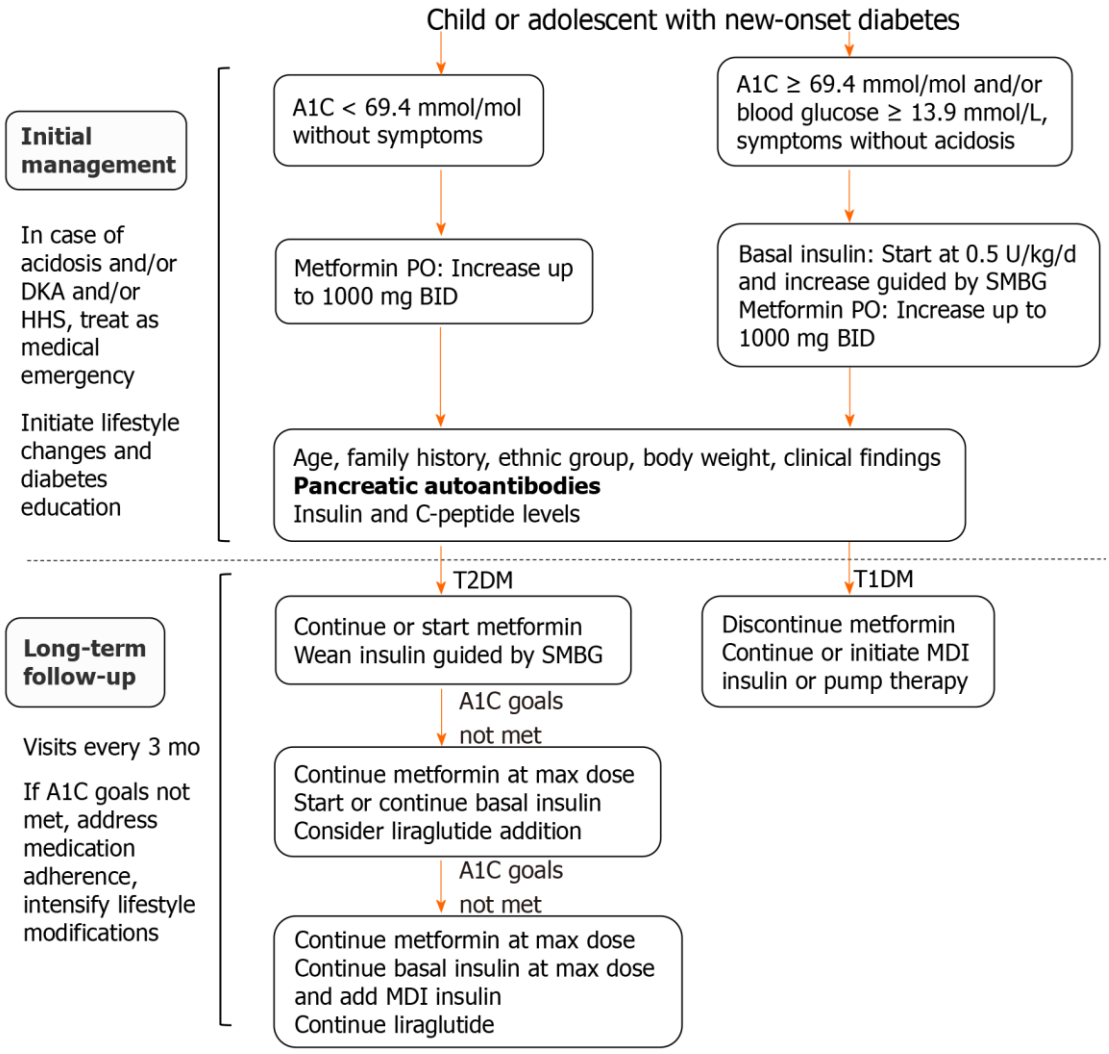


Εικόνα 1-12 Μηχανισμός δράσης της ινσουλίνης

(Πηγή: Pravinkumar et al., 2018)

Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνιστά τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής και τη μετφορμίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Η μετφορμίνη ή/και η ινσουλίνη θα πρέπει να ξεκινούν κατά τη διάγνωση. Η μετφορμίνη είναι πρώτης γραμμής και διατίθεται ως υγρό. Η θεραπεία ξεκινά με 500 mg/ημέρα και αυξάνεται κατά 500 mg κάθε μία έως δύο εβδομάδες έως το μέγιστο των 2000 mg δύο φορές την ημέρα. Η σταδιακή αύξηση του φαρμάκου και η λήψη του με το φαγητό βοηθά στην πρόληψη των γαστρεντερικών

παρενεργειών. Η έναρξη της ινσουλίνης πρέπει να γίνεται για ασθενείς που είναι κετονικοί ή σε διαβητική κετοξέωση, ή έχουν τυχαία γλυκόζη αίματος > 250 mg/dl. Η συνηθισμένη δόση είναι 2 μονάδες/kg/ημέρα. Τα παιδιά που λαμβάνουν ινσουλίνη έχουν κίνδυνο υπογλυκαιμίας. επομένως απαιτείται συχνή παρακολούθηση (Tillotson, Bowden & Boktor, 2023).



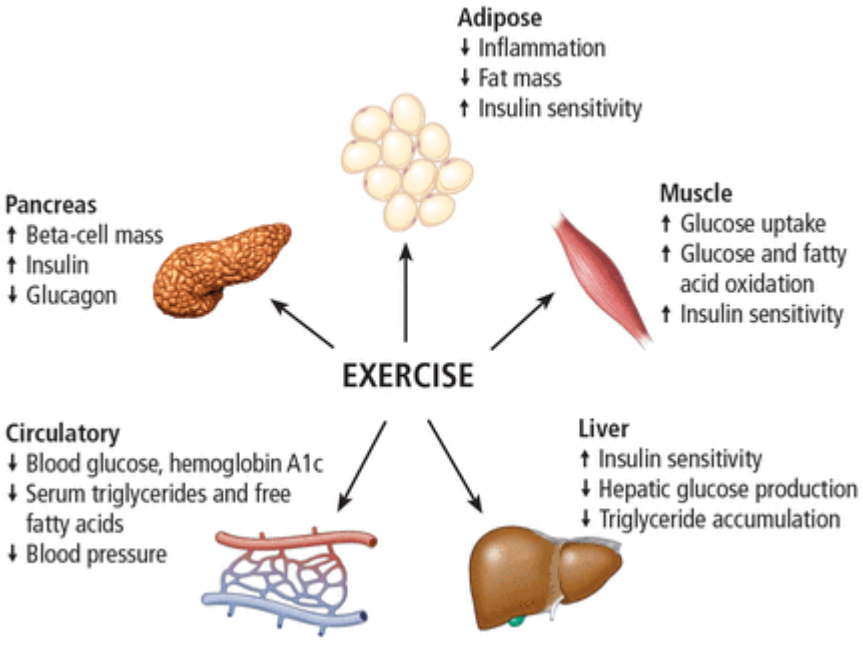
Εικόνα 1-13 Διαχείριση του νεοεμφανιζόμενου διαβήτη σε παχύσαρκους νέους

(Πηγή: Serbis et al., 2021)

1.2.2 Μη φαρμακολογική

1.2.2.1 Άσκηση

Η άσκηση είναι ιδιαίτερα σημαντική για την αντιμετώπιση του ΣΔ2. Η άσκηση προωθεί την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο, μειώνει τα λιπίδια και την αρτηριακή πίεση και βοηθά στην απώλεια βάρους. Επιπρόσθετα, έχει οφέλη στο καρδιαγγειακό σύστημα και σχετίζεται με μείωση κατάθλιψης, αύξηση ψυχολογικής ευεξίας και καλύτερη ποιότητα ζωής. Έχει παρατηρηθεί επίσης μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με διαβήτη που ασκούνται. Αυτή η μείωση σχετίζεται σαφώς και τα ατομικά χαρακτηριστικά και το είδος της άσκησης. Πάντως, η αερόβια άσκηση έχει καλύτερα αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, η άσκηση οδηγεί σε βελτιώσεις στην αναπνοή και μειώνει τον κίνδυνο νευροπάθειας, δυσλιπιδιαμίας και θνησιμότητας (Chudyk & Petrella, 2011). Οι ασκήσεις αντίστασης και ιδιαίτερα οι αερόβιες ασκήσεις προτείνονται σε άτομα με ΣΔ2. Συνήθως συνίσταται η χρήση και των δυο ειδών ασκήσεων για γρηγορότερα και καλύτερα αποτελέσματα. Για τα παιδιά συνίσταται να ασκούνται καθημερινά για τουλάχιστον 20 λεπτά (Davis et al., 2012).



Εικόνα 1-14 Ρόλος άσκησης στον ΣΔ2

(Πηγή: Kirwan et al., 2017)

1.2.2.2 Ψυχολογικές παρεμβάσεις

Ενώ οι μοναδικοί φυσιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα παιδιά με ΣΔ2 είναι σημαντικοί στη θεραπεία, οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες αποτελούν εξίσου σημαντικά εμπόδια στην προσαρμογή του τρόπου ζωής. Μελέτες σε ενήλικες με ΣΔ2 δείχνουν ότι η κακή διάθεση αυξάνει τις συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας, υποδηλώνοντας μια άμεση σύνδεση μεταξύ της ψυχολογικής υγείας και των φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης. Ως εκ τούτου, οι ψυχολόγοι μπορεί να παρέχουν πολύτιμη φροντίδα στους νέους με ΣΔ2 (Zhao et al., 2017).

Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι οι παχύσαρκοι νέοι, σε σύγκριση με υγιείς συνομηλίκους, πάσχουν από αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης. Η επικράτηση των νευροψυχιατρικών διαταραχών σε νέους με ΣΔ2 είναι υψηλή (Vander Wal & Mitchell, 2011; Levitt Katz et al., 2005). Στη μελέτη SEARCH διαπιστώθηκε ότι οι νέοι με ΣΔ2, ιδιαίτερα τα αγόρια, σε σύγκριση με εκείνους με ΣΔ1, είχαν 3,48 φορές τον κίνδυνο να παραδεχτούν καταθλιπτικά συναισθήματα. Συνολικά, το 20% των κοριτσιών και το 18% των αγοριών με ΣΔ2 παραδέχθηκαν μέτρια έως σοβαρή κατάθλιψη. Αυτές οι κακές διαθέσεις συσχετίζονται με κακή ρύθμιση του γλυκαιμικού επιπέδου. Οι νέοι με ήπια καταθλιπτική διάθεση και οι άνδρες με μέτρια/βαριά καταθλιπτική διάθεση είχαν επίσης αυξημένα μέσα επίπεδα HbA_{1c} σε σχέση με τους άνδρες και τις γυναίκες με φυσιολογική διάθεση (Lawrence et al., 2006). Μια άλλη μελέτη (η TODAY) ισχυρίστηκε ότι το 14,8% των νέων με ΣΔ2 εξέφρασαν καταθλιπτικές διαθέσεις, οι οποίες σχετίζονταν με φτωχότερες ποιότητες ζωής. Τα κορίτσια βρέθηκαν επίσης να έχουν υψηλότερα περιστατικά κατάθλιψης από τα αγόρια (Anderson et al., 2011).

Με την υποστήριξη ψυχικής υγείας, οι ασθενείς μπορούν να ακολουθήσουν καλύτερα σχήματα προσαρμογής του τρόπου ζωής και να επιτύχουν τα βέλτιστα επίπεδα γλυκόζης για να αποφύγουν μελλοντικές επιπλοκές. Οι επιτυχημένες παρεμβάσεις για νέους με ΣΔ2 ενσωματώνουν μέλη της οικογένειας, εξετάζουν πολιτισμικά και οικογενειακά ζητήματα που σχετίζονται με συμπεριφορές υγείας και λογαριάζουν ανταγωνιστικές προτεραιότητες για πόρους. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες θεωρίες είναι η κοινωνική γνωστική θεωρία (SCT), η θεωρία των οικογενειακών συστημάτων (FST) και τα κοινωνικά οικολογικά μοντέλα (SEMs). Έξι τύποι ψυχολογικών παρεμβάσεων τέθηκαν ως προτεραιότητα για

ένταξη στη θεραπεία: οικογενειακή θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με συμπεριφορικά οικογενειακά συστήματα [BFST]), γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (CBT), παρακινητικές συνεντεύξεις, συμβουλευτική, καθοδήγηση και υποστήριξη από ομοτίμους (Hilliard, Powell & Anderson, 2016; Zhao et al., 2017).

Τα συστατικά της αποτελεσματικής παρέμβασης για τους διαβητικούς νέους περιλαμβάνουν: 1) Εκπαίδευση δεξιοτήτων αντιμετώπισης, η οποία περιλαμβάνει ομαδικά παιχνίδια ρόλων, διαχείριση διαβήτη σε κοινωνικά περιβάλλοντα και εκπαίδευση δεξιοτήτων επίλυσης προβλημάτων, 2) Λογισμικό αυτοφροντίδας στο Διαδίκτυο, το οποίο περιλαμβάνει εκπαίδευση στην αντιμετώπιση και συμμετοχή σε διαδικτυακές ομάδες κοινωνικής υποστήριξης, 3) Ομαδική εργασία της οικογένειας, η οποία περιλαμβάνει εκμάθηση σχετικά με την αναπτυξιακά κατάλληλη αυτοδιαχείριση, ανάπτυξη σχεδίων για την κατανομή ευθυνών και εκπαίδευση στις δεξιότητες επικοινωνίας, 4) Θεραπεία οικογενειακών συστημάτων συμπεριφοράς για τον διαβήτη, τα οποία περιλαμβάνουν γνωστική αναδιάρθρωση και επίλυση συγκρούσεων, 5) Πολυσυστηματική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει τη διερεύνηση νέων παρεμβάσεων για την υγειονομική περίθαλψη των παιδιών σε πολλαπλά περιβάλλοντα (π.χ. σπίτι, κοινότητα, σχολείο) που είναι προσαρμοσμένα στις ατομικές και οικογενειακές ανάγκες (και που ενσωματώνουν τη διαχείριση περιστατικών όπως απαιτείται), 6) Παρακολούθηση και ανατροφοδότηση της ποιότητας ζωής, που περιλαμβάνουν τη χρήση εξατομικευμένων συνεντεύξεων, κινήτρων και επικοινωνιών με ενημερωμένη συμπεριφορά ως μέρος της φροντίδας ρουτίνας (Hilliard, Powell & Anderson, 2016).

1.2.2.3 Διατροφή

Η δίαιτα μόνη της ή με υπογλυκαιμικούς παράγοντες είναι ένας σημαντικός τρόπος ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα στη θεραπεία του ΣΔ2. Διαφορετικές δίαιτες με ποικίλη σύνθεση θρεπτικών συστατικών έχουν ως αποτέλεσμα αλλαγές στους μεταβολίτες και στο μικροβίωμα του εντέρου που είναι υπεύθυνοι για το μεταβολισμό της γλυκόζης σε ολόκληρο το σώμα. Για παράδειγμα, οι δίαιτες διαφορετικής περιεκτικότητας σε αμινοξέα μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολές των συγκεντρώσεων αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας (BCAA) στο πλάσμα, οι οποίες συνδέονται με τον κίνδυνο ΣΔ2. Η δίαιτα εμπλουτισμένη σε φυτικές ίνες και πρωτεΐνες άλλαξε την αφθονία του Akkermansia

muciniphila, μειώνοντας τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας των συμμετεχόντων. Ωστόσο, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του διατροφικού μεταβολισμού και του μεταβολισμού της γλυκόζης χρειάζονται περαιτέρω μελέτη για να κατανοηθεί η σημασία των δράσεών του για τη διαχείριση της γλυκόζης. Είναι σημαντικό να εντοπιστούν και να γίνουν κατάλληλες διατροφικές λύσεις που μπορούν να μειώσουν τον επιπολασμό του διαβήτη και τις σχετικές επιπλοκές του. Αυτά περιλαμβάνουν διάφορα είδη τροφίμων και επίσης υγιεινές διατροφικές συνήθειες (Guo et al., 2020).

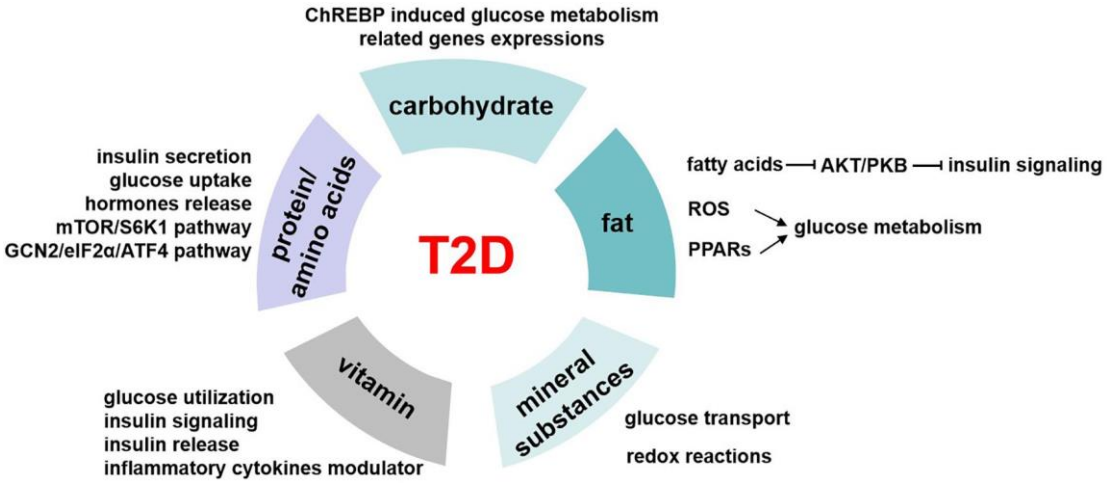
Προκειμένου να αποφευχθούν ελλείψεις μακροθρεπτικών ή μικροθρεπτικών συστατικών, θα πρέπει να εκτελούνται ειδικά προγράμματα διατροφικής παρέμβασης από έμπειρο διατροφολόγο/διαιτολόγο με γνώση και εμπειρία στη διατροφική διαχείριση νέων με διαβήτη. Η συμβουλή ενός διαιτολόγου είναι ιδιαίτερα σημαντική για ασθενείς που αποτυγχάνουν να επιτύχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο και χρειάζονται εντατικοποίηση της θεραπείας. Ολόκληρη η οικογένεια πρέπει να ενθαρρύνεται να κάνει σταδιακές διατροφικές αλλαγές σύμφωνα με τις συστάσεις υγιεινής διατροφής και οι υγιεινές πρακτικές γονικής μέριμνας που σχετίζονται με τη διατροφή και τη δραστηριότητα θα πρέπει να επιδοκιμάζονται (Valaiyapathi, Gower & Ashraf, 2020).

Οι διατροφικές συστάσεις πρέπει να προσαρμόζονται στους πιθανούς πολιτιστικούς ή οικονομικούς περιορισμούς κάθε οικογένειας και θα πρέπει να επικεντρώνονται στα ακόλουθα: 1) εξάλειψη των αναψυκτικών με ζάχαρη και των χυμών φρούτων, 2) μειωμένη κατανάλωση επεξεργασμένων και προσυσκευασμένων τροφίμων, 3) μειωμένη πρόσληψη απλών σακχάρων και σιροπιού καλαμποκιού, 4) μειωμένη πρόσληψη κορεσμένων και ολικών λιπαρών, 5) αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, 6) αυξημένη κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε φυτικές ίνες, όπως προϊόντα ολικής αλέσεως και όσπρια, 7) προτιμητέα κατανάλωση τροφίμων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, 8) καλύτερος έλεγχος μερίδας, και 9) εξάλειψη των γευμάτων που καταναλώνονται μακριά από το σπίτι ή κατά την παρακολούθηση οθόνης (Smart et al., 2018; Kim & Lim, 2019).

Παράλληλα, πρέπει να επισημανθεί ότι επί του παρόντος, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές ή συστάσεις για τη σύνθεση μακροθρεπτικών συστατικών για παιδιά με ΣΔ2. Η ύφεση του ΣΔ2 σε ενήλικες αναφέρθηκε επιτυχώς με δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από Τυχαιοποιημένες Κλινικές Μελέτες (RCTs) για να υποστηρίξουν την αποτελεσματικότητα αυτών των

συστάσεων για την πρόκληση σημαντικών μειώσεων στη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ2 στην παιδική ηλικία. Η απώλεια βάρους μέσω θερμιδικού περιορισμού είναι απίθανο να είναι πρακτική σε έναν αυξανόμενο πληθυσμό παιδιών. Η γλυκοτοξικότητα και η λιποτοξικότητα που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της προδιαβητικής κατάστασης και μετά από μια διατροφική υπερφόρτωση γλυκόζης είναι παράγοντες που δημιουργούν αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) και οξειδωτικό στρες με επακόλουθη δημιουργία φλεγμονωδών μεσολαβητών. Η υπερβολική κατανάλωση υδατανθράκων είναι ευρέως γνωστό ότι ενισχύει την απελευθέρωση ινσουλίνης, προκαλεί και επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη με επακόλουθη αύξηση της δυσλιπιδαιμίας και της υπεργλυκαιμίας (Valaiyapathi, Gower & Ashraf, 2020). Βραχυπρόθεσμες μελέτες σε ενήλικες υποδεικνύουν ότι, χωρίς περιορισμό των θερμίδων, η αλλαγή στη σύνθεση της δίαιτας μόνο με τη μείωση της πρόσληψης πηγών υδατανθράκων όπως πρόσθετα σάκχαρα, δημητριακά υψηλά γλυκαιμικά και φρουκτόζη μπορεί να επιτύχει απώλεια βάρους και βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (Goss et al., 2013; Gower et al., 2014). Η δίαιτα υψηλής πρωτεΐνης και τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας (BCAA), όπως η ισολευκίνη, η λευκίνη και η βαλίνη θα μπορούσαν επίσης να χρησιμεύσουν ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ2 (Chen et al., 2015). Τα αυξημένα BCAA θεωρείται ότι προβλέπουν την αντίσταση στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα παιδιά (McCormack et al., 2013) και την επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου στους εφήβους (Tricò et al., 2017). Η επίπτωση της σύνθεσης μακροθρεπτικών συστατικών της δίαιτας δεν είναι απολύτως σαφής και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση με τη σύγκριση μεταξύ μακροπρόθεσμων διατροφικών τρόπων χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και χαμηλών λιπαρών (Gardner et al., 2018).

Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί ότι οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να ακολουθήσουν μια δίαιτα προσαρμοσμένη στις προτιμήσεις και τις συνήθειές τους και, ως εκ τούτου, οι διατροφικές παρεμβάσεις πρέπει να εξατομικεύονται και να έχουν στόχους που είναι και μετρήσιμοι και επιτεύξιμοι. Προκειμένου να αξιολογηθεί η πρόοδος και να παραμείνουν κίνητρα τόσο ο ασθενής όσο και η οικογένεια, συνιστώνται συχνές επισκέψεις στον διαιτολόγο (π.χ. κάθε 4 εβδομάδες) (TODAY study group, 2010).



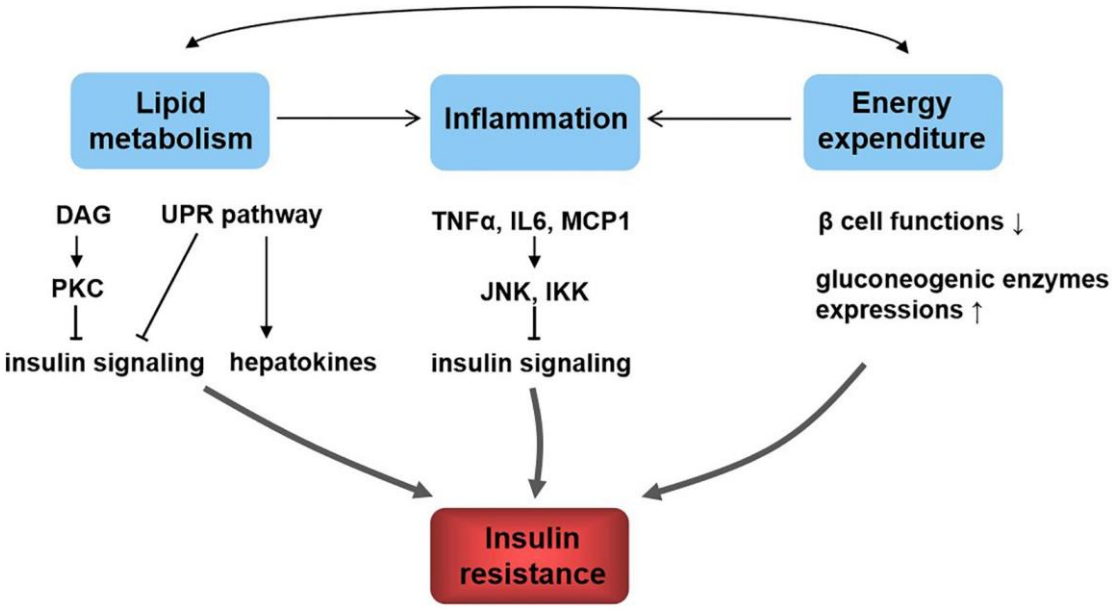
Εικόνα 1-15 Ο ρόλος της διατροφής στον ΣΔ2

(Πηγή: Guo et al., 2020)

1.3 Διατροφική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Χρειάζεται ακριβής έλεγχος του μεταβολισμού της γλυκόζης για τη διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης του σώματος. Η ορμονική ρύθμιση και η σχετική ενζυμική μεταγραφή που προκαλείται από διαφορετικούς μεταβολίτες ως απόκριση στη διαθεσιμότητα της γλυκόζης είναι κυρίως υπεύθυνες για τον έλεγχο. Η ινσουλίνη επάγει την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα ινσουλίνης (INSR) και στη συνέχεια στρατολογεί και φωσφορυλιώνει τα υποστρώματα αντίστασης ινσουλίνης (IR) 1 και 2 (IRS1/2). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή φωσφατιδυλινοσιτίδης-3, 4, 5-P3 (PIP3) και την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης B (PKB/AKT). Έτσι, προωθεί την πρόσληψη γλυκόζης από διαφορετικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, του λιπώδους ιστού και των σκελετικών μυών. αναστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. αυξάνει τη σύνθεση γλυκογόνου. και μειώνει την αποσύνθεση του γλυκογόνου. Η ινσουλίνη προκαλεί αναβολικές αποκρίσεις όπως η βιογένεση ριβοσώματος και η πρωτεϊνοσύνθεση, οι οποίες εξαρτώνται από τη θρεπτική κατάσταση. Η οδός σηματοδότησης mTOR/S6K1 ενεργοποιείται επίσης από την ινσουλίνη, η οποία παίζει ζωτικό ρόλο στη ρύθμιση της

ομοιόστασης της γλυκόζης. Η γλυκόζη που απελευθερώνεται από τη διατροφή διεγείρει την παραγωγή PI3P, στρατολογώντας πρωτεΐνες στις ενδοσωμικές μεμβράνες και τελικά ενεργοποιώντας το μονοπάτι σηματοδότησης mTOR/S6K1 (Guo et al., 2020).



Εικόνα 1-16 Σχέση μεταξύ μεταβολισμού λιπιδίων, ενεργειακού μεταβολισμού, φλεγμονής και αντίστασης στην ινσουλίνη

(Πηγή: Guo et al., 2020)

Τρόφιμα με υδατάνθρακες που προάγουν σταθερά αλλά χαμηλά επίπεδα γλυκόζης μπορεί να έχουν οφέλη στον μεταβολικό έλεγχο του διαβήτη και των επιπλοκών του. Οι δίαιτες με υδατάνθρακες βραδείας αποδέσμευσης μειώνουν τις αποκρίσεις γλυκόζης και ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας και βελτιώνουν την ικανότητα για ινωδόλυση, η οποία μπορεί να είναι μια πιθανή θεραπεία για την ΣΔ2 (Russell et al., 2016). Έχει ακόμη διαπιστωθεί ότι η ισοθερμιδική αντικατάσταση φρουκτόζης με άλλους υδατάνθρακες όπως η σακχαρόζη και το άμυλο βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο και δεν έχει καμία επίδραση στη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Επιπλέον, ορισμένα συστατικά της διατροφής μπορεί να επηρεάσουν τον ρυθμιστικό ρόλο των τροφίμων στα επίπεδα γλυκόζης. Για παράδειγμα, η δίαιτα με φυτικές ίνες, ορισμένες πρωτεΐνες ή λιπίδια προς ανάμειξη μπορεί να επηρεάσει τους ρυθμούς πέψης και απορρόφησης των υδατανθράκων, κάτι που μπορεί

να είναι ωφέλιμο για ασθενείς με ΣΔ2 (Russell et al., 2016). Οι πολυόλες χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατα ζάχαρης για περίπου 80 χρόνια. Η κλινική δοκιμή έδειξε ότι οι πολυόλες είχαν ρόλο στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στον ορό σε ασθενείς με ΣΔ2 (Mohsenpour et al., 2019), γεγονός που μπορεί να παρέχει μια νέα στρατηγική για τη διαχείριση του ΣΔ2. Οι διαιτητικές ίνες, οι οποίες βρίσκονται κυρίως σε δημητριακά, φρούτα, λαχανικά ή όσπρια, έδειξαν στενές συσχετίσεις με το ΣΔ2. Η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών, ιδιαίτερα των διαλυτών ινών, έχει ευεργετικό ρόλο στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με ΣΔ2 (Chandalia et al., 2000).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο ΣΔ2 που προκαλούνται από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είναι ευρέως γνωστά εδώ και χρόνια. Η διατροφή με πολλά λιπαρά αυξάνει τη συσσώρευση λιπιδίων στα κύτταρα και οδηγεί σε παχυσαρκία. Η περίσσεια λίπους αυξάνει τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και άλλες ορμόνες ή παράγοντες που εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αναστέλλουν την ενεργοποίηση Akt/PKB, με αποτέλεσμα να βλάπτουν το μονοπάτι σηματοδότησης της ινσουλίνης. Επιπλέον, η παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου στα μιτοχόνδρια είναι αυξημένη, γεγονός που επηρεάζει επίσης την ομοιόσταση της γλυκόζης. Οι υποδοχείς που ενεργοποιούνται από τον πολλαπλασιαστή υπεροξισωμάτων (PPARs) λειτουργούν ως αισθητήρες λιπιδίων που μπορούν να ενεργοποιηθούν τόσο από τα διατροφικά λιπαρά οξέα όσο και από τα παράγωγά τους. Οι PPAR ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται σε μια ποικιλία διεργασιών συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων, της ανοσοαπόκρισης και της κυτταρικής ανάπτυξη. Το PPARa είναι ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και ως εκ τούτου έχει έμμεσες επιδράσεις στη βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Επιπλέον, το PPARα ενεργοποιεί την ψευδοκινάση 3 (TRB3), έναν άμεσο στόχο, για την αναστολή της ενεργοποίησης της AKT και μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Το PPARγ είναι ένας τελεστής της λιπογένεσης μέσω C/EBP και είναι υπεύθυνος για τη ρύθμιση της γλυκόζης (Guo et al., 2020).

Οι επιστήμονες ερεύνησαν την επίδραση της πρόσληψης λιπαρών οξέων στη γλυκόζη και την ινσουλίνη του αίματος στη διατροφή των ενηλίκων με ΣΔ2 και διαπίστωσαν ότι η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs) ή πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να βελτιώσει την ανοχή τους στη γλυκόζη ή στην ινσουλίνη (Russell et al., 2016). Και πειράματα in vitro έχουν επίσης επιβεβαιώσει ότι τα

MUFAs εμποδίζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (Gao et al., 2009). Η μεταγευματική υπερλιπιδαιμία είναι συχνή σε ασθενείς με ΣΔ2 και αποδείχθηκε ότι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα θα μπορούσαν να μειώσουν τα μεταγευματικά λιπίδια αλλά μπορεί να μην τα διορθώσουν πλήρως (Tomlinson et al., 2020). Ωστόσο, ο ρόλος των τρανς-λιπαρών στη ρύθμιση του ελέγχου της γλυκόζης εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενος. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η διατροφή πλούσια σε χοληστερόλη είχε θετική σχέση με τον κίνδυνο ΣΔ2 (Tajima et al., 2014). Επιπλέον, η συμπλήρωση φυτικών στερολών ή στανολών μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό που μπορεί να είναι έμμεσα ευεργετικά για το μεταβολισμό της γλυκόζης (Derosa et al., 2018).

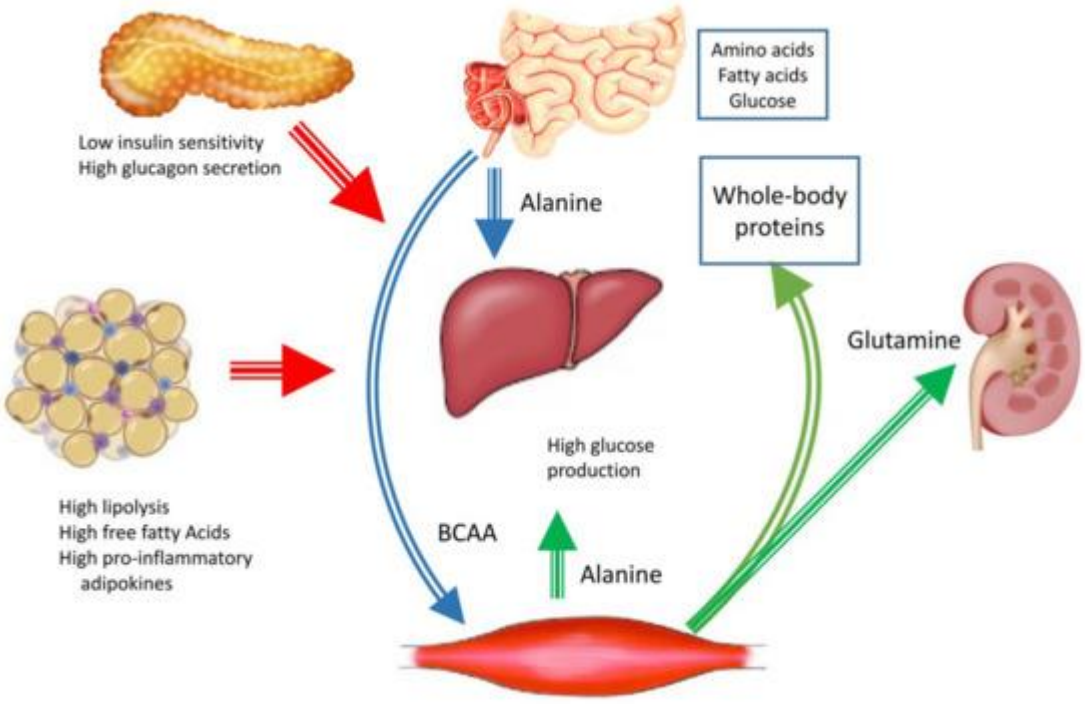
Από την άλλη, οι διατροφικές πρωτεΐνες είναι ζωτικής σημασίας στην απόκτηση απαραίτητων αμινοξέων για τη διατήρηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης και αποικοδόμησης και την υποστήριξη κυτταρικών διεργασιών όπως η κυτταρική ανάπτυξη. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι οι πρωτεΐνες είχαν διαφορετικές επιδράσεις στην ομοιόσταση της γλυκόζης επηρεάζοντας τη δράση και την έκκριση της ινσουλίνης εκτός από το σωματικό βάρος και τη συμπεριφορά σίτισης. Σε φυσιολογικούς ή διαβητικούς ανθρώπους, οι διατροφικές πρωτεΐνες διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης έτσι ώστε να μειώνουν τη γλυκαιμία. Οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες φαίνεται να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην απώλεια βάρους και στο μεταβολισμό της γλυκόζης, αυξάνουν σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνουν τη φλεγμονή βραχυπρόθεσμα (Russell et al., 2016). Ωστόσο, η μακροχρόνια πρόσληψη υψηλής πρωτεΐνης φαίνεται να οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη σε ολόκληρο το σώμα, αυξάνοντας το μονοπάτι σηματοδότησης mTOR/S6K1 και διεγείροντας τη γλυκονεογένεση και τον υψηλό κύκλο εργασιών γλυκαγόνης (Linn et al., 2000). Μελέτες έδειξαν ότι μια δίαιτα 6 μηνών με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες (1,87 ± 0,26 g πρωτεΐνης/kg σωματικού βάρους την ημέρα) σε υγιή άτομα αύξησε τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, μείωσε την ηπατική καταστολή της παραγωγής γλυκόζης από την ινσουλίνη και ενίσχυσε τη γλυκονεογένεση (Linn et al., 2000).

Η πρωτεΐνη σόγιας είναι ένα είδος πρωτεΐνης που είναι καλό για τα υπολιπιδαιμικά και υποχοληστερολαιμικά οφέλη της στους ανθρώπους. Μελέτες έδειξαν ότι η πρόσληψη πρωτεΐνης σόγιας μπορεί να επηρεάσει θετικά τον μεταβολισμό της γλυκόζης εκτός από την επίδρασή της στη μείωση των λιπιδίων του ορού. Σε σύγκριση με την καζεΐνη, η πρωτεΐνη σόγιας μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας και αποτρέπει την

αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε σακχαρόζη. Επιπλέον, η πρωτεΐνη σόγιας μπορεί επίσης να διεγείρει την έκφραση του mRNA του INSR και έτσι να αυξήσει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης στο λίπος και το ήπαρ, τελικά να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε αυτούς τους ιστούς (Guo et al., 2020).

Η πρωτεΐνη ψαριού είναι μια άλλη πρωτεΐνη και ευρέως γνωστή πρωτεΐνη εδώ και χρόνια, καθώς οι πληθυσμοί της Αλάσκας και της Γροιλανδίας έχουν χαμηλή συχνότητα εμφάνισης ΣΔ2 λόγω της λήψης μεγάλων ποσοτήτων ψαριών. Στα άπαχα ψάρια, η πρωτεΐνη είναι το πιο άφθονο θρεπτικό συστατικό. Η κατανάλωση πρωτεΐνης ψαριού έδειξε βελτιωμένη μεταφορά χοληστερόλης μέσω λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας και μειωμένα τριγλυκερίδια μέσω λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (Chen et al., 2020). Επιπλέον, μελέτες έδειξαν ότι η πρωτεΐνη μπακαλιάρου άσκησε ευεργετικά αποτελέσματα στο ΣΔ2. Η πρωτεΐνη μπακαλιάρου προκάλεσε χαμηλότερη αναλογία ινσουλίνης προς γλυκόζη σε σύγκριση με την πρωτεΐνη γάλακτος (von Post-Skagegard et al., 2006) και αύξησε τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο πλάσμα μετά το γεύμα σε σύγκριση με την πρωτεΐνη βοείου κρέατος (Tremblay et al., 2007).

Η διάσπαση ή η σύνθεση πρωτεϊνών οδηγεί σε αλλαγή των επιπέδων των αμινοξέων. Υπάρχουν οκτώ αμινοξέα που δεν μπορούν να παραχθούν μέσα στο σώμα αλλά πρέπει να προέρχονται από την τροφή. Τα αμινοξέα θεωρούνται ως ρυθμιστές γονιδιακής έκφρασης όπως το CHOP, το οποίο είναι σημαντικό για το μεταβολισμό της γλυκόζης. Τα αμινοξέα ενεργοποιούν το μονοπάτι mTOR/S6K1 και η ενεργοποίηση του mTOR αναστέλλει το PI3K που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα BCAA είναι ένα είδος σημαντικών αμινοξέων στη ρύθμιση της ομοιόστασης. Τα BCAA ρυθμίζουν την απελευθέρωση ορμονών, συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης (LEP), του GLP-1 και της γκρελίνης, η οποία επηρεάζει τον έλεγχο της γλυκόζης. Επιπλέον, τα BCAA ρυθμίζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης εν μέρει μέσω της ενεργοποίησης της οδού σηματοδότησης mTORC1/PKC (Guo et al., 2020).



Εικόνα 1-17 Εναλλαγή μεταξύ οργάνων αμινοξέων στη μετα-απορροφητική κατάσταση και μετά τα γεύματα στον διαβήτη

(Πηγή: Petroni et al., 2021)

Μια υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή θα πρέπει να πληροί όλες τις απαιτήσεις σε αμινοξέα και πρωτεΐνες από ποικίλες πηγές σε κατάλληλες αναλογίες. Η κανονική οδός για την απόκριση στην ανεπάρκεια αμινοξέων είναι η απόκριση αμινοξέων (Chou et al., 2012). Όταν τα απαραίτητα αμινοξέα μειωθούν, θα προκαλούσε την αποακετυλίωση των αντίστοιχων tRNA. Τα μη φορτισμένα tRNA δεσμεύουν και ενεργοποιούν την κινάση GCN2 και στη συνέχεια το ενεργοποιημένο GCN2 φωσφορυλιώνει τον ευκαρυωτικό παράγοντα έναρξης 2α (eIF2α) και επάγει την ενεργοποίηση του ATF4. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση των διατροφικών επιπέδων των BCAA είχε θετική επίδραση στο ΣΔ2 (Lynch & Adams, 2014), ενώ άλλες πρότειναν ότι η ανεπάρκεια των BCAA ήταν ευεργετική για τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της ανοχής στη γλυκόζη (Haro et al., 2019).

Επιπρόσθετα, ως μικροθρεπτικό συστατικό, τα μέταλλα απαιτούνται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις για τη φυσιολογική ανάπτυξη, αλλά παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του μεταβολισμού. Ορισμένες από τις ανόργανες ουσίες

ενεργοποιούν συμπαράγοντες και συνένζυμα για τον έλεγχο του μεταβολισμού, το οξειδωτικό στρες και τη γενετική μεταγραφή. Η ανεπάρκεια ανόργανων ουσιών αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με το ΣΔ2 (Guo et al., 2020).

Το σελήνιο είναι ένα ζωτικό συστατικό ενζύμων για αντιδράσεις οξειδοαναγωγής, όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η αναγωγάση της θειορεδοξίνης στο ανθρώπινο σώμα και το εύρος δόσης ως την τοξικότητα είναι πολύ στενό. Οι κύριες διατροφικές πηγές σεληνίου είναι τα δημητριακά, το μαύρο τσάι, το γάλα, τα μανιτάρια, η σόγια, οι ξηροί καρποί και το μπρόκολο. Η κατάλληλη συγκέντρωση της πρόσληψης σεληνίου μπορεί να λειτουργήσει ως ινσουλίνη για την άμβλυνση του διαβήτη, με το ρόλο της μείωσης της γλυκόζης και της ανοχής στην ινσουλίνη, αποτρέποντας έτσι την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη (Zhou et al., 2013). Ωστόσο, η υψηλή συγκέντρωση σεληνίου θα έχει ως αποτέλεσμα τη γλυκονεογένεση και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα νηστείας (FBG) αυξάνονται και επομένως υπάρχει κίνδυνος για διαβήτη (Ogawa-Wong et al., 2016).

Το βανάδιο είναι κοινό στη φύση αλλά εμφανίζεται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στον άνθρωπο. Εμφανίζεται με πρωτεΐνες όπως η τρανσφερίνη, η λευκωματίνη και η αιμοσφαιρίνη που είναι ζωτικής σημασίας για τις φυσιολογικές διεργασίες (Pessoa & Tomaz, 2010). Έρευνες in vitro και in vivo πρότειναν ότι το βανάδιο είχε ινσουλινομιμητικές ιδιότητες και μπορεί να είναι ένας πιθανός θεραπευτικός παράγοντας για το ΣΔ2 (Domingo & Gomez, 2016). Η από του στόματος χορήγηση 1 mg/kg θειικού βαναδυλίου την ημέρα για 4 εβδομάδες μειώνει σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης σε ασθενείς με διαβήτη. Ο πιθανός μηχανισμός που κρύβεται πίσω από αυτό μπορεί να είναι μέσω της αύξησης της μετατόπισης της GLUT στη πλασματική μεμβράνη και στη συνέχεια στην αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης (Cohen et al., 1995).

Το χρώμιο παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης ενισχύοντας τη δέσμευση της ινσουλίνης με τον INSR. Κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν ότι η συμπλήρωση χρωμίου για 4 μήνες μείωσε σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης μετά το γεύμα και επίσης τη γλυκόζη νηστείας. Οι μηχανισμοί που διέπουν αυτήν την ευεργετική λειτουργία του χρωμίου μπορεί εν μέρει να εξηγηθούν από την αύξηση της έκφρασης GLUT2 και την ενεργοποίηση της οδού PI3K/AKT στους σκελετικούς μυς (Panchal et al., 2017).

Ο ψευδάργυρος είναι ένα σημαντικό συστατικό των ενζύμων που διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στη ρύθμιση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της ομοιόστασης της γλυκόζης. Έρευνες έδειξαν ότι, σε ασθενείς με ΣΔ2, οι συγκεντρώσεις ψευδαργύρου στο πλάσμα και στους ιστούς είναι χαμηλότερες. Η λήψη συμπληρωμάτων ψευδαργύρου βρέθηκε ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ανοχή στη γλυκόζη (Russell et al., 2016).

Η υψηλή πρόσληψη νατρίου οδηγεί σε υψηλότερο κίνδυνο υπέρτασης και καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η πρόσληψη νατρίου αυξάνει τη νατριούρηση μέσω της οδού PPARδ/SGLT2 και στη συνέχεια ρυθμίζει το μεταβολισμό της γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ2 (Zhao et al., 2016). Αντίθετα, μια άλλη ουσία, το μαγνήσιο, προτάθηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με ΣΔ2. Η έλλειψη μαγνησίου συσχετίστηκε με κίνδυνο ΣΔ2, ενώ η λήψη συμπληρωμάτων μαγνησίου θα μπορούσε να μειώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη και να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔ2 (Wa et al., 2018).

Τα τελευταία χρόνια, οι βιταμίνες έχουν λάβει αυξημένη προσοχή λόγω του ρόλου τους στη ρύθμιση της ανάπτυξης του ΣΔ2 ελέγχοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις λειτουργίες των β-κυττάρων του παγκρέατος. Μεταξύ αυτών, οι βιταμίνες D και E είναι οι δύο πιο δημοφιλείς τύποι. Η βιταμίνη D χρησιμοποιήθηκε ως ρυθμιστής του μεταβολισμού των οστών, αλλά βρέθηκε ότι είχε διάφορες κλινικές λειτουργίες. Είναι μια βασική ορμόνη που εμπλέκεται στην ισορροπία ασβεστίου και φωσφόρου με πολλά παράγωγα. Ο υποδοχέας της βιταμίνης D (VDR) βρίσκεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος και στους ιστούς απόκρισης στην ινσουλίνη όπως οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός. Μελέτες έδειξαν ότι η βιταμίνη D επηρέασε τη χρήση της γλυκόζης με τρόπο εξαρτώμενο από το VDR στους μυς και τον λιπώδη ιστό και ενεργοποιούσε τον PPARδ, ο οποίος είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που εμπλέκεται στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Επιπλέον, οι βιταμίνες ρυθμίζουν τη δράση της ινσουλίνης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη διεγείροντας άμεσα τις εκφράσεις των γονιδίων INSR ή άλλαξαν τη ροή ασβεστίου για να επηρεάσουν την απελευθέρωση ινσουλίνης των β κυττάρων. Επιπλέον, η βιταμίνη είναι αρνητικός ρυθμιστής της φλεγμονώδους κυτοκίνης όπως ο TNF-α και η IL6, που σχετίζονται στενά με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Grammatiki et al., 2017; Muscogiuri et al., 2017).

Η βιταμίνη Ε είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία είναι ευρέως γνωστή για την αντιοξειδωτική της ικανότητα. Επιπλέον, λειτουργεί στον κυτταρικό κύκλο, την κυτταρική σηματοδότηση, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και τη φλεγμονή. Πριν από αρκετά χρόνια, η βιταμίνη Ε έχει αναφερθεί ότι παίζει ρόλο στη ρύθμιση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Galmes et al., 2018). Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε μείωσε σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα και αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) (Paolisso et al., 1993). Οι υποκείμενοι μηχανισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν διάφορες οδούς. Για την αντιοξειδωτική της ικανότητα, η βιταμίνη Ε μεταβάλλει τη φωσφορυλίωση του IRS1, επηρεάζοντας έτσι τη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Επιπλέον, η βιταμίνη Ε αποδείχθηκε ότι ρυθμίζει άμεσα την έκφραση γονιδίων όπως το PPARγ, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην ευαισθησία στην ινσουλίνη (Gray et al., 2011).

Εκτός από τα μακροθρεπτικά και τα μικροθρεπτικά συστατικά, άλλα όπως τα φυτοχημικά και τα βιοδραστικά που διανέμονται ευρέως σε δίαιτες ή χημικές ουσίες (όπως το αλκοόλ) έχουν επίσης πιθανές επιπτώσεις στο ΣΔ2. Τα φυτοχημικά ή βιοενεργά υπάρχουν σε φρούτα, λουλούδια, ξύλο, σπόρους, φλοιό και μίσχους και μερικά από αυτά βρίσκονται στην παραδοσιακή κινεζική ιατρική. Έχουν αναφερθεί για τον ευεργετικό και θεραπευτικό τους ρόλο στον διαβήτη σε διάφορες μελέτες. Οι φυτοχημικές ενώσεις όπως οι λιγνάνες ή τα φλαβονοειδή προστατεύουν από το οξειδωτικό στρες και βοηθούν στην επούλωση του διαβητικού τραύματος. Βιοενεργά, όπως η κουρκουμίνη, η καψαϊκίνη, η βερβερίνη, η σελαστρόλη ή η αρτεμισινίνη, αποδείχθηκε ότι βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη για την καταπολέμηση του διαβήτη. Παρά τα πολλά υποσχόμενα οφέλη, η μοριακή δραστηριότητα και η τοξικότητα αυτών των πολυάριθμων φυτοχημικών και βιοδραστικών ουσιών πρέπει να διερευνηθούν σε περαιτέρω μελέτες (Zhao et al., 2019).

Προοπτικές μελέτες και κλινικές δοκιμές προτείνουν διαφορετικές διατροφικές συστάσεις για την πρόληψη και τη διαχείριση του ΣΔ2. Και όλοι υπογραμμίζουν τη σημασία των διατροφικών συνηθειών και του τρόπου ζωής. Για παράδειγμα, ο περιορισμός των θερμίδων και η άσκηση είναι χρήσιμα για τη μείωση του κινδύνου ΣΔ2. Από την άποψη των θρεπτικών συστατικών, η ποιότητα είναι πιο σημαντική από την ποσότητα. Για την καλύτερη βελτίωση του ελέγχου της γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ2, συνιστώνται δίαιτες πλούσιες σε φρούτα, λαχανικά, όσπρια και δημητριακά ολικής αλέσεως. Τα πρότυπα διατροφής με χαμηλούς υδατάνθρακες, χαμηλό GI (γλυκαιμικό δείκτη) και υψηλή σε πρωτεΐνες θα προστατεύσουν από την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας. Επιπλέον, η μέτρια

κατανάλωση ξηρών καρπών και αλκοόλ είναι επίσης ευεργετική. Διαφορετικοί πληθυσμοί ή άτομα έχουν διαφορετικά τρόφιμα, διατροφικές συνήθειες και ευαισθησία σε ασθένειες επίσης, επομένως οι διατροφικές στρατηγικές θα πρέπει να ποικίλλουν ανάλογα με την κουλτούρα και το γενετικό τους υπόβαθρο (Ley et al., 2014).

2. Κεφάλαιο: Σχέση Διατροφής και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά (Μελέτες)

2.1 Ενεργειακή πρόσληψη και ΣΔ2

Η Donin και οι συνεργάτες της (2014a) διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ ενεργειακής πρόσληψης, ενεργειακής πυκνότητας, πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ2 στα παιδιά. Το δείγμα της έρευνας ήταν 2017 παιδιά ηλικίας 9-10 ετών, κατά κύριο λόγο ευρωπαϊκής, νοτιοασιατικής και αφρικανικής-καραϊβικής καταγωγής. Διαπιστώθηκε ότι η πρόσληψη ενέργειας συσχετίστηκε θετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ενεργειακή πυκνότητα συσχετίστηκε επίσης θετικά με την ινσουλινοαντίσταση και τη λιπώδη μάζα. Οι μεμονωμένες προσλήψεις θρεπτικών συστατικών δεν έδειξαν συσχετίσεις με δείκτες κινδύνου ΣΔ2 στα παιδιά. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η αυξημένη συνολική ενεργειακή πρόσληψη, κι όχι η συγκεκριμένη πρόσληψη μίκρο ή μάκρο θρεπτικών συστατικών, συσχετίστηκε ισχυρά με υψηλά επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη και μπορεί να βοηθήσει στην εξήγηση του αναδυόμενου κινδύνου ΣΔ2 στην παιδική ηλικία.

2.2 Οικογενειακά γεύματα και ΣΔ2

Ο Mahmood και οι συνεργάτες του (2023) είχαν ως στόχο τη διερεύνηση των συγχρονικών και διαχρονικών συσχετισμών μεταξύ της συχνότητας των οικογενειακών γευμάτων και του υπερβολικού βάρους/παχυσαρκίας των παιδιών σε οικογένειες με υψηλό κίνδυνο ΣΔ2 σε έξι ευρωπαϊκές χώρες (Ελλάδα, Ισπανία, Βουλγαρία, Ουγγαρία, Βέλγιο, Φινλανδία). Συμπεριλήφθηκαν 989 δυάδες γονέα-παιδιού (52% κορίτσια και 72% μητέρες). Η μέση ηλικία των παιδιών ήταν 7,3. Διαπιστώθηκε ότι η υψηλή συχνότητα οικογενειακών πρωινών ή/και δείπνων συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με τον ΔΜΣ

των παιδιών. Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένες πιθανότητες υπερβολικού βάρους/παχυσαρκίας κατά την παρακολούθηση μεταξύ των αγοριών (αναλογία πιθανοτήτων = 0,65) και των κοριτσιών (αναλογία πιθανοτήτων = 0,53) που κατανάλωναν τουλάχιστον τρεις φορές οικογενειακά πρωινά ή/και οικογενειακά δείπνα την εβδομάδα. Μια αύξηση στη συχνότητα του οικογενειακού πρωινού ή/και δείπνου συσχετίστηκε με χαμηλότερες πιθανότητες υπερβολικού βάρους/παχυσαρκίας τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια κατά την παρακολούθηση. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η υψηλή συχνότητα οικογενειακών πρωονών ή/και δείπνων, αλλά όχι μεσημεριανού, κατά την παιδική ηλικία σχετίζεται με χαμηλότερες πιθανότητες ανάπτυξης υπερβολικού βάρους/παχυσαρκίας σε παιδιά από οικογένειες με υψηλό κίνδυνο ΣΔ2.

2.3 Επιρροή της διατροφής των γονέων και ΣΔ2

Ο Mahmood και οι συνεργάτες του (2022) εξέτασαν εάν η κατανάλωση τροφής από τους γονείς και η ποιότητα της δίαιτας σχετίζεται με τη διατροφή των παιδιών σε οικογένειες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ2 σε 6 ευρωπαϊκές χώρες (Ελλάδα, Ισπανία, Βουλγαρία, Ουγγαρία, Βέλγιο, Φινλανδία). Το δείγμα της έρευνας ήταν 2095 δυάδες γονέα-παιδιού (74,6 % μητέρες, 50,9 % κορίτσια). Οι συμμετέχοντες περιελάμβαναν γονέα και ένα παιδί, ηλικίας 6-8 ετών. Η κατανάλωση τροφής από τους γονείς συσχετίστηκε σημαντικά με την πρόσληψη των παιδιών από τις ίδιες ομάδες τροφίμων μεταξύ αγοριών και κοριτσιών. Οι περισσότεροι γονείς και τα περισσότερα παιδιά έδειξαν υποκατανάλωση υγιεινών τροφών σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Διατροφικές Κατευθυντήριες Γραμμές. Η ποιότητα της διατροφής των γονέων συσχετίστηκε θετικά με την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών από τα παιδιά, και σχετίστηκε αντιστρόφως με την κατανάλωση σνακ. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης τροφής από τους γονείς και της ποιότητας της διατροφής και της πρόσληψης τροφής από τα παιδιά.

2.4 Κατανάλωση πρωινού και ΣΔ2

Η Donin και οι συνεργάτες της (2014b) μελέτησαν τις συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού (συχνότητα και περιεχόμενο), των δεικτών κινδύνου για ΣΔ2 (ιδιαίτερα αντίσταση στην ινσουλίνη και γλυκαιμία) και καρδιαγγειακών παθήσεων στα παιδιά. Το δείγμα της έρευνας ήταν 4116 παιδιά δημοτικού σχολείου στο Ηνωμένο Βασίλειο ηλικίας 9-10 ετών. Παρατηρήθηκαν διαβαθμισμένες συσχετίσεις μεταξύ της συχνότητας πρωινού και των δεικτών κινδύνου. Τα παιδιά που ανέφεραν ότι δεν τρώνε συνήθως πρωινό είχαν υψηλότερη ινσουλίνη νηστείας (ποσοστιαία διαφορά 26,4%), αντίσταση στην ινσουλίνη (ποσοστιαία διαφορά 26,7%, HbA_{1c} (ποσοστιαία διαφορά 1,2 %), γλυκόζη (ποσοστιαία ποσοστού 1%) και ουρικό άλας (ποσοστιαία διαφορά 6%) από εκείνα τα παιδιά που ανέφεραν ότι καταναλώνουν πρωινό καθημερινά. Αυτές οι διαφορές επηρεάστηκαν ελάχιστα από την προσαρμογή για το λίπος, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Όταν τα υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, συστολικής αρτηριακής πίεσης και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης για τα παιδιά που συνήθως δεν έτρωγαν πρωινό σε σχέση με εκείνα που έτρωγαν πρωινό καθημερινά προσαρμόστηκαν για το λίπος, οι διαφορές δεν ήταν πλέον σημαντικές. Τα παιδιά που έτρωγαν πρωινό με δημητριακά πλούσια σε φυτικές ίνες είχαν χαμηλότερη αντίσταση στην ινσουλίνη από εκείνα που έτρωγαν άλλα είδη πρωινού. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι τα παιδιά που έτρωγαν καθημερινά πρωινό, ιδιαίτερα πρωινό με δημητριακά με υψηλή περιεκτικότητα σε ίνες, είχαν πιο ευνοϊκό προφίλ κινδύνου για ΣΔ2.

2.5 Έτοιμο φαγητό και ΣΔ2

Η Donin και οι συνεργάτες της (2018) διερεύνησαν τις συσχετίσεις μεταξύ κατανάλωσης έτοιμου φαγητού και δεικτών κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ΣΔ2 και παχυσαρκία στα παιδιά. Το δείγμα της έρευνας ήταν 1948 παιδιά ηλικίας 9-10 ετών από 85 δημοτικά σχολεία σε όλο το Λονδίνο, το Μπέρμιγχαμ και το Λέστερ. Βρέθηκε ότι η συχνότερη κατανάλωση έτοιμου φαγητού συσχετίστηκε με υψηλότερη διατροφική πρόσληψη ενέργειας, τρανς λιπαρών και κορεσμένων λιπαρών, και ενεργειακής πυκνότητας, και με χαμηλότερη πρόσληψη αμύλου, πρωτεϊνών και μικροθρεπτικών συστατικών. Μια υψηλότερη συχνότητα κατανάλωσης έτοιμου φαγητού συσχετίστηκε με υψηλότερη ολική

χοληστερόλη ορού και χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL). Τα παιδιά που έτρωγαν ένα γεύμα έτοιμου φαγητού ≥1/εβδομάδα είχαν ολική χοληστερόλη και LDL χοληστερόλη 0,09 mmol/L και 0,10 mmol/L αντίστοιχα υψηλότερα από τα παιδιά που δεν έτρωγαν ποτέ έτοιμο φαγητό. Ο δείκτης μάζας λίπους τους ήταν επίσης υψηλότερος. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η συχνότερη κατανάλωση έτοιμου φαγητού σε παιδιά συσχετίστηκε με ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και πιθανώς με δυσμενείς μακροπρόθεσμες συνέπειες για την παχυσαρκία και τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και ΣΔ2.

2.6 Βιταμίνη D και ΣΔ2

Οι Nwosu και Maranda (2014) μελέτησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη συγκέντρωση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), της HbA_{1c} και της 25-υδροξυβιταμίνης D [25(OH)D] στον ορό και διερεύνησαν εάν η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D βελτιώνει την ηπατική δυσλειτουργία και τον γλυκαιμικό έλεγχο σε παιδιά με ΣΔ2. Το δείγμα τους ήταν 43 άτομα ηλικίας 3-18 ετών με ΣΔ2. Κατά την έναρξη της μελέτης, ανεπάρκεια βιταμίνης D εμφανίστηκε στο 72,1% των ασθενών με ΣΔ2. Μετά από 3 μήνες λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης D, υπήρξε σημαντική αύξηση στην 25-υδροξυβιταμίνη D [25(OH)D] στον ορό, και σημαντική μείωση του ΔΜΣ και της ALT. Υπήρξε επίσης μια κλινικά σημαντική μείωση της HbA_{1c} από 8,5 ± 2,9% στην έναρξη σε 7,7 ± 2,5 στους 3 μήνες. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε παιδιά με ΣΔ2 συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικές μειώσεις του ΔΜΣ, της ALT και της HbA_{1c}.

2.7 Βιταμίνη C και ΣΔ2

Η Donin και οι συνεργάτες της (2016) εξέτασαν εάν οι χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης C και η χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλους δείκτες κινδύνου ΣΔ2 στην παιδική ηλικία. Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 2023 παιδιά στο Ηνωμένο Βασίλειο ηλικίας 9-10 ετών, κυρίως ευρωπαϊκής, νοτιο-ασιατικής και αφρικανικής καταγωγής. Μια υψηλότερη συγκέντρωση

βιταμίνης C στο πλάσμα (30,9 μmol/l) συσχετίστηκε με 9,6% χαμηλότερη αντίσταση στην ινσουλίνη, 0,8% χαμηλότερη γλυκόζη νηστείας, 4,5% χαμηλότερο ουρικό οξύ και 2,2% υψηλότερη HDL χοληστερόλη. Η συγκέντρωση HbA_{1c} ήταν 0,6% υψηλότερη. Η διατροφική πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και βιταμίνης C δεν συσχετίστηκε με δείκτες κινδύνου για ΣΔ2. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο πλάσμα σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

2.8 Αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας και ΣΔ2

Ο McCormack και οι συνεργάτες του (2013) διερεύνησαν εάν η παιδική παχυσαρκία σχετίζεται με αυξήσεις των συγκεντρώσεων αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας (BCAA) και εάν αυτές οι αυξήσεις προβλέπουν μελλοντική αντίσταση στην ινσουλίνη. Το δείγμα τους ήταν 69 άτομα ηλικίας 8-13 ετών. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των BCAA συσχετίστηκαν σημαντικά με το ΔΜΣ και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι οι αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των BCAA σχετίζονται σημαντικά με την παχυσαρκία σε παιδιά και μπορεί να προβλέψουν μελλοντική αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγώντας σε ΣΔ2.

Πίνακας 2-1. Σύνοψη μελετών

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Σκοπός	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Donin et al. (2014a)	Συγχρονική	Διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ ενεργειακής πρόσληψης, ενεργειακής πυκνότητας, πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ2 στα παιδιά.	2017 παιδιά ηλικίας 9-10 ετών	Λεπτομερής 24ωρη διατροφική ανάκληση, μετρήσεις της σύστασης του σώματος, δείγματα αίματος νηστείας για μετρήσεις γλυκόζης πλάσματος, HbA_{1c} και ινσουλίνης ορού	Η πρόσληψη ενέργειας συσχετίστηκε θετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ενεργειακή πυκνότητα συσχετίστηκε επίσης θετικά με την ινσουλινοαντίσταση και τη λιπώδη μάζα. Οι μεμονωμένες προσλήψεις θρεπτικών συστατικών δεν έδειξαν συσχετίσεις με δείκτες κινδύνου ΣΔ2 στα παιδιά.	Η αυξημένη συνολική ενεργειακή πρόσληψη, κι όχι η συγκεκριμένη πρόσληψη μικρο ή μακρο θρεπιτκών συστατικών, συσχετίστηκε έντονα με υψηλά επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη και μπορεί να βοηθήσει στην εξήγηση του αναδυόμενου κινδύνου ΣΔ2 στην παιδική ηλικία.
Donin et al. (2014b)	Συγχρονική	Η διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού (συχνότητα και περιεχόμενο) και των δεικτών κινδύνου για ΣΔ2 (ιδιαίτερα αντίσταση στην ινσουλίνη και γλυκαιμία) και καρδιαγγειακών παθήσεων στα παιδιά.	4116 παιδιά δημοτικού σχολείου στο Ηνωμένο Βασίλειο ηλικίας 9-10 ετών	Πληροφορίες για τη συχνότητα του πρωινού, μετρήσεις της σύστασης του σώματος, δείγματα αίματος νηστείας για μετρήσεις των λιπιδίων του αίματος, της ινσουλίνης, της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης	Παρατηρήθηκαν διαβαθμισμένες συσχετίσεις μεταξύ της συχνότητας πρωινού και των δεικτών κινδύνου. Τα παιδιά που ανέφεραν ότι δεν τρώνε συνήθως πρωινό είχαν υψηλότερη ινσουλίνη νηστείας (ποσοστιαία διαφορά 26,4%), αντίσταση στην ινσουλίνη (ποσοστιαία διαφορά 26,7%, HbA_{1c} (ποσοστιαία διαφορά 1,2 %), γλυκόζη (ποσοστιαία ποσοστού 1%) και ουρικό άλας (ποσοστιαία διαφορά 6%) από εκείνα τα παιδιά που ανέφεραν ότι καταναλώνουν	Τα παιδιά που έτρωγαν καθημερινά πρωινό, ιδιαίτερα πρωινό με δημητριακά με υψηλή περιεκτικότητα σε ίνες, είχαν πιο ευνοϊκό προφίλ κινδύνου για ΣΔ2.

					πρωινό καθημερινά. Αυτές οι διαφορές επηρεάστηκαν ελάχιστα από την προσαρμογή για το λίπος, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Όταν τα υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, συστολικής αρτηριακής πίεσης και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης για τα παιδιά που συνήθως δεν έτρωγαν πρωινό σε σχέση με εκείνα που έτρωγαν πρωινό καθημερινά προσαρμόστηκαν για το λίπος, οι διαφορές δεν ήταν πλέον σημαντικές. Τα παιδιά που έτρωγαν πρωινό με δημητριακά πλούσια σε φυτικές ίνες είχαν χαμηλότερη αντίσταση στην ινσουλίνη από εκείνα που έτρωγαν άλλους τύπους πρωινού.	
Donin et al. (2016)	Συγχρονική	Η διερεύνηση του εάν οι χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης C και η χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλους δείκτες κινδύνου ΣΔ2	2023 παιδιά στο Ηνωμένο Βασίλειο ηλικίας 9-10 ετών	Λεπτομερή 24ωρη διατροφική ανάκληση, μετρήσεις της σύστασης του σώματος, δείγματα αίματος νηστείας για μετρήσεις γλυκόζης πλάσματος, HbA_{1c} και βιταμίνης C	Μια υψηλότερη συγκέντρωση βιταμίνης C στο πλάσμα (30,9 μmol/l) συσχετίστηκε με 9,6% χαμηλότερη αξιολόγηση ομοιοστατικού μοντέλου τιμής αντίστασης στην ινσουλίνη, 0,8% χαμηλότερη γλυκόζη νηστείας, 4,5% χαμηλότερο ουρικό οξύ και 2,2% υψηλότερη HDL	Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο πλάσμα σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

		στην παιδική ηλικία.			χοληστερόλη. Η συγκέντρωση HbA1c ήταν 0,6% υψηλότερη. Η διατροφική πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και βιταμίνης C δεν συσχετίστηκε με δείκτες κινδύνου για ΣΔ2.	
Donin et al. (2018)	Συγχρονική	Η διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ κατανάλωσης έτοιμου φαγητού και δεικτών κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ΣΔ2 και παχυσαρκία στα παιδιά.	1948 παιδιά ηλικίας 9-10 ετών από 85 δημοτικά σχολεία σε όλο το Λονδίνο, το Μπέρμιγχαμ και το Λέστερ	Αναφορά της συχνότητας κατανάλωσης έτοιμου φαγητού, 24ωρη ανάκληση διατροφής, σωματικές μετρήσεις και δείγμα αίματος νηστείας για μετρήσεις των τριγλυκεριδίων, της λιποπρωτεϊνης χαμηλής πυκνότητας, της λιποπρωτεϊνης υψηλής πυκνότητας, της χοληστερόλης, της ινσουλίνης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης	Η συχνότερη κατανάλωση έτοιμου φαγητού συσχετίστηκε με υψηλότερη διατροφική πρόσληψη ενέργειας, τρανς λιπαρών και κορεσμένων λιπαρών, και ενεργειακής πυκνότητας, και με χαμηλότερη πρόσληψη αμύλου, πρωτεϊνών και μικροθρεπτικών συστατικών. Μια υψηλότερη συχνότητα κατανάλωσης έτοιμου φαγητού συσχετίστηκε με υψηλότερη ολική χοληστερόλη ορού και χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL). Τα παιδιά που έτρωγαν ένα γεύμα έτοιμου φαγητού ≥1/εβδομάδα είχαν ολική χοληστερόλη και LDL χοληστερόλη 0,09 mmol/L και 0,10 mmol/L αντίστοιχα υψηλότερα από τα παιδιά που δεν έτρωγαν ποτέ έτοιμο φαγητό. Ο δείκτης μάζας λίπους τους ήταν	Η συχνότερη κατανάλωση έτοιμου φαγητού σε παιδιά συσχετίστηκε με ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και πιθανώς με δυσμενείς μακροπρόθεσμες συνέπειες για την παχυσαρκία και τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και ΣΔ2.

					επίσης υψηλότερος.	
Mahmood et al. (2022)	Συγχρονική	Διερεύνηση του εάν η κατανάλωση τροφής από τους γονείς και η ποιότητα της δίαιτας σχετίζεται με τη διατροφή των παιδιών σε οικογένειες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ2 σε 6 ευρωπαϊκές χώρες (Ελλάδα, Ισπανία, Βουλγαρία, Ουγγαρία, Βέλγιο, Φινλανδία).	2095 δυάδες γονέα-παιδιού (τα παιδιά ήταν ηλικίας 6-8 ετών)	Finnish Diabetes Risk Score, ερωτηματολόγια καταγραφής διατροφής, ανθρωπομετρήσεις (βάρος, ύψος, ΔΜΣ), Healthy Diet Score	Η κατανάλωση τροφής από τους γονείς συσχετίστηκε σημαντικά με την πρόσληψη των παιδιών από τις ίδιες ομάδες τροφίμων μεταξύ αγοριών και κοριτσιών. Οι περισσότεροι γονείς και τα περισσότερα παιδιά έδειξαν υποκατανάλωση υγιεινών τροφών σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Διατροφικές Κατευθυντήριες Γραμμές. Η ποιότητα της διατροφής των γονέων συσχετίστηκε θετικά με την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών από τα παιδιά, και σχετίστηκε αντιστρόφως με την κατανάλωση σνακ.	Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης τροφής από τους γονείς και της ποιότητας της διατροφής και της πρόσληψης τροφής από τα παιδιά.
Mahmood et al. (2023)	Συγχρονική και προοπτική	Διερεύνηση των συγχρονικών και διαχρονικών συσχετισμών μεταξύ της συχνότητας των οικογενειακών γευμάτων και του υπερβολικού βάρους/παχυσαρκίας των παιδιών σε οικογένειες με υψηλό κίνδυνο ΣΔ2 σε έξι ευρωπαϊκές χώρες	989 δυάδες γονέα-παιδιού (μέση ηλικία παιδιών: 7,3)	Finnish Diabetes Risk Score, ερωτηματολόγια καταγραφής διατροφής, ανθρωπομετρήσεις (βάρος, ύψος, ΔΜΣ), Healthy Diet Score	Η υψηλή συχνότητα οικογενειακών πρωινών ή/και δείπνων συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον ΔΜΣ των παιδιών. Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένες πιθανότητες υπερβολικού βάρους/παχυσαρκίας κατά την παρακολούθηση μεταξύ των αγοριών (αναλογία πιθανοτήτων = 0,65) και των κοριτσιών (αναλογία πιθανοτήτων	Η υψηλή συχνότητα οικογενειακών πρωινών και/ή δείπνων, αλλά όχι μεσημεριανού, κατά την παιδική ηλικία σχετίζεται με χαμηλότερες πιθανότητες ανάπτυξης υπερβολικού βάρους/παχυσαρκίας σε παιδιά από οικογένειες με υψηλό κίνδυνο ΣΔ2.

		(Ελλάδα, Ισπανία, Βουλγαρία, Ουγγαρία, Βέλγιο, Φινλανδία).			= 0,53) που κατανάλωναν τουλάχιστον τρεις φορές οικογενειακά πρωινά και / ή οικογενειακά δείπνα την εβδομάδα. Μια αύξηση στη συχνότητα του οικογενειακού πρωινού ή/και δείπνου συσχετίστηκε με χαμηλότερες πιθανότητες υπερβολικού βάρους/παχυσαρκίας τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια κατά την παρακολούθηση.	
McCormack et al. (2013)	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Η διερεύνηση του εάν η παιδική παχυσαρκία σχετίζεται με αυξήσεις των συγκεντρώσεων αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας (BCAA) και εάν αυτές οι αυξήσεις προβλέπουν μελλοντική αντίσταση στην ινσουλίνη.	69 άτομα ηλικίας 8-13 ετών	Καταγραφή φαγητού για 3 ημέρες, εργαστηριακές αναλύσεις (ινσουλίνη ορού, γλυκόζη, λιπίδια ορού, λευκίνη, ισολευκίνη, βαλίνη, γλουταμικό)	Οι αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των BCAA συσχετίστηκαν σημαντικά με το ΔΜΣ και την αντίσταση στην ινσουλίνη.	Οι αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των BCAA σχετίζονται σημαντικά με την παχυσαρκία σε παιδιά και μπορεί να προβλέψουν μελλοντική αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγώντας σε ΣΔ2.
Nwosu & Maranda (2014)	Αναδρομική	Η μελέτη της επίδρασης των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη συγκέντρωση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), της	43 άτομα ηλικίας 3-18 ετών	Ανθρωπομετρήσεις, λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D, εργαστηριακές αναλύσεις (βιταμίνη D, ALT, HbA_{1c})	Κατά την έναρξη της μελέτης, ανεπάρκεια βιταμίνης D εμφανίστηκε στο 72,1% των ασθενών με ΣΔ2. Μετά από 3 μήνες λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης D, υπήρξε σημαντική	Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε παιδιά με ΣΔ2 συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικές μειώσεις του ΔΜΣ, της ALT και της HbA_{1c}.

		HbA_{1c} και της 25-υδροξυβιταμίνης D [25(OH)D] στον ορό και η διερεύνηση του εάν η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D βελτιώνει την ηπατική δυσλειτουργία και τον γλυκαιμικό έλεγχο σε παιδιά με ΣΔ2.			αύξηση στην 25-υδροξυβιταμίνη D [25(OH)D] στον ορό, και σημαντική μείωση του ΔΜΣ και της ALT. Υπήρξε επίσης μια κλινικά σημαντική μείωση της HbA_{1c} από 8,5 ± 2,9% στην έναρξη σε 7,7 ± 2,5 στους 3 μήνες.	

Συζήτηση

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση διερεύνησε τη σχέση μεταξύ ΣΔ2 και διατροφής στα παιδιά.

Διαπιστώθηκε ότι η υψηλότερη συνολική πρόσληψη ενέργειας, η χαμηλή συχνότητα οικογενειακών πρωινών και βραδινών, οι κακές διατροφικές συνήθειες των γονέων, η μη κατανάλωση πρωινού, η συχνή κατανάλωση έτοιμου φαγητού, οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο πλάσμα και οι αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας (BCAA) αυξάνουν τον κίνδυνο απόκτησης ΣΔ2 στα παιδιά. Από την άλλη, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε παιδιά με ΣΔ2 μειώνει τον ΔΜΣ, την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και την HbA_{1c}.

Πιο αναλυτικά, η Donin και οι συνεργάτες της (2014a) έδειξαν ότι η πρόσληψη ενέργειας και η ενεργειακή πυκνότητα συσχετίστηκε θετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία σχετικά με τις συσχετίσεις μεταξύ της παιδικής πρόσληψης θρεπτικών ουσιών (Levy-Marchal et al., 2010) και των δεικτών κινδύνου για ΣΔ2 και δεν έχουν ακόμη δημοσιευθεί μελέτες σε παιδιά που να έχουν εξετάσει τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη ή την ενεργειακή πυκνότητα και τον κίνδυνο ΣΔ2. Τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών που εξέταζαν τις πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της πρόσληψης ενέργειας και του κινδύνου ΣΔ2 σε ενήλικες ήταν αντικρουόμενα, με ορισμένες μελέτες να αναφέρουν θετικές συσχετίσεις (Tinker et al., 2011; Villegas et al., 2009) και άλλες μηδενικές συσχετίσεις (Colditz et al., 1992; Salmeron et al., 1997). Αυτά τα αντικρουόμενα ευρήματα μπορεί να αντικατοπτρίζουν την επίδραση της υποαναφοράς (πιο διαδεδομένη στους υπέρβαρους συμμετέχοντες) (Lioret et al., 2011) στις συσχετίσεις μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και του κινδύνου ΣΔ2. Επίσης, σε μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη ενηλίκων, η ενεργειακή πυκνότητα έδειξε ισχυρές θετικές συσχετίσεις με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Mendoza et al., 2007).

Επιπλέον, ο Mahmood και οι συνεργάτες του (2023) διαπίστωσαν ότι η υψηλή συχνότητα οικογενειακών πρωινών ή/και δείπνων συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με τον ΔΜΣ των παιδιών και ο Mahmood και οι συνεργάτες του (2022) έδειξαν ότι η ποιότητα της διατροφής των γονέων συσχετίστηκε θετικά με την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών από τα παιδιά, και σχετίστηκε αντιστρόφως με την κατανάλωση σνακ. Έχει βρεθεί ότι οι

διατροφικές συνήθειες και οι διατροφικές προτιμήσεις των γονιών παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των προτύπων πρόσληψης τροφής στα παιδιά καθώς τα παιδιά θεωρούν τους γονείς τους ως πρότυπα (Tang, Bu & Dong, 2020). Προηγούμενες μελέτες πρότειναν ότι οι γονείς που είναι «υγιή πρότυπα» θα ήταν πιο πιθανό να έχουν παιδιά που καταναλώνουν πιο υγιεινά τρόφιμα (Mahmood et al., 2021; Benton, 2004). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι γονείς έχουν ισχυρή επιρροή στο οικογενειακό περιβάλλον όπου λαμβάνουν χώρα τα γεύματα και στα είδη και τις μερίδες των τροφίμων που παρέχονται στα παιδιά (Coto et al., 2019). Ο αυξανόμενος όγκος επιστημονικών στοιχείων έχει δείξει ότι τα πιο συχνά οικογενειακά γεύματα σχετίζονται θετικά με τη βελτιωμένη πρόσληψη τροφής και την βελτιωμένη ποιότητα διατροφής στα παιδιά (Gillman et al., 2000). Προς υποστήριξη αυτού, τα παιδιά που μοιράζονται συχνά γεύματα με την οικογένεια δείχνουν πιο υγιεινά διατροφικά πρότυπα και βρέθηκε να καταναλώνουν λιγότερο νάτριο, ζάχαρη και λίπος σε σύγκριση με εκείνα που το κάνουν σπάνια (Sami et al., 2017; Dallacker et al., 2018). Διαχρονικές και προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι τα τακτικά οικογενειακά γεύματα συσχετίστηκαν με υψηλότερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών στα παιδιά (Caldwell et al., 2018; Pearson et al., 2009). Άλλες μελέτες έδειξαν ότι τα παιδιά που τρώνε γεύματα με την οικογένειά τους ανέφεραν πιο υγιεινή διατροφική πρόσληψη, συμπεριλαμβανομένης της υψηλότερης κατανάλωσης φυτικών ινών, φρούτων και λαχανικών, βιταμινών και μετάλλων (Gillman et al., 2000). Η υψηλή πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων έχει επίσης αναφερθεί μεταξύ των παιδιών που μοιράζονται πρωινό με την οικογένειά τους (Caldwell et al., 2018). Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση που περιελάμβανε περισσότερα από 180.000 παιδιά διαπίστωσε ότι τα παιδιά που μοιράζονταν τα γεύματά τους με τους γονείς τους τρεις ή περισσότερες φορές την εβδομάδα είχαν μειωμένες πιθανότητες να καταναλώσουν ανθυγιεινά τρόφιμα και να γίνουν υπέρβαρα (Dallacker et al., 2018), καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα των οικογενειακών γευμάτων σχετίζεται θετικά με την παιδική πρόσληψη τροφής.

Παράλληλα, η συστηματική αυτή ανασκόπηση διαπίστωσε ότι τα παιδιά που έτρωγαν καθημερινά πρωινό, ιδιαίτερα πρωινό με δημητριακά με υψηλή περιεκτικότητα σε ίνες, είχαν πιο ευνοϊκό προφίλ κινδύνου για ΣΔ2 (Donin et al., 2014b). Οι περισσότερες από τις προηγούμενες μελέτες που εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού και των δεικτών κινδύνου για ΣΔ2 και καρδιαγγειακών παθήσεων ήταν σε ενήλικες. Διαχρονικές μελέτες έχουν αναφέρει συσχετίσεις μεταξύ της παράλειψης πρωινού και του

αυξημένου κινδύνου για ΣΔ2 (Mekary et al., 2012; Smith et al., 2010). Σε παιδιά, αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει συσχετίσεις μεταξύ της παράλειψης πρωινού και της αυξημένης παχυσαρκίας (Utter et al., 2007; Horikawa et al., 2011). Τα διαχρονικά δεδομένα δείχνουν επίσης συσχετίσεις μεταξύ της παράλειψης πρωινού και της αύξησης βάρους (Berkey et al., 2003). Σε μια μεγάλη συγχρονική μελέτη με πάνω από 3.500 εφήβους (η μελέτη HELENA), η παράλειψη πρωινού συσχετίστηκε θετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη στα αγόρια αλλά όχι στα κορίτσια (Sese et al.,2012). Μελέτες τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά έχουν δείξει ότι τα άτομα που δεν τρώνε πρωινό κάθε μέρα έχουν χαμηλότερη συνολική ποιότητα διατροφής, με υψηλότερη πρόσληψη λίπους και χαμηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων, φυτικών ινών και μικροθρεπτικών συστατικών, ιδιαίτερα βιταμίνης C, ασβεστίου και σιδήρου (Nicklas et al., 2000). Μια προηγούμενη μελέτη σε μεγαλύτερα παιδιά ανέφερε ότι τα παιδιά που παρέλειπαν το πρωινό είχαν χαμηλότερο μέσο αριθμό μερίδων φρούτων, λαχανικών, προϊόντων δημητριακών και γαλακτοκομικών προϊόντων (Harding et al., 2008).

Επιπλέον, η Donin και οι συνεργάτες της (2018) συμπέραναν ότι η συχνότερη κατανάλωση έτοιμου φαγητού σε παιδιά συσχετίστηκε με ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και πιθανώς με δυσμενείς μακροπρόθεσμες συνέπειες για την παχυσαρκία και τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και ΣΔ2. Πράγματι, έρευνες έχουν δείξει ότι τα παιδιά που τρώνε τακτικά έτοιμα γεύματα έχουν υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας, λίπους και κορεσμένων λιπαρών και καταναλώνουν λιγότερα φρούτα και λαχανικά (Paeratakul et al., 2003; de Jong et al., 2015; Mak et al., 2013). Έρευνες σε νεαρούς ενήλικες και εφήβους στις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο έδειξαν ότι η συχνή κατανάλωση γρήγορου φαγητού συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα σωματικού λίπους (Fraser et al., 2011; Duffey et al., 2007). Επιπρόσθετα, μελέτες σε ενήλικες έχουν αναφέρει ότι η αυξημένη κατανάλωση έτοιμου φαγητού σχετίζεται με αυξημένο σωματικό λίπος, αντίσταση στην ινσουλίνη, ΣΔ2, και στεφανιαία νόσο (Burgoine et al., 2014; Pereira et al., 2005; Smith et al., 2012).

Ακόμη, οι Nwosu και Maranda (2014) έδειξαν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε παιδιά με ΣΔ2 συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικές μειώσεις του ΔΜΣ, της ALT και της HbA_{1c}. Άλλες μελέτες (Nwosu et al., 2012; Kositsawat et al., 2010) έχουν αναφέρει ισχυρή αντίστροφη σχέση μεταξύ 25(OH)D και HbA_{1c}, αυτή η συσχέτιση από μόνη της δεν αρκεί για να καταδείξει μια σχέση αιτίου και αποτελέσματος. Στοιχεία από δύο

τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) υποδηλώνουν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D μειώνει αποτελεσματικά την αντίσταση στην ινσουλίνη (von Hurst et al., 2010; Nagpal et al., 2009), αλλά τρεις μικρότερες RCT (Sugden et al., 2008; Witham et al., 2010; Jorde & Figenschau, 2009) συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με ΣΔ2 δεν ανέφεραν αλλαγή της HbA_{1c} μετά από λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Δύο άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες ανέφεραν βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔ2 που είτε έλαβαν μόνο βιταμίνη D (Strobel et al., 2014) είτε ρόφημα γιαουρτιού ενισχυμένο με βιταμίνη D (Nikooyeh et al., 2011) ενώ μια άλλη μελέτη ανέφερε μειωμένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών μετά από λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με ΣΔ2 (Shab-Bidar et al., 2012). Ωστόσο, μια ιαπωνική μελέτη δεν ανέφερε καμία αλλαγή στην HbA_{1c} μετά από 2000 IU ημερησίως βιταμίνης D3 με ασβέστιο για 24 εβδομάδες σε ασθενείς με ΣΔ2 (Ryu et al., 2014). Έτσι, οι επιδράσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔ2 είναι ασαφείς στους ενήλικες, και περισσότερο σε παιδιά και εφήβους, όπου υπάρχουν μόνο λίγες δημοσιευμένες μελέτες. Από την άλλη, έχει διαπιστωθεί ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D αποτελεί παράγοντα κινδύνου για παχυσαρκία και ΣΔ2 (Grineva et al., 2013). Η μείωση του ΔΜΣ που διαπίστωσαν οι Nwosu και Maranda (2014) συμφωνεί με άλλες μελέτες που έδειξαν ότι η αναπλήρωση της βιταμίνης D θα μπορούσε να ενισχύσει την απώλεια βάρους και να βελτιώσει τους μεταβολικούς δείκτες (Nagpal et al., 2009; Ortega et al., 2009; Zittermann et al., 2009). Η βιταμίνη D θεωρείται ότι ρυθμίζει την απόπτωση των λιποκυττάρων που οδηγεί σε μειωμένη λιπώδη μάζα (Sun & Zemel, 2008).

Ακόμη ένα εύρημα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι ότι οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο πλάσμα σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Donin et al., 2016). Το εύρημα αυτό έχει επιβεβαιωθεί και από τη μελέτη EPIC-Norfolk, η οποία πρότεινε ότι οι συγκεντρώσεις βιταμίνης C στην κυκλοφορία, σε μεγαλύτερο βαθμό από την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, ήταν προοπτικά αντιστρόφως συσχετισμένο με τον κίνδυνο ΣΔ2 (Harding et al., 2008). Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν επίσης με προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες, υποδηλώνοντας ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης C σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ΣΔ2 (Song et al., 2011). Επίσης, προοπτικές μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις προοπτικών μελετών σε ενήλικες έχουν αναδείξει συσχετίσεις μεταξύ της συνολικής πρόσληψης φρούτων και λαχανικών και του κινδύνου ΣΔ2 (Cooper et al., 2012; Muraki et al., 2013).

Επιπλέον, ο McCormack και οι συνεργάτες του (2013) βρήκαν ότι οι αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των BCAA σχετίζονται σημαντικά με την παχυσαρκία σε παιδιά και μπορεί να προβλέψουν μελλοντική αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγώντας σε ΣΔ2. Οι ενήλικες με παχυσαρκία, με ή χωρίς διαβήτη, εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα αμινοξέων. Συγκεκριμένα, έχουν περιγραφεί αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας (BCAA, λευκίνη, ισολευκίνη και βαλίνη) μαζί με τυροσίνη και φαινυλαλανίνη. Σε αντίθεση με άλλα απαραίτητα αμινοξέα, τα BCAA αποικοδομούνται στους σκελετικούς μύες και τα επίπεδα κυκλοφορίας τους αυξάνονται μετά το φαγητό (Matthews, 2005). Λιγότερες μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας και των δυσμενών μεταβολικών προφίλ σε παιδιά. Μια έρευνα έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας αυξήθηκαν μετά από 24ωρη νηστεία σε παχύσαρκα παιδιά (Chaussain et al., 1976). Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι μια πτώση στις συγκεντρώσεις αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας σημειώθηκε μετά από νηστεία 30 ωρών στα παιδιά (Molnar & Soltesz, 1982).

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει ορισμένους περιορισμούς που είναι σημαντικό να αναφερθούν. Αν και έγινε βιβλιογραφική αναζήτηση σε 3 βάσεις δεδομένων, συμπεριλήφθηκαν μόνο 8 μελέτες. Επίσης, σε 2 από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, το δείγμα τους αποτελούνταν και από παιδιά και από εφήβους, χωρίς σαφή αναφορά του ποσοστού των παιδιών (αναφέρονταν δηλαδή απλώς η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της ηλικίας των συμμετεχόντων). Ο μικρός αριθμός των μελετών δυσκολεύει την εις βάθος κατανόηση της σχέσης μεταξύ διατροφής και ΣΔ2 στα παιδιά. Ωστόσο, ο περιορισμός αυτός δεν ήταν δυνατόν να ξεπεραστεί, καθώς η υπάρχουσα βιβλιογραφία επί του θέματος είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Η πλειοψηφία των μελετών έχει εστιάσει στη σχέση μεταξύ διατροφής και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 στα παιδιά καθώς και στη σχέση μεταξύ διατροφής και ΣΔ2 σε ενήλικες. Για την ακρίβεια, η συντριπτική πλειοψηφία της βιβλιογραφίας αφορά ενήλικες, ενώ λίγες μελέτες αφορούν εφήβους, και ακόμα λιγότερες αφορούν παιδιά.

Συμπεράσματα

Ο ΣΔ2 στα παιδιά είναι ακόμη πιο ανησυχητικός και πολύπλοκος από ό,τι ο ΣΔ2 στους ενήλικες, καθώς έχει αποδειχθεί ότι είναι μια ιδιαίτερα επιθετική μορφή νόσου που σχετίζεται με υψηλά ποσοστά θεραπευτικής αποτυχίας και οδηγεί σε πολύ πιο πρώιμες επιπλοκές από τη μορφή της νόσου που ξεκινά από τους ενήλικες. Η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι απαραίτητη για την πρόληψη ή τουλάχιστον την καθυστέρηση των επιπλοκών και τη βελτίωση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων.

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση διαπίστωσε ότι η υψηλότερη συνολική πρόσληψη ενέργειας, η χαμηλή συχνότητα οικογενειακών πρωινών και βραδινών, οι κακές διατροφικές συνήθειες των γονέων, η μη κατανάλωση πρωϊνού, η συχνή κατανάλωση έτοιμου φαγητού, οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο πλάσμα και οι αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας αυξάνουν τον κίνδυνο απόκτησης ΣΔ2 στα παιδιά. Από την άλλη, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε παιδιά με ΣΔ2 μειώνει τον ΔΜΣ, την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και την HbA_{1c}.

Η πλειοψηφία της υπάρχουσας βιβλιογραφίας έχει εστιάσει στη σχέση μεταξύ διατροφής και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 στα παιδιά καθώς και στη σχέση μεταξύ διατροφής και ΣΔ2 σε ενήλικες. Συνεπώς, είναι επιτακτική ανάγκη να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες αναφορικά με το ΣΔ2 στα παιδιά και το ρόλο που μπορεί να έχει η διατροφή τόσο στην πρόληψη όσο και στην αποτελεσματική αντιμετώπισης του ΣΔ2 κυρίως. Μελλοντικές έρευνες μπορούν να εστιάσουν στο ρόλο συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών στην πρόληψη και τη θεραπεία του παιδιατρικού ΣΔ2, καθώς και στις διατροφικές συνήθειες των παιδιών με ΣΔ2.

Βιβλιογραφία

American Diabetes Association (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(1), 62-69.

American Diabetes Association (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 35(1), 64-71.

American Diabetes Association (2021). 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, 44(1), 180-199.

Anderson, B. J., Edelstein, S., Abramson, N. W., Katz, L. E., Yasuda, P. M., Lavietes, S. J., Trief, P. M., Tollefsen, S. E., McKay, S. V., Kringas, P., Casey, T. L., & Marcus, M. D. (2011). Depressive Symptoms and Quality of Life in Adolescents with Type 2 Diabetes: Baseline Data from the Today Study. *Diabetes Care*, 34, 2205-2207.

Aune, D., Norat, T., Romundstad, P., & Vatten, L. J. (2013). Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Epidemiology*, 28(11), 845–858.

Badaru, A., Klingensmith, G.J., Dabelea, D., et al. (2014). Correlates of Treatment Patterns among Youth with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 37, 64-72.

Benton, D. (2004). Role of parents in the determination of the food preferences of children and the development of obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 28(7), 858–869.

Berkey, C. S., Rockett, H. R., Gillman, M. W., Field, A. E., & Colditz, G. A. (2003). Longitudinal study of skipping breakfast and weight change in adolescents. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 27(10), 1258–1266.

Bhupathiraju, S. N., Tobias, D. K., Malik, V. S., Pan, A., Hruby, A., Manson, J. E., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2014). Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(1), 218–232.

Bjerregaard, L. G., Pedersen, D. C., Mortensen, E. L., Sørensen, T. I. A., & Baker, J. L. (2019). Breastfeeding duration in infancy and adult risks of type 2 diabetes in a high-income country. *Maternal & Child Nutrition*, 15(4), e12869.

Blotsky, A. L., Rahme, E., Dahhou, M., Nakhla, M., & Dasgupta, K. (2019). Gestational diabetes associated with incident diabetes in childhood and youth: a retrospective cohort study. *Canadian Medical Association Journal*, 191(15), 410–417.

Boland, B.B., Rhodes, C.J., & Grimsby, J.S. (2017). The dynamic plasticity of insulin production in beta-cells. *Molecular Metabolism*, 6, 958–973.

Burgoine, T., Forouhi, N. G., Griffin, S. J., Wareham, N. J., & Monsivais, P. (2014). Associations between exposure to takeaway food outlets, takeaway food consumption, and body weight in Cambridgeshire, UK: population based, cross sectional study. *BMJ*, 348, g1464.

Caldwell, A. R., Terhorst, L., Skidmore, E. R., & Bendixen, R. M. (2018). Is frequency of family meals associated with fruit and vegetable intake among preschoolers? A logistic regression analysis. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 31(4), 505–512.

Cerf, M.E. (2013). Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 1-13.

Chandalia, M., Garg, A., Lutjohann, D., von Bergmann, K., Grundy, S. M., & Brinkley, L. J. (2000). Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 342(19), 1392–1398.

Chaussain, J. L., Georges, P., Olive, G., & Job, J. C. (1976). Effect of 24 hour fast in obese children. *Biomedicine*, 25(8), 299–302.

Chen, X., & Yang, W. (2015). Branched-chain amino acids and the association with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 6(4), 369–370.

Chen, Z., Franco, O. H., Lamballais, S., Ikram, M. A., Schoufour, J. D., Muka, T., & Voortman, T. (2020). Associations of specific dietary protein with longitudinal insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes: The Rotterdam Study. *Clinical Nutrition*, 39(1), 242–249.

Chou, C. J., Affolter, M., & Kussmann, M. (2012). A nutrigenomics view of protein intake: macronutrient, bioactive peptides, and protein turnover. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 108, 51–74.

Christensen, A. A., & Gannon, M. (2019). The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 19(9), 81.

Chudyk, A., & Petrella, R. J. (2011). Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 34(5), 1228–1237.

Cohen, N., Halberstam, M., Shlimovich, P., Chang, C. J., Shamoon, H., & Rossetti, L. (1995). Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*, 95(6), 2501–2509.

Colditz, G. A., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Rosner, B., Willett, W. C., & Speizer, F. E. (1992). Diet and risk of clinical diabetes in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 55(5), 1018–1023.

Cooper, A. J., Sharp, S. J., Lentjes, M. A., Luben, R. N., Khaw, K. T., Wareham, N. J., & Forouhi, N. G. (2012). A prospective study of the association between quantity and variety of fruit and vegetable intake and incident type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 35(6), 1293–1300.

Copeland, K. C., Zeitler, P., Geffner, M., Guandalini, C., Higgins, J., Hirst, K., Kaufman, F. R., Linder, B., Marcovina, S., McGuigan, P., Pyle, L., Tamborlane, W., Willi, S., & TODAY Study Group (2011). Characteristics of Adolescents and Youth with Recent-Onset Type 2 Diabetes: The Today Cohort at Baseline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, 159-167.

Coto, J., Pulgaron, E. R., Graziano, P. A., Bagner, D. M., Villa, M., Malik, J. A., & Delamater, A. M. (2019). Parents as Role Models: Associations Between Parent and Young Children's Weight, Dietary Intake, and Physical Activity in a Minority Sample. *Maternal and Child Health Journal*, 23(7), 943–950.

Crump, C., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2020). Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: a national cohort study. *Diabetologia*, 63(3), 508–518.

Cuinas, A., García-Morales, V., Viña, D., Gil-Longo, J., & Campos-Toimil, M. (2016). Activation of PKA and Epac proteins by cyclic AMP depletes intracellular calcium stores and reduces calcium availability for vasoconstriction. *Life Science*, 155, 102–109.

Dabelea, D., Hanson, R. L., Bennett, P. H., Roumain, J., Knowler, W. C., & Pettitt, D. J. (1998). Increasing Prevalence of Type II Diabetes in American Indian Children. *Diabetologia*, 41, 904-910.

Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Saydah, S., Imperatore, G., Linder, B., Divers, J., Bell, R., Badaru, A., Talton, J. W., Crume, T., Liese, A. D., Merchant, A. T., Lawrence, J. M., Reynolds, K., Dolan, L., Liu, L. L., Hamman, R. F., & SEARCH for Diabetes in Youth Study (2014).

Search for Diabetes in Youth Study. Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes among Children and Adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*, 311, 1778-1786.

Dali-Youcef, N., Mecili, M., Ricci, R., & Andres, E. (2013). Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance. *Annals of Medicine*, 45,242–253.

Dallacker, M., Hertwig, R., & Mata, J. (2018). The frequency of family meals and nutritional health in children: a meta-analysis. *Obesity Reviews*, 19(5), 638–653.

Dart, A. B., Martens, P. J., Rigatto, C., Brownell, M. D., Dean, H. J., & Sellers, E. A. (2014). Earlier onset of complications in youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 37(2), 436–443.

Davis, C. L., Pollock, N. K., Waller, J. L., Allison, J. D., Dennis, B. A., Bassali, R., Meléndez, A., Boyle, C. A., & Gower, B. A. (2012). Exercise dose and diabetes risk in overweight and obese children: a randomized controlled trial. *JAMA*, 308(11), 1103–1112.

de Jong, E., Visscher, T. L., HiraSing, R. A., Seidell, J. C., & Renders, C. M. (2015). Home environmental determinants of children's fruit and vegetable consumption across different SES backgrounds. *Pediatric Obesity*, 10(2), 134–140.

Dean, H. (1998). NIDDM-Y in First Nation Children in Canada. *Clinical Pediatrics*, 37, 89-96.

Derosa, G., Catena, G., Raddino, R., Gaudio, G., Maggi, A., D'Angelo, A., & Maffioli, P. (2018). Effects on oral fat load of a nutraceutical combination of fermented red rice, sterol esters and stanols, curcumin, and olive polyphenols: A randomized, placebo controlled trial. *Phytomedicine*, 42, 75–82.

Domingo, J. L., & Gómez, M. (2016). Vanadium compounds for the treatment of human diabetes mellitus: A scientific curiosity? A review of thirty years of research. *Food and Chemical Toxicology*, 95, 137–141.

Dong, J. Y., Xun, P., He, K., & Qin, L. Q. (2011). Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*, 34(9), 2116–2122.

Donin, A. S., Dent, J. E., Nightingale, C. M., Sattar, N., Owen, C. G., Rudnicka, A. R., Perkin, M. R., Stephen, A. M., Jebb, S. A., Cook, D. G., & Whincup, P. H. (2016). Fruit, vegetable and vitamin C intakes and plasma vitamin C: cross-sectional associations with insulin resistance and glycaemia in 9-10 year-old children. *Diabetic Medicine*, 33(3), 307–315.

Donin, A. S., Nightingale, C. M., Owen, C. G., Rudnicka, A. R., Cook, D. G., & Whincup, P. H. (2018). Takeaway meal consumption and risk markers for coronary heart disease, type 2 diabetes and obesity in children aged 9-10 years: a cross-sectional study. *Archives of Disease in Childhood*, 103(5), 431–436.

Donin, A. S., Nightingale, C. M., Owen, C. G., Rudnicka, A. R., Jebb, S. A., Ambrosini, G. L., Stephen, A. M., Cook, D. G., & Whincup, P. H. (2014a). Dietary energy intake is associated with type 2 diabetes risk markers in children. *Diabetes Care*, 37(1), 116–123.

Donin, A. S., Nightingale, C. M., Owen, C. G., Rudnicka, A. R., Perkin, M. R., Jebb, S. A., Stephen, A. M., Sattar, N., Cook, D. G., & Whincup, P. H. (2014b). Regular breakfast consumption and type 2 diabetes risk markers in 9- to 10-year-old children in the child heart and health study in England (CHASE): a cross-sectional analysis. *PLoS Medicine*, 11(9), e1001703.

Duffey, K. J., Gordon-Larsen, P., Jacobs, D. R., Jr, Williams, O. D., & Popkin, B. M. (2007). Differential associations of fast food and restaurant food consumption with 3-y change in body mass index: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), 201–208.

Esposito, K., Maiorino, M. I., Ceriello, A., & Giugliano, D. (2010). Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 89(2), 97–102.

FDA (2022). *FDA approves new treatment for pediatric patients with type 2 diabetes* [online]. Retrieved from https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pediatric-patients-type-2-diabetes [accessed 1/5/2023].

Fraser, L. K., Edwards, K. L., Cade, J. E., & Clarke, G. P. (2011). Fast food, other food choices and body mass index in teenagers in the United Kingdom (ALSPAC): a structural equation modelling approach. *International Journal of Obesity*, 35(10), 1325–1330.

Fu, Z., Gilbert, E.R., & Liu, D. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current Diabetes Review*, 9, 25–53.

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Science*, 21(17), 62-75.

Galmés, S., Serra, F., & Palou, A. (2018). Vitamin E Metabolic Effects and Genetic Variants: A Challenge for Precision Nutrition in Obesity and Associated Disturbances. *Nutrients*, 10(12), 1919.

Gao, D., Griffiths, H. R., & Bailey, C. J. (2009). Oleate protects against palmitate-induced insulin resistance in L6 myotubes. *The British Journal of Nutrition*, 102(11), 1557–1563.

Gardner, C. D., Trepanowski, J. F., Del Gobbo, L. C., Hauser, M. E., Rigdon, J., Ioannidis, J. P. A., Desai, M., & King, A. C. (2018). Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 319(7), 667–679.

Garnett, S.P., Gow, M., Ho, M., et al. (2013). Optimal Macronutrient Content of the Diet for Adolescents with Prediabetes: Resist a Randomized Control Trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98, 2116-2125.

Gillman, M. W., Rifas-Shiman, S. L., Frazier, A. L., Rockett, H. R., Camargo, C. A., Jr, Field, A. E., Berkey, C. S., & Colditz, G. A. (2000). Family dinner and diet quality among older children and adolescents. *Archives of Family Medicine*, 9(3), 235–240.

Goss, A. M., Goree, L. L., Ellis, A. C., Chandler-Laney, P. C., Casazza, K., Lockhart, M. E., & Gower, B. A. (2013). Effects of diet macronutrient composition on body composition and fat distribution during weight maintenance and weight loss. *Obesity*, 21(6), 1139–1142.

Gower, B. A., Chandler-Laney, P. C., Ovalle, F., Goree, L. L., Azziz, R., Desmond, R. A., Granger, W. M., Goss, A. M., & Bates, G. W. (2013). Favourable metabolic effects of a eucaloric lower-carbohydrate diet in women with PCOS. *Clinical Endocrinology*, 79(4), 550–557.

Grammatiki, M., Rapti, E., Karras, S., Ajjan, R. A., & Kotsa, K. (2017). Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association?. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 18(2), 227–241.

Gray, B., Swick, J., & Ronnenberg, A. G. (2011). Vitamin E and adiponectin: proposed mechanism for vitamin E-induced improvement in insulin sensitivity. *Nutrition Reviews*, 69(3), 155–161.

Grineva, E. N., Karonova, T., Micheeva, E., Belyaeva, O., & Nikitina, I. L. (2013). Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging*, 5(7), 575–581.

Guo, Y., Huang, Z., Sang, D., Gao, Q., & Li, Q. (2020). The Role of Nutrition in the Prevention and Intervention of Type 2 Diabetes. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 575442.

Halban, P.A. (1994). Proinsulin processing in the regulated and the constitutive secretory pathway. *Diabetologia*, 37(2), 65–72.

Harding, A. H., Wareham, N. J., Bingham, S. A., Khaw, K., Luben, R., Welch, A., & Forouhi, N. G. (2008). Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: the European prospective investigation of cancer--Norfolk prospective study. *Archives of Internal Medicine*, 168(14), 1493–1499.

Harding, S., Teyhan, A., Maynard, M. J., & Cruickshank, J. K. (2008). Ethnic differences in overweight and obesity in early adolescence in the MRC DASH study: the role of adolescent and parental lifestyle. *International Journal of Epidemiology*, 37(1), 162–172.

Haro, D., Marrero, P. F., & Relat, J. (2019). Nutritional Regulation of Gene Expression: Carbohydrate-, Fat- and Amino Acid-Dependent Modulation of Transcriptional Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1386.

Herbst, A., Kapellen, T., Schober, E., et al. (2015). Impact of Regular Physical Activity on Blood Glucose Control and Cardiovascular Risk Factors in Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus—A Multicenter Study of 578 Patients from 225 Centres. *Pediatric Diabetes*, 16, 204-210.

Hilliard, M.E., Powell, P.W., & Anderson, B.J. (2016). Evidence-Based Behavioral Interventions to Promote Diabetes Management in Children, Adolescents, and Families. *American Psychologist*, 71, 590-601.

Hoang Do, O., & Thorn, P. (2015). Insulin secretion from beta cells within intact islets: Location matters. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 42, 406–414.

Horikawa, C., Kodama, S., Yachi, Y., Heianza, Y., Hirasawa, R., Ibe, Y., Saito, K., Shimano, H., Yamada, N., & Sone, H. (2011). Skipping breakfast and prevalence of overweight and obesity in Asian and Pacific regions: a meta-analysis. *Preventive Medicine*, 53(4-5), 260–267.

Horvath, K., Jeitler, K., Berghold, A., et al. (2007). Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2, 1-15.

Hu, E. A., Pan, A., Malik, V., & Sun, Q. (2012). White rice consumption and risk of type 2 diabetes: meta-analysis and systematic review. *BMJ*, 344, e1454. https://doi.org/10.1136/bmj.e1454

Hummasti, S., & Hotamisligil, G.S. (2010). Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. *Circulation Research*, 107, 579–591.

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

Islam, M.S. (2002). The ryanodine receptor calcium channel of beta-cells: Molecular regulation and physiological significance. *Diabetes*, 51,1299–1309.

Jorde, R., & Figenschau, Y. (2009). Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *European Journal of Nutrition*, 48(6), 349–354.

Kajantie, E., Osmond, C., Barker, D. J., & Eriksson, J. G. (2010). Preterm birth--a risk factor for type 2 diabetes? The Helsinki birth cohort study. *Diabetes Care*, 33(12), 2623–2625.

Kaku, K. (2010). Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *Japan Medical Association Journal*, 53(1), 41–46.

Kapellen, T. M. (2020). Pharmacotherapy of Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 261, 119–129.

Ke, C., Narayan, K. M. V., Chan, J. C. N., Jha, P., & Shah, B. R. (2022). Pathophysiology, phenotypes and management of type 2 diabetes mellitus in Indian and Chinese populations. *Nature reviews, Endocrinology*, 18(7), 413–432.

Kim, J., & Lim, H. (2019). Nutritional Management in Childhood Obesity. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 28(4), 225–235.

Kirwan, J.P., Sacks, J., & Nieuwoudt, S. (2017). The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 84 (7), 15-21.

Kositsawat, J., Freeman, V. L., Gerber, B. S., & Geraci, S. (2010). Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 33(6), 1236–1238.

LaPierre, M.P., & Stoffel, M. (2017). MicroRNAs as stress regulators in pancreatic beta cells and diabetes. *Molecular Metabolism*, 6, 1010–1023.

Latreille, M., Hausser, J., Stützer, I., Zhang, Q., Hastoy, B., Gargani, S., Kerr-Conte, J., Pattou, F., Zavolan, M., Esguerra, J. L., Eliasson, L., Rülicke, T., Rorsman, P., & Stoffel, M. (2014). MicroRNA-7a regulates pancreatic beta cell function. *Journal of Clinical Investigation*, 124, 2722–2735.

Lawrence, J. M., Standiford, D. A., Loots, B., Klingensmith, G. J., Williams, D. E., Ruggiero, A., Liese, A. D., Bell, R. A., Waitzfelder, B. E., McKeown, R. E., & SEARCH for Diabetes in Youth Study (2006). Prevalence and Correlates of Depressed Mood among

Youth with Diabetes: The Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*, 117, 1348-1358.

Levitt Katz, L. E., Swami, S., Abraham, M., Murphy, K. M., Jawad, A. F., McKnight-Menci, H., & Berkowitz, R. (2005). Neuropsychiatric Disorders at the Presentation of Type2 Diabetes Mellitus in Children. *Pediatric Diabetes*, 6, 84-99.

Levy-Marchal, C., Arslanian, S., Cutfield, W., Sinaiko, A., Druet, C., Marcovecchio, M. L., Chiarelli, F., ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE, & Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group (2010). Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(12), 5189–5198.

Ley, S. H., Hamdy, O., Mohan, V., & Hu, F. B. (2014). Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*, 383(9933), 1999–2007.

Liese, A.D., D'Agostino, R. B., Jr, Hamman, R. F., Kilgo, P. D., Lawrence, J. M., Liu, L. L., Loots, B., Linder, B., Marcovina, S., Rodriguez, B., Standiford, D., & Williams, D. E. (2006). Search for Diabetes in Youth Study Group. The Burden of Diabetes Mellitus among US Youth: Prevalence Estimates from the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*, 118, 1510-1518.

Linn, T., Santosa, B., Grönemeyer, D., Aygen, S., Scholz, N., Busch, M., & Bretzel, R. G. (2000). Effect of long-term dietary protein intake on glucose metabolism in humans. *Diabetologia*, 43(10), 1257–1265.

Lioret, S., Touvier, M., Balin, M., Huybrechts, I., Dubuisson, C., Dufour, A., Bertin, M., Maire, B., & Lafay, L. (2011). Characteristics of energy under-reporting in children and adolescents. *The British Journal of Nutrition*, 105(11), 1671–1680.

Lüscher, T., & Paneni, F. (2017). Cardioprotection in the T2DM patient. *American Journal of Medicine*, 130, 18-29.

Lynch, C. J., & Adams, S. H. (2014). Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nature Reviews- Endocrinology*, 10(12), 723–736.

Mahmood, L., Flores-Barrantes, P., Moreno, L. A., Manios, Y., & Gonzalez-Gil, E. M. (2021). The Influence of Parental Dietary Behaviors and Practices on Children's Eating Habits. *Nutrients*, 13(4), 1138.

Mahmood, L., Gonzalez-Gil, E. M., Makrilakis, K., Liatis, S., Schwarz, P., Herrmann, S., Willems, R., Cardon, G., Latomme, J., Rurik, I., Radó, S., Iotova, V., Usheva, N., Tankova, T., Karaglani, E., Manios, Y., Moreno, L. A., & Feel4Diabetes-Study Group (2023). Cross-sectional and longitudinal associations between family meals frequency and children's overweight/obesity in families at high risk of type 2 diabetes: The Feel4Diabetes-study. *Pediatric Obesity*, 18(4), e13000.

Mahmood, L., Moreno, L. A., Flores-Barrantes, P., Mavrogianni, C., Schwarz, P., Makrilakis, K., Liatis, S., Cardon, G., Willems, R., Rurik, I., Radó, S., Tankova, T., Iotova, V., Usheva, N., Manios, Y., Gonzalez-Gil, E. M., & Feel4Diabetes-Study Group (2022). Parental food consumption and diet quality and its association with children's food consumption in families at high risk of type 2 diabetes: the Feel4Diabetes-study. *Public Health Nutrition*, 25(12), 1–12.

Mak, T. N., Prynne, C. J., Cole, D., Fitt, E., Bates, B., & Stephen, A. M. (2013). Patterns of sociodemographic and food practice characteristics in relation to fruit and vegetable consumption in children: results from the U.K. National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme (2008-2010). *Public Health Nutrition*, 16(11), 1912–1923.

Marín-Peñalver, J.J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., & del Cañizo-Gómez, F.J. (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 354–395.

Matthews, D. E. (2005). Observations of branched-chain amino acid administration in humans. *The Journal of Nutrition*, 135(6), 1580-1584.

Mayo Clinic (2022). *Type 2 diabetes in children* [online]. Retrieved from https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-2-diabetes-in-children/diagnosis-treatment/drc-20355324 [accessed 1/5/2023].

McCormack, S. E., Shaham, O., McCarthy, M. A., Deik, A. A., Wang, T. J., Gerszten, R. E., Clish, C. B., Mootha, V. K., Grinspoon, S. K., & Fleischman, A. (2013). Circulating

branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatric Obesity*, 8(1), 52–61.

McMahon, S. K., Haynes, A., Ratnam, N., Grant, M. T., Carne, C. L., Jones, T. W., & Davis, E. A. (2004). Increase in Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in Western Australia. *The Medical Journal of Australia*, 180, 459-461.

Mekary, R. A., Giovannucci, E., Willett, W. C., van Dam, R. M., & Hu, F. B. (2012). Eating patterns and type 2 diabetes risk in men: breakfast omission, eating frequency, and snacking. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(5), 1182–1189.

Mendoza, J. A., Drewnowski, A., & Christakis, D. A. (2007). Dietary energy density is associated with obesity and the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care*, 30(4), 974–979.

Minamii, T., Nogami, M., & Ogawa, W. (2018). Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(4), 701–703.

Mitri, J., Muraru, M. D., & Pittas, A. G. (2011). Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65(9), 1005–1015.

Mohsenpour, M. A., Kaseb, F., Nazemian, R., Mozaffari-Khosravi, H., Fallahzadeh, H., & Salehi-Abargouei, A. (2019). The effect of a new mixture of sugar and sugar-alcohols compared to sucrose and glucose on blood glucose increase and the possible adverse reactions: A phase I double-blind, three-way randomized cross-over clinical trial. *Endocrinologia, Diabetes y Nutricion*, 66(10), 647–653.

Molnár, D., & Soltész, G. (1982). Metabolic and hormonal effects of fasting in obese children. *Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 23(1), 45–50.

Muraki, I., Imamura, F., Manson, J. E., Hu, F. B., Willett, W. C., van Dam, R. M., & Sun, Q. (2013). Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. *BMJ*, 347, f5001.

Muscogiuri, G., Altieri, B., Annweiler, C., Balercia, G., Pal, H. B., Boucher, B. J., Cannell, J. J., Foresta, C., Grübler, M. R., Kotsa, K., Mascitelli, L., März, W., Orio, F., Pilz, S., Tirabassi, G., & Colao, A. (2017). Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Archives of Toxicology*, 91(1), 97–107.

Nagpal, J., Pande, J. N., & Bhartia, A. (2009). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabetic Medicine*, 26(1), 19–27.

Nicklas, T. A., Reger, C., Myers, L., & O'Neil, C. (2000). Breakfast consumption with and without vitamin-mineral supplement use favorably impacts daily nutrient intake of ninth-grade students. *The Journal of Adolescent Health*, 27(5), 314–321.

Nikooyeh, B., Neyestani, T. R., Farvid, M., Alavi-Majd, H., Houshiarrad, A., Kalayi, A., Shariatzadeh, N., Gharavi, A., Heravifard, S., Tayebinejad, N., Salekzamani, S., & Zahedirad, M. (2011). Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(4), 764–771.

Nwosu, B. U., & Maranda, L. (2014). The effects of vitamin D supplementation on hepatic dysfunction, vitamin D status, and glycemic control in children and adolescents with vitamin D deficiency and either type 1 or type 2 diabetes mellitus. *PloS One*, 9(6), e99646.

Nwosu, B. U., Stavre, Z. G., Maranda, L., Cullen, K., & Lee, M. M. (2012). Hepatic dysfunction is associated with vitamin D deficiency and poor glycemic control in diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 25(1-2), 181–186.

Ofori, J. K., Salunkhe, V. A., Bagge, A., Vishnu, N., Nagao, M., Mulder, H., Wollheim, C. B., Eliasson, L., & Esguerra, J. L. (2017). Elevated miR-130a/miR130b/miR-152 expression reduces intracellular ATP levels in the pancreatic beta cell. *Science Reports*, 7, 449-486.

Ogawa-Wong, A. N., Berry, M. J., & Seale, L. A. (2016). Selenium and Metabolic Disorders: An Emphasis on Type 2 Diabetes Risk. *Nutrients*, 8(2), 80.

Olokoba, A.B., Obateru, O.A., & Olokoba, L.B. (2012). Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Medical Journal*, 27(4), 269–273.

Ortega, R. M., López-Sobaler, A. M., Aparicio, A., Bermejo, L. M., Rodríguez-Rodríguez, E., Perea, J. M., & Andrés, P. (2009). Vitamin D status modification by two slightly hypocaloric diets in young overweight/obese women. International journal for vitamin and

nutrition research. *Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernahrungsforschung*, 79(2), 71–78.

Owen, C. G., Martin, R. M., Whincup, P. H., Smith, G. D., & Cook, D. G. (2006). Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(5), 1043–1054.

Paeratakul, S., Ferdinand, D. P., Champagne, C. M., Ryan, D. H., & Bray, G. A. (2003). Fast-food consumption among US adults and children: dietary and nutrient intake profile. *Journal of the American Dietetic Association*, 103(10), 1332–1338.

Pan, A., Sun, Q., Bernstein, A. M., Schulze, M. B., Manson, J. E., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2011). Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(4), 1088–1096.

Panagiotopoulos, C., Hadjiyannakis, S., & Henderson, M. (2018). Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, 247-258.

Panchal, S. K., Wanyonyi, S., & Brown, L. (2017). Selenium, Vanadium, and Chromium as Micronutrients to Improve Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*, 19(3), 10.

Paolisso, G., D'Amore, A., Giugliano, D., Ceriello, A., Varricchio, M., & D'Onofrio, F. (1993). Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 57(5), 650–656.

Pearson, N., Biddle, S. J., & Gorely, T. (2009). Family correlates of breakfast consumption among children and adolescents. A systematic review. *Appetite*, 52(1), 1–7.

Pereira, M. A., Kartashov, A. I., Ebbeling, C. B., Van Horn, L., Slattery, M. L., Jacobs, D. R., Jr, & Ludwig, D. S. (2005). Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet*, 365(9453), 36–42.

Pessoa, J. C., & Tomaz, I. (2010). Transport of therapeutic vanadium and ruthenium complexes by blood plasma components. *Current Medicinal Chemistry*, 17(31), 3701–3738.

Pravinkumar, V.I., Yin, S.B., Ying, B.J., Leong, B.K., Xin, T.Z., Hwa, L.T., & Mun, L.T. (2018). Current Trends in Pharmacological Treatment of Type II Diabetes Mellitus. *International Journal of Pharma Research & Review*, 7(1), 1-15.

Ramachandran, A. (2014). Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian Journal of Medical Research*, 140(5), 579–581.

Roden, M., & Shulman, G.I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576, 51-60.

Rodriguez, B. L., Fujimoto, W. Y., Mayer-Davis, E. J., Imperatore, G., Williams, D. E., Bell, R. A., Wadwa, R. P., Palla, S. L., Liu, L. L., Kershnar, A., Daniels, S. R., & Linder, B. (2006). Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors in U.S. Children and Adolescents with Diabetes: The Search for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, 29, 1891-1896.

Rorsman, P., & Ashcroft, F. M. (2018). Pancreatic β-Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. *Physiological Reviews*, 98(1), 117–214.

Rotteveel, J., Belksma, E. J., Renders, C. M., Hirasing, R. A., & Delemarre-Van de Waal, H. A. (2007). Type 2 Diabetes in Children in the Netherlands: The Need for Diagnostic Protocols. *European Journal of Endocrinology*, 157, 175-180.

Russell, W. R., Baka, A., Björck, I., Delzenne, N., Gao, D., Griffiths, H. R., Hadjilucas, E., Juvonen, K., Lahtinen, S., Lansink, M., Loon, L. V., Mykkänen, H., Östman, E., Riccardi, G., Vinoy, S., & Weickert, M. O. (2016). Impact of Diet Composition on Blood Glucose Regulation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(4), 541–590.

Ryu, O. H., Lee, S., Yu, J., Choi, M. G., Yoo, H. J., & Mantero, F. (2014). A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on long-term glycemic control in type 2 diabetes mellitus of Korea. *Endocrine Journal*, 61(2), 167–176.

Salas-Salvadó, J., Bulló, M., Estruch, R., Ros, E., Covas, M. I., Ibarrola-Jurado, N., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Romaguera, D., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., & Martínez-González, M. A. (2014). Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 160(1), 1–10.

Salmerón, J., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Wing, A. L., & Willett, W. C. (1997). Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA*, 277(6), 472–477.

Sami, W., Ansari, T., Butt, N. S., & Hamid, M. R. A. (2017). Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *International Journal of Health Sciences*, 11(2), 65–71.

Savoye, M., Caprio, S., Dziura, J., et al. (2014). Reversal of Early Abnormalities in Glucose Metabolism in Obese Youth: Results of an Intensive Lifestyle Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 37, 317-324.

Savoye, M., Nowicka, P., Shaw, M., et al. (2011). Long-Term Results of an Obesity Program in an Ethnically Diverse Pediatric Population. *Pediatrics*, 127, 402-410.

Schober, E., Holl, R. W., Grabert, M., Thon, A., Rami, B., Kapellen, T., Seewi, O., & Reinehr, T. (2005). Diabetes Mellitus Type 2 in Childhood and Adolescence in Germany and Parts of Austria. *European Journal of Pediatrics*, 164, 705-707.

Schulze, M. B., Schulz, M., Heidemann, C., Schienkiewitz, A., Hoffmann, K., & Boeing, H. (2007). Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 167(9), 956–965.

Sellers, E.A.C., Yung, G., & Dean, H.J. (2007). Dyslipidemia and Other Cardiovascular Risk Factors in a Canadian First Nation Pediatric Population with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pediatric Diabetes*, 8, 384-390.

Serbis, A., Giapros, V., Kotanidou, E.P., Galli-Tsinopoulou, A., & Siomou, E. (2021). Diagnosis, treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World Journal of Diabetes*, 12(4), 344-365.

Sesé, M. A., Jiménez-Pavón, D., Gilbert, C. C., González-Gross, M., Gottrand, F., de Henauw, S., Breidenassel, C., Wärnberg, J., Widhalm, K., Molnar, D., Manios, Y., Cuenca-García, M., Kafatos, A., Moreno, L. A., & HELENA Study Group (2012). Eating behaviour, insulin resistance and cluster of metabolic risk factors in European adolescents. The HELENA study. *Appetite*, 59(1), 140–147.

Shab-Bidar, S., Neyestani, T. R., Djazayery, A., Eshraghian, M. R., Houshiarrad, A., Kalayi, A., Shariatzadeh, N., Khalaji, N., & Gharavi, A. (2012). Improvement of vitamin D

status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 28(5), 424–430.

Sheiner, E. (2020). Gestational Diabetes Mellitus: Long-Term Consequences for the Mother and Child Grand Challenge: How to Move on Towards Secondary Prevention? *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*, 1, 546256.

Sircana, A., Framarin, L., Leone, N., Berrutti, M., Castellino, F., Parente, R., De Michieli, F., Paschetta, E., & Musso, G. (2018). Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence? *Current Diabetes Report*, 18, 1-28.

Smart, C. E., Annan, F., Higgins, L. A., Jelleryd, E., Lopez, M., & Acerini, C. L. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19 (27), 136–154.

Smith, K. J., Blizzard, L., McNaughton, S. A., Gall, S. L., Dwyer, T., & Venn, A. J. (2012). Takeaway food consumption and cardio-metabolic risk factors in young adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(5), 577–584.

Smith, K. J., Gall, S. L., McNaughton, S. A., Blizzard, L., Dwyer, T., & Venn, A. J. (2010). Skipping breakfast: longitudinal associations with cardiometabolic risk factors in the Childhood Determinants of Adult Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(6), 1316–1325.

Song, R. (2016). Mechanism of Metformin: A Tale of Two Sites. *Diabetes Care*, 39, 187–189.

Song, Y., Xu, Q., Park, Y., Hollenbeck, A., Schatzkin, A., & Chen, H. (2011). Multivitamins, individual vitamin and mineral supplements, and risk of diabetes among older U.S. adults. *Diabetes Care*, 34(1), 108–114.

Strobel, F., Reusch, J., Penna-Martinez, M., Ramos-Lopez, E., Klahold, E., Klepzig, C., Wehrle, J., Kahles, H., & Badenhoop, K. (2014). Effect of a randomised controlled vitamin D trial on insulin resistance and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research*, 46(1), 54–58.

Sugden, J. A., Davies, J. I., Witham, M. D., Morris, A. D., & Struthers, A. D. (2008). Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabetic Medicine*, 25(3), 320–325.

Sun, X., & Zemel, M. B. (2008). 1Alpha, 25-dihydroxyvitamin D and corticosteroid regulate adipocyte nuclear vitamin D receptor. *International Journal of Obesity*, 32(8), 1305–1311.

Tajima, N., & Morimoto, A. (2012). Epidemiology of Childhood Diabetes Mellitus in Japan. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 10, 44-50.

Tajima, R., Kodama, S., Hirata, M., Horikawa, C., Fujihara, K., Yachi, Y., Yoshizawa, S., Iida, K. T., & Sone, H. (2014). High cholesterol intake is associated with elevated risk of type 2 diabetes mellitus - a meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 33(6), 946–950.

Tamborlane, W. V., Barrientos-Pérez, M., Fainberg, U., Frimer-Larsen, H., Hafez, M., Hale, P. M., & Barrett, T. (2019). Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 381(7), 637–646.

Tang, D., Bu, T., & Dong, X. (2020). Are parental dietary patterns associated with children's overweight and obesity in China? *BMC Pediatrics*, 20(1), 12.

Taskinen, M.R., Björnson, E., Matikainen, N., Söderlund, S., Pietiläinen, K.H., Ainola, A., Hakkarainen, A., Lundbom, N., Fuchs, J., Thorsell, A., Andersson, L., Adiels, M., Packard, C., & Borén, J. (2021). Effects of liraglutide on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(5), 1191-1201.

Taveras, E. M., Rifas-Shiman, S. L., Oken, E., Gunderson, E. P., & Gillman, M. W. (2008). Short sleep duration in infancy and risk of childhood overweight. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 162(4), 305–311.

Temneanu, O. R., Trandafir, L. M., & Purcarea, M. R. (2016). Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *Journal of Medicine and Life*, 9(3), 235–239.

The Today Study Group (2012). A Clinical Trial to Maintain Glycemic Control in Youth with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 366, 2247-2256.

Thrasher, J. (2017). Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *The American Journal of Medicine*,130(6),4-17.

Tillotson, C.V., Bowden, S.A., & Boktor, S.W. (2023). *Pediatric Type 2 Diabetes Mellitus.* Treasure Island: StatPearls.

Tinker, L. F., Sarto, G. E., Howard, B. V., Huang, Y., Neuhouser, M. L., Mossavar-Rahmani, Y., Beasley, J. M., Margolis, K. L., Eaton, C. B., Phillips, L. S., & Prentice, R. L. (2011). Biomarker-calibrated dietary energy and protein intake associations with diabetes risk among postmenopausal women from the Women's Health Initiative. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(6), 1600–1606.

TODAY Study Group (2010). Design of a family-based lifestyle intervention for youth with type 2 diabetes: the TODAY study. *International Journal of Obesity*, 34(2), 217–226.

Tomlinson, B., Chan, P., & Lam, C. W. K. (2020). Postprandial hyperlipidemia as a risk factor in patients with type 2 diabetes. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 15(3), 147–157.

Tremblay, F., Lavigne, C., Jacques, H., & Marette, A. (2007). Role of dietary proteins and amino acids in the pathogenesis of insulin resistance. *Annual Review of Nutrition*, 27, 293–310.

Tricò, D., Prinsen, H., Giannini, C., de Graaf, R., Juchem, C., Li, F., Caprio, S., Santoro, N., & Herzog, R. I. (2017). Elevated α-Hydroxybutyrate and Branched-Chain Amino Acid Levels Predict Deterioration of Glycemic Control in Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(7), 2473–2481.

Utter, J., Scragg, R., Mhurchu, C. N., & Schaaf, D. (2007). At-home breakfast consumption among New Zealand children: associations with body mass index and related nutrition behaviors. *Journal of the American Dietetic Association*, 107(4), 570–576.

Valaiyapathi, B., Gower, B., & Ashraf, A. P. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Current Diabetes Reviews*, 16(3), 220–229.

Vander Wal, J.S., & Mitchell, E.R. (2011). Psychological Complications of Pediatric Obesity. *Pediatric Clinics of North America*, 58, 1393-1401.

Villegas, R., Shu, X. O., Yang, G., Matthews, C. E., Li, H., Cai, H., Gao, Y., & Zheng, W. (2009). Energy balance and type 2 diabetes: a report from the Shanghai Women's Health Study. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 19(3), 190–197.

von Hurst, P. R., Stonehouse, W., & Coad, J. (2010). Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *The British Journal of Nutrition*, 103(4), 549–555.

von Post-Skagegård, M., Vessby, B., & Karlström, B. (2006). Glucose and insulin responses in healthy women after intake of composite meals containing cod-, milk-, and soy protein. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60(8), 949–954.

Wa, W. A., Naser, I. A., Taleb, M. H., & Abutair, A. S. (2018). The Effects of Oral Magnesium Supplementation on Glycemic Response among Type 2 Diabetes Patients. *Nutrients*, 11(1), 44.

WHO (2007). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation*. Geneva: WHO.

Witham, M. D., Dove, F. J., Dryburgh, M., Sugden, J. A., Morris, A. D., & Struthers, A. D. (2010). The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 53(10), 2112–2119.

Wittmeier, K.D., Wicklow, B.A., Sellers, E.A., et al. (2012). Success with Lifestyle Monotherapy in Youth with New-Onset Type 2 Diabetes. *Paediatrics & Child Health*, 17, 129-132.

Wu, H., Patterson, C. C., Zhang, X., Ghani, R. B. A., Magliano, D. J., Boyko, E. J., Ogle, G. D., & Luk, A. O. Y. (2022). Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 185, 109785.

Wu, J. H., Micha, R., Imamura, F., Pan, A., Biggs, M. L., Ajaz, O., Djousse, L., Hu, F. B., & Mozaffarian, D. (2012). Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Nutrition*, 107 (2), 214–227.

Yamamoto, W. R., Bone, R. N., Sohn, P., Syed, F., Reissaus, C. A., Mosley, A. L., Wijeratne, A. B., True, J. D., Tong, X., Kono, T., & Evans-Molina, C. (2019). Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic beta cell. *Journal of Biology and Chemistry*, 294, 168–181.

Zamora, M., & Villena, J.A. (2014). Targeting Mitochondrial Biogenesis to Treat Insulin Resistance. *Current Pharmaceutical Design*, 20, 1-32.

Zhao, C., Yang, C., Wai, S. T. C., Zhang, Y., P Portillo, M., Paoli, P., Wu, Y., San Cheang, W., Liu, B., Carpéné, C., Xiao, J., & Cao, H. (2019). Regulation of glucose metabolism by bioactive phytochemicals for the management of type 2 diabetes mellitus. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(6), 830–847.

Zhao, L., Long, T., Hui, A., Zhao, R., Long, S., & Peng, W. (2017). Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents: Early Prevention and Non-Drug Therapy. *Journal of Diabetes Mellitus*, 7, 121-141.

Zhao, Y., Gao, P., Sun, F., Li, Q., Chen, J., Yu, H., Li, L., Wei, X., He, H., Lu, Z., Wei, X., Wang, B., Cui, Y., Xiong, S., Shang, Q., Xu, A., Huang, Y., Liu, D., & Zhu, Z. (2016). Sodium Intake Regulates Glucose Homeostasis through the PPARδ/Adiponectin-Mediated SGLT2 Pathway. *Cell Metabolism*, 23(4), 699–711.

Zhao, Z., Li, S., Liu, G., Yan, F., Ma, X., Huang, Z., & Tian, H. (2012). Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 7(7), e41641.

Zhou, J., Huang, K., & Lei, X. G. (2013). Selenium and diabetes--evidence from animal studies. *Free Radical Biology & Medicine*, 65, 1548–1556.

Zittermann, A., Frisch, S., Berthold, H. K., Götting, C., Kuhn, J., Kleesiek, K., Stehle, P., Koertke, H., & Koerfer, R. (2009). Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(5), 1321–1327.