



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αλληλεπιδράσεις Γονιδίων-Διατροφής και Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου II

Gene-Diet Interactions and Diabetes Mellitus Type II

Ονοματεπώνυμο Φοιτητών (Α.Μ.)

Κολοβού Φωτεινή (ΑΜ 3519096)

Λουπάση Αντωνία (ΑΜ 3519013)

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Καλαφάτη Ιωάννα-Παναγιώτα

Τρίκαλα, 2023

Κατάλογος Πινάκων/Σχημάτων και Εικόνων

Πίνακας 1.3.1 Αναφορά για τον ΣΔ στην Ευρώπη.....	10
Πίνακας 1.3.2: Επιπολασμός του ΣΔ2 συνολικά και το ποσοστό του πληθυσμού που έλαβε θεραπεία, ανά περιοχή και φύλο.....	11
Πίνακας 3.1: Απεικόνιση των αποτελεσμάτων της βιβλιογραφικής αναζήτησης.....	32
Σχήμα 1.4.1: Οπτική απεικόνιση του διπλού κύκλου ήπατος-παγκρέατος.....	14
Σχήμα 1.5: Σχηματική παρουσίαση των παραγόντων κινδύνου για ΣΔ2.....	18
Εικόνα 1.5.6.1: Μονοπάτια που εμπλέκονται στον ΣΔ2 με βάση αναγνωρισμένες κοινές συσχετίσεις παραλλαγών.....	20
Σχήμα 1.5.6.2: Σύγκριση του εκτιμώμενου μεγέθους επίδρασης ΣΔ2 μεταξύ μοντέλων προσαρμοσμένων με ΔΜΣ και μη προσαρμοσμένων μοντέλων.....	23
Σχήμα 1.5.6.3: Γραφική παράσταση Μανχάταν.....	24
Σχήμα 2.2.1: Διάγραμμα ροής.....	32

Ευχαριστίες

Ένα σημαντικό κεφάλαιο στην ζωή μας κλείνει και δεν θα μπορούσαμε να είμαστε περισσότερο ευγνώμων για όλα και όσους ήταν μαζί μας και μας βοήθησαν σε αυτό το υπέροχο, αν και επίπονο ταξίδι. Νιώθουμε την ανάγκη να εκφράσουμε την ευγνωμοσύνη μας στην υπεύθυνη καθηγήτρια μας κα Καλαφάτη Ιωάννα-Παναγιώτα, η οποία μας εμπιστεύτηκε και με τις πολύτιμες συμβουλές της και την επιστημονική της καθοδήγηση, συνέβαλλε καταλυτικά στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας. Τέλος, δεν θα μπορούσαμε να μην ευχαριστήσουμε τις οικογένειες μας, γονείς και αδέρφια, καθώς και τους φίλους μας, για την αγάπη τους, τη κατανόηση τους και την αμέριστη συμπαράσταση τους καθ' όλη τη διάρκεια των ακαδημαϊκών μας σπουδών.

Περιεχόμενα

Κατάλογος πινάκων/σχημάτων και εικόνων	2
Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη.....	6
Abstract.....	7
Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Εισαγωγή.....	8
1.1 Ορισμός Σακχαρώδη Διαβήτη.....	8
1.2 Διάγνωση.....	9
1.3 Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	9
1.4 Παθογένεση ΣΔ2.....	12
1.4.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη.....	12
1.4.2 Δυσλειτουργία β-κυττάρων.....	13
1.5 Παράγοντες κινδύνου.....	14
1.5.1 Ιατρικό Ιστορικό	15
1.5.2 Διατροφή.....	15
1.5.3 Παχυσαρκία.....	17
1.5.4 Τρόπος ζωής.....	17
1.5.5 Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες.....	18
1.5.6 Γενετικοί παράγοντες.....	19
1.5.6.1 Γονίδια που σχετίζονται με τον ΣΔ2.....	19
1.5.6.2 Μελέτες GWAS.....	21
1.5.6.3 Γενετικά Σκορ.....	25
1.6 Πρόληψη του ΣΔ.....	27

1.7 Διαχείριση/Αντιμετώπιση του ΣΔ2.....	29
1.8 Αλληλεπιδράσεις γονιδίων-Διατροφής.....	29
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
2. Μεθοδολογία.....	31
2.1 Σκοπός.....	31
2.2 Συλλογή Δεδομένων.....	31
2.3 Επιλογή Μελετών.....	31
3. Αποτελέσματα.....	32
4. Συζήτηση.....	48
5. Συμπεράσματα.....	53
Βιβλιογραφία.....	54

Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II αποτελεί μια χρόνια μεταβολική διαταραχή, η οποία οφείλεται τόσο σε γενετικούς, όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Πρόκειται για μια παγκόσμια επιδημία, ο επιπολασμός της οποίας αυξάνεται δραματικά και πλήττει μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού με σημαντικές συνέπειες στην υγεία των ασθενών. Οι δυο βασικότεροι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της ασθένειας είναι η γενετική προδιάθεση και η διατροφή. Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί τεράστια πρόοδος στην κατανόηση της γενετικής προδιάθεσης της ασθένειας, γεγονός που οφείλεται στον μεγάλο όγκο μελετών σάρωσης γονιδιώματος (GWAS) που έχουν πραγματοποιηθεί. Μέχρι σήμερα, έχουν εντοπιστεί αρκετά υποψήφια γονίδια που σχετίζονται με τον ΣΔ2, με πιο γνωστό το TCF7L2. Ωστόσο, η εμφάνιση της νόσου δεν οφείλεται αποκλειστικά στην γενετική προδιάθεση, καθώς η διατροφή διαδραματίζει εξίσου σημαντικό ρόλο, επιδεικνύοντας την συμβολή των αλληλεπιδράσεων γονιδίων-διατροφής στην γονιδιακή έκφραση του ΣΔ2. Η μέχρι σήμερα βιβλιογραφία στον τομέα της Διατροφογενετικής-Διατροφογενωμικής, δηλαδή την επιστήμη που μελετάει τις αλληλεπιδράσεις γονιδίων-διατροφής, παρέχει αρκετά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι οι γενετικές επιδράσεις λόγω προδιάθεσης μπορούν εν μέρη ή σχεδόν πλήρως να αναιρεθούν από έναν υγιεινό τρόπο ζωής ή από αλλαγές στον τρόπο ζωής. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, λοιπόν, είναι να μελετήσει και να καταγράψει τα υπάρχοντα δεδομένα που αφορούν στο κομμάτι των αλληλεπιδράσεων γονιδίων-διατροφής στο ΣΔ2, δηλαδή το πως διάφοροι γενετικοί και διατροφικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν επηρεάζοντας την επίπτωση του ΣΔ2.

Λέξεις κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, αλληλεπίδραση γονιδίων-διατροφής, γενετική προδιάθεση.

Abstract

Type II diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disorder, which is due to both genetic and environmental factors. It is considered a global epidemic, the prevalence of which is increasing dramatically and affects a substantial proportion of the population, with significant consequences for patients' health. Two of the most important risk factors for the onset of the disease are genetic predisposition and diet. In recent years there has been tremendous progress in understanding the genetic predisposition of the disease, due to the large volume of Genome-Wide Association Studies (GWAS) that have been performed. To date, several candidate genes associated with T2DM have been identified, with the most known being TCF7L2. However, the appearance of the disease is not caused only due to genetic predisposition, as nutrition plays an equally important role, demonstrating the contribution of diet-gene interactions to the gene expression of the disease. The bibliography in the field of nutritional-nutrigenomics, that is, the science which studies gene-nutrition interactions, provides enough evidence that genetic effects because of predisposition can be partially or almost completely undone by a healthy lifestyle or lifestyle changes. The aim of this review is to study the existing data on the field of genes-nutrition interactions in the T2DM, meaning how various genetic and dietary factors interact to influence the incidence of the T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus, genes-diet interaction, genetic predisposition.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II (ΣΔ2) αποτελεί παγκόσμια επιδημία με σημαντικές επιπτώσεις τόσο για τα άτομα με διαβήτη όσο και για το σύστημα υγείας (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023). Τα άτομα με ΣΔ2 χρειάζονται ιδιαίτερη φροντίδα, αφού οι επιπλοκές της ασθενείας που αντιμετωπίζουν και οι συννοσηρότητες που παρουσιάζονται είναι πολλές και απαιτούν ιδιαίτερη μεταχείριση. Είναι απαραίτητο να τους παρέχεται η βέλτιστη παρακολούθηση, με σκοπό τόσο την πρόληψη εμφάνισης ΣΔ2, όσο και την αντιμετώπιση των επιπλοκών και συννοσηροτήτων του. Οι επιστημονικές εξελίξεις στον τομέα αυτό παρουσιάζουν γρήγορους ρυθμούς, το οποίο είναι πολύ σημαντικό τόσο για τους ασθενείς, όσο και για τη δημόσια υγεία.

Γι' αυτό τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί προς την γενετική και την αλληλεπίδραση γονιδίων-διατροφής, προκειμένου να διαπιστωθεί ο ρόλος που διαδραματίζουν τελικά τα γονίδια σε συνδυασμό με διάφορους διατροφικούς παράγοντες στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2.

1.1 Ορισμός Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο ΣΔ αποτελεί μια χρόνια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επίμονη υπεργλυκαιμία, η οποία είναι αποτέλεσμα είτε μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης, είτε αντίστασης στις περιφερειακές δράσεις της ινσουλίνης, ή και στα δύο (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023). Η υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με ΣΔ σχετίζεται με χρόνιες επιπλοκές, όπως είναι η μικροαγγειοπάθεια και η μακροαγγειοπάθεια (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023; WHO, 2022). Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια, ενώ στην δεύτερη η στεφανιαία νόσος, η περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια και η εγκεφαλοαγγειακή νόσος. Οι ενήλικες με ΣΔ, έχουν διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο καρδιακών προσβολών και εγκεφαλικών, ενώ αν η νευροπάθεια στα πόδια, συνδυαστεί με τη μειωμένη ροή του αίματος, τότε αυξάνεται η πιθανότητα έλκους του ποδιού, μόλυνσης και ενδεχόμενης ανάγκης για ακρωτηριασμό των άκρων (WHO, 2023).

Ο ΣΔ2, ή διαβήτης των ενηλίκων, χαρακτηρίζεται από αυξημένες τιμές γλυκόζης στο αίμα και σχετική έλλειψη ινσουλίνης (WHO, 2023). Ως σχετική έλλειψη ινσουλίνης, χαρακτηρίζεται η κατάσταση στη οποία παρά τα αυξημένα επίπεδά της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη

των αναγκών του μεταβολισμού, λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023; WHO, 2023). Συνεπώς, όταν η απόκριση στην ινσουλίνη μειώνεται, δηλαδή εμφανίζεται αντίσταση στην ινσουλίνη, η τιμές της γλυκόζης στο αίμα παραμένουν υψηλές οδηγώντας σε υπεργλυκαιμία και κατά συνέπεια στην εμφάνιση ΣΔ2.

Τα συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΣΔ2 ποικίλλουν και συχνά χρειάζονται αρκετά χρόνια για να εκδηλωθούν ή μπορεί και να μην εκδηλωθούν (IDF, 2023). Από τα πιο χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι η υπεργλυκαιμία, η πολυδιψία, η πολουρία, η πολυφαγία, απώλεια βάρους και τέλος καθόλου συμπτώματα.

1.2 Διάγνωση

Η έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ2 βοηθάει στην πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου και μπορεί να επιτευχθεί μέσω εργαστηριακού ελέγχου της γλυκόζης του αίματος (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023). Οι απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση του ΣΔ2, είναι η μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας, η μέτρηση μεταγευματικής γλυκόζης, η μέτρηση καμπύλης σακχάρου και η μέτρηση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).

Οι τιμές των παραπάνω διαγνωστικών κριτηρίων για τον ΣΔ2 είναι οι εξής (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023; ADA, 2017):

1. Σάκχαρο νηστείας πάνω από 126 mg/dl (100-125 mg/dL προδιαβήτης)
2. Τιμή σακχάρου πάνω από 200 m/dl στις 2 ώρες σε καμπύλη σακχάρου με 75gr γλυκόζης
3. Τυχαία τιμή σακχάρου (ανεξάρτητα από λήψη φαγητού) πάνω από 200 mg/ dl, συνοδευόμενη από συμπτώματα υπεργλυκαιμίας
4. Τιμή της HbA1c από 6.5 % και πάνω

1.3 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), το 2012 ο συνολικός αριθμός θανάτων από υψηλή γλυκόζη αίματος που σημειώθηκε ήταν 3,7 εκατομμύρια, εκ των οποίων 1,5

εκατομμύρια θάνατοι προκλήθηκαν άμεσα από ΣΔ και 2,2 εκατομμύρια θάνατοι που προκλήθηκαν έμμεσα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων και χρόνιας νεφρικής νόσου (WHO Global Report on Diabetes, 2016). Το 2014 ο αριθμός των ενήλικων ατόμων που πάσχουν από ΣΔ αυξήθηκε από 108 εκατομμύρια σε 422 εκατομμύρια, δηλαδή το 8,5% των ενηλίκων άνω των 18 ετών είχαν διαγνωστεί με διαβήτη. Μεταξύ 2000 και 2019, η θνησιμότητα του ΣΔ αυξήθηκε κατά 3% ανά ηλικία, ενώ σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος το ποσοστό αυξήθηκε κατά 13%.

Με βάση πιο πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα από τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF), περίπου 537 εκατομμύρια άνθρωποι ηλικίας 20-79 ετών ζουν αυτή την στιγμή με Διαβήτη- δηλαδή 1 στους 10 (IDF Atlas, 2021). Ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί στα 643 εκατομμύρια άτομα μέχρι το 2030 και σε 783 εκατομμύρια μέχρι το 2045. Ενώ, το 90% των περιπτώσεων ΣΔ παγκοσμίως αντιπροσωπεύεται από τον ΣΔ2 (IDF, 2023).

Η IDF αναφέρει μια συνεχή παγκόσμια αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ2, επιβεβαιώνοντας την σοβαρότητα της νόσου τόσο για την υγεία και την ποιότητα ζωής του ατόμου, όσο και για την ευημερία των κοινωνιών (IDF Atlas, 2021). Το 2021 σημειώθηκαν στην Ευρώπη 61 εκατομμύρια ενήλικοι ασθενείς με ΣΔ και πάνω από 1 στους 3 ήταν αδιάγνωστοι. Μέχρι το τέλος του 2030 ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη θα έχει φτάσει τα 67 εκατομμύρια, ενώ μέχρι το 2045 περίπου 69 εκατομμύρια άτομα θα έχουν διαγνωστεί, δείχνοντας έτσι την εκθετική αύξηση του επιπολασμού της νόσου.

Χρονολογίες	2000	2011	2021	2030	2045
Εκτιμήσεις ΣΔ (20-79 ετών)					
Άτομα με ΣΔ, σε 1,000s	22,373.1	52,770.8	61,425.1	67,000.0	69,000.0
% Επίπτωσης ΣΔ, προσαρμοσμένη για την ηλικία	4.9	6.7	7.0	8.0	8.7
Άτομα με αδιάγνωστο Διαβήτη, σε 1,000s	-	-	21,935.0	-	-
%Ποσοστό ατόμων με αδιάγνωστο ΣΔ	-	-	35.7	-	-

Πίνακας 1.3.1: Αναφορά για τον ΣΔ στην Ευρώπη, για τις ηλικίες 20-79 ετών, από το 2000-2045. Προσαρμόστηκε από: IDF Diabetes Atlas, Europe Diabetes report 2000-2045, 10th edition, 2021.

Στην Ελλάδα, τα πρώτα επιδημιολογικά στοιχεία σε εθνικό επίπεδο αναφέρθηκαν το 2017 και σύμφωνα με την IDF ο επιπολασμός του Διαβήτη (τύπου I και τύπου II) ήταν 7,2% σε 578.300 άτομα, συμπεριλαμβανομένων και παιδιών (Liatis *et al.*, 2016). Με βάση τα εθνικά δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, ο επιπολασμός του Διαβήτη βρέθηκε να είναι 8,2% στους ενήλικες και 30,3% σε ηλικίες άνω των 75 ετών.

Η Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS) είναι μια έρευνα με βάση των πληθυσμό, η οποία πραγματοποιήθηκε σε όλες τις περιφέρειες της Ελλάδας από τον Σεπτέμβριο του 2013 έως και τον Μάιο του 2015, προκειμένου να εκτιμήσει τον επιπολασμό του ΣΔ2 σε ενήλικες άνω των 19 ετών (Magriplis *et al.*, 2021). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι ο επιπολασμός του ΣΔ2 ήταν συνολικά 5,2% στους ενήλικες (πίνακας 1.3.2).

Επιπολασμός ΣΔ2* σύμφωνα με τη διάγνωση στο συνολικό πληθυσμό και αναλογία του πληθυσμού που θεραπεύεται, ανά περιοχή και ανά φύλο (n= 3773).				
Γεωγραφική Περιοχή (μεταξύ φύλλων)	Συνολικός Πληθυσμός	Άντρες,% (SE)*	Γυναίκες,% (SE)	P value
Σύνολο % (SE)**	5.2 (0.4)	5.2 (0.7)	5.1 (0.6)	0.896
Αττική και Θεσσαλονίκη % (SE) ^{a,c}	3.2 (0.3)	3.9 (0.6)	2.6 (0.4)	0.079
Νησιά και Κρήτη % (SE) ^a	6.7 (1.3)	7.1 (2.1)	6.8 (1.7)	0.924
Ηπειρωτική χώρα % (SE) ^c	6.9 (0.8)	6.0 (1.2)	7.8 (1.3)	0.328
Σύνολο πληθυσμού που έλαβε θεραπεία %	881 (2.9)	85.9	89.9	0.440
Αττική και Θεσσαλονίκη % (SE) ^{a,c}	87.0 (3.8)	84.6 (5.8)	90.0 (4.8)	0.4735
Νησιά και Κρήτη % (SE) ^a	92.9 (4.9)	100 (n/a)	85.7 (9.4)	**
Ηπειρωτική χώρα % (SE) ^c	86.8 (4.7)	80.9 (8.6)	91.4 (4.7)	**

ΣΔ2 αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας σταθμισμένες αναλογίες, ανά ηλικιακή ομάδα, φύλο και περιοχή (κύρια μονάδα δειγματοληψίας: νοικοκυριό)

** Γραμμικά τυπικά λάθη (SE) που δίνονται για το σχεδιασμό της μελέτης

^{a,c} Οι ίδιοι εκθέτες υποδηλώνουν σημαντικές διαφορές επικράτησης μεταξύ των περιοχών

*Γραμμικά τυπικά λάθη (SE) για το σχεδιασμό της έρευνας

** Δεν πραγματοποιήθηκε καμία στατιστική δοκιμή λόγω ανεπαρκούς ισχύος ανά υποομάδα ΣΔ2, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Πίνακας 1.3.2: Επιπολασμός του ΣΔ2 συνολικά και το ποσοστό του πληθυσμού που έλαβε θεραπεία, ανά περιοχή και φύλο. Προσαρμόστηκε από E. Magriplis, D. Panagiotakos, *et al.*, 2021.

Το ποσοστό του πληθυσμού που βρέθηκε με ΣΔ2 ήταν 1,1%, 4,4% και 15% για τις ηλικιακές ομάδες 18-39, 40-59 και >60 ετών, αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης βρέθηκε ότι συνολικά 4 στα 10 άτομα δεν γνώριζαν για την κατάσταση τους. Τέλος, σύμφωνα με την αναφορά για τον Διαβήτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα από την IDF, το 2021 καταγράφηκαν περίπου 736.100 άτομα ηλικίας 20-79 ετών με ΣΔ2 με τον επιπολασμό να φτάνει το 6,4%. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να φτάσει τα 780.800 άτομα μέχρι το 2030 και τα 783.200 μέχρι το 2045, με τον επιπολασμό του ΣΔ2 να είναι 8,2% (IDF Diabetes Atlas Greece, 2021). Ενώ, το 2021 το ποσοστό των ατόμων που δεν γνώριζε για την κατάσταση της υγείας του ανερχόταν στο 33,5%.

Ο ΠΟΥ έχει ανακηρύξει τον Διαβήτη ως μια σημαντική αιτία πρόωρου θανάτου και αναπηρίας καθώς και ως 1 από τα 4 μη μεταδιδόμενα νοσήματα (WHO, 2016). Περίπου 41 εκατομμύρια

θάνατοι σημειώθηκαν το 2021 εξαιτίας μη μεταδιδόμενων νοσημάτων, με τον αριθμό αυτό να αντιστοιχεί σε περισσότερο από το 71% όλων των θανάτων παγκοσμίως (WHO, 2022). Παρ'όλο που ο Διαβήτης ευθύνεται μόνο για ένα μικρό ποσοστό όλων των θανάτων από μη μεταδιδόμενα νοσήματα, θεωρείται ισχυρός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, γεγονός που τα καθιστά ως την πιο διαδεδομένη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς που ζουν με ΣΔ. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, τα καρδιαγγειακά νοσήματά φαίνεται να προσβάλλουν περίπου το ένα τρίτο των ατόμων που ζουν με ΣΔ2 και ευθύνονται για το 50% όλων των θανάτων. Στην Ελλάδα, τα μη μεταδιδόμενα νοσήματα είναι υπεύθυνα για το 83% όλων των θανάτων, με 34% αυτών να αντιστοιχεί στα καρδιαγγειακά νοσήματα, 25% να οφείλεται στον καρκίνο και 2% στον Διαβήτη (WHO NCD Data Portal, 2019). Το ποσοστό θανάτων εξαιτίας του ΣΔ σε άτομα ηλικίας κάτω των 70 ετών ήταν 21% στην Ελλάδα, ενώ παγκοσμίως το ποσοστό αυτό έφτανε το 48%. Τέλος, η πιθανότητα για πρόωρη θνησιμότητα από μη μεταδιδόμενα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ και των επιπλοκών του, σε άτομα ηλικίας 30-70 ετών ανέρχεται στο 12%, αναδεικνύοντας την σημαντικότητα για πρόληψη αυτών των νοσημάτων σε ολόκληρο τον πληθυσμό με τεκμηριωμένες και οικονομικά προσιτές παρεμβάσεις.

1.4 Παθογένεση ΣΔ2

Ο ΣΔ2 είναι μια χρόνια προοδευτική ασθένεια, που χαρακτηρίζεται από αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και εξελίσσεται παρά τη θεραπεία με αντιδιαβητικά δισκία, οδηγώντας το 50% των ασθενών να κάνουν θεραπεία με ινσουλίνη εντός 10 ετών από την διάγνωση τους (Taylor, 2013). Είναι πλέον γνωστό ότι οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ασθένειας είναι η αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη και η διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

1.4.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο, το οποίο ξεπερνάει την ενεργειακή δαπάνη για πολλά χρόνια, είναι ο παράγοντας που πυροδοτεί την εναπόθεση λίπους στο ήπαρ και συνεπώς την αύξηση της de novo λιπογένεσης (Al-Mrabeh, 2020). Η διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων μπορεί να οδηγήσει σε μια σειρά από κυτταρικές διεργασίες, που περιορίζουν την απόκριση

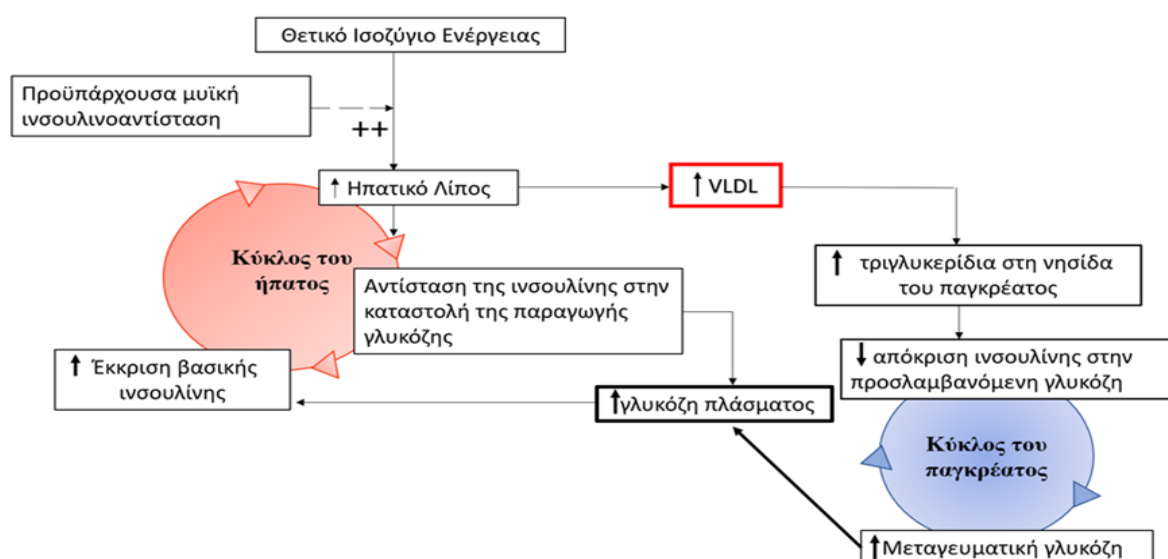
του ήπατος στη δράση της ινσουλίνης και μειώνουν την λειτουργία των β-κυττάρων. Επειδή, η ινσουλίνη διεγείρει τη de novo λιπογένεση, τα άτομα που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη θα συσσωρεύουν συνεπώς και πιο εύκολα ηπατικό λίπος, λόγω αυξημένης ινσουλίνης στο πλάσμα (Al-Mrabeh, 2020; Taylor, 2013). Ακολούθως, η αυξημένη περιεκτικότητα του ήπατος σε λίπος θα πυροδοτήσει την αντίσταση του ήπατος στην δράση της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα να αποτυγχάνετε η απενεργοποίηση της γλυκονεογένεσης και να συνεχίζεται η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης, προκειμένου να επέλθει ευγλυκαιμία, αλλά λόγω αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη προκαλείται υπερινσουλιναιμία, η οποία σε περίσσεια θρεπτικών συστατικών ευνοεί την εναπόθεση ηπατικού λίπους. Το λιπώδες ήπαρ οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή VLDL και απελευθέρωση τους στην κυκλοφορία, η οποία θα αυξήσει την παροχή λίπους σε όλους τους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των νησίδων του παγκρέατος.

1.4.2 Δυσλειτουργία β-κυττάρων

Πιστεύεται η απώλεια της λειτουργικής μάζας των β-κυττάρων, οφείλεται : (1) στην εξάντληση των β-κυττάρων λόγω της αυξημένης ενεργοποίησης του μεταβολισμού της γλυκόζης και της παραγωγής ινσουλίνης και (2) λόγω της απόπτωσης των β-κυττάρων εξαιτίας της γλυκο/λιποτοξικότητας (Christensen and Gannon, 2019). Τα β-κύτταρα εισάγουν συνεχώς λιπαρά οξέα και ανταποκρίνονται στη συνεχή παροχή λιπαρών οξέων, αποθηκεύοντας την περίσσεια αυτών με την μορφή τριγλυκεριδίων (Taylor, 2013). Ιστολογικές μελέτες σε άτομα με ΣΔ2 δείχνουν σταθερή μείωση του αριθμού των β-κυττάρων μέχρι και 50% σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα, ενώ η απώλεια των β-κυττάρων φαίνεται να αυξάνεται όσο αυξάνονται και τα χρόνια που ζει το άτομο με την ασθένεια (Christensen and Gannon, 2019; Eizirik DL et.al, 2020).

Στα πρώτα χρόνια κατά την έναρξη του ΣΔ2, τα β-κύτταρα ανταποκρίνονται στη αντίσταση του ήπατος στην ινσουλίνη αυξάνοντας περαιτέρω την έκκριση της, ενισχύοντας έτσι τον ηπατικό κύκλο (Al-Mrabeh, 2020). Αυτή η διαδικασία διεγείρεται περαιτέρω από τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα. Η υπερβολική διαθεσιμότητα λιπαρών οξέων στην παγκρεατική νησίδα αναμένεται να βλάψει την οξεία έκκριση ινσουλίνης ως απόκριση στην τροφή που καταναλώνεται και στο τέλος, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία θα υπερισχύσει (Taylor, 2013. Al-Mrabeh, 2020). Αυτό θα ενεργοποιήσει τον κύκλο του παγκρέατος, όπου οι τοξικοί

μεταβολίτες των λιπαρών οξέων θα προκαλέσουν δυσλειτουργία των β-κυττάρων. Αυτό είναι ανεκτό στο πρώιμο στάδιο της εξέλιξης της νόσου λόγω της αντισταθμιστικής ικανότητας των β-κυττάρων (Yki-Järvinen, 2010). Ωστόσο, όταν τα β-κύτταρα αποτυγχάνουν να αντισταθμίσουν την αυξημένη απώλεια της λειτουργικής τους μάζας, θα εμφανιστεί ο ΣΔ2. Η υπεργλυκαιμία θα αυξήσει περαιτέρω τους ρυθμούς έκκρισης ινσουλίνης, με επακόλουθη ενίσχυση της ηπατικής λιπογένεσης (Taylor, 2013). Ωστόσο, εάν αφαιρεθεί το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο τότε οι παραπάνω διεργασίες είναι αναστρέψιμες.



Σχήμα 1.4: Οπτική απεικόνιση του διπλού κύκλου ήπατος-παγκρέατος. Προσαρμόστηκε από: Al-Mrabeh A. Pathogenesis and remission of type 2 diabetes: what has the twin cycle hypothesis taught us? *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2020.

1.5 Παράγοντες κινδύνου

Η εμφάνιση του ΣΔ2, μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως: γενετικούς, περιβαλλοντικούς, το ιατρικό ιστορικό, τη διατροφή αλλά και τον τρόπο ζωής του ατόμου (IDF, 2023). Πολύ σημαντικό ρόλο έχει, επίσης, η ηλικία του ατόμου, το φύλο αλλά και η καταγωγή. Άτομα άνω των 45 ετών, όπως και άτομα μη λευκής καταγωγής (αφροαμερικανικής, λατινικής καταγωγής κτλ.) έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.

1.5.1 Ιατρικό Ιστορικό

Ορισμένες ιατρικές καταστάσεις όπως η υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση, η πρόωρη εμμηναρχή, το μεταβολικό σύνδρομο και ο πρόωρος τοκετός επηρεάζουν θετικά την εμφάνιση ΣΔ2 (Bellou *et al.*, 2018). Επίσης, μια γυναίκα με διαβήτη κύησης διατρέχει τόσο η ίδια όσο και το έμβryo μεγαλύτερο κίνδυνο. Ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου θεωρείται η λήψη φαρμάκων, όπως είναι τα κορτικοειδή, οι β-αναστολείς και οι στατίνες (IDF, 2023). Ακόμη, ενδοκρινείς διαταραχές όπως το σύνδρομο Cushing, φαίνεται να επηρεάζουν την εμφάνιση της νόσου.

1.5.2 Διατροφή

Οι τροφές και τα θρεπτικά συστατικά που καταναλώνει το κάθε άτομο είναι ένας ακόμη παράγοντας που επηρεάζει άμεσα τον ΣΔ2, όπως και τα διατροφικά πρότυπα που ακολουθεί (Pan *et al.*, 2013). Σύμφωνα με μελέτη κοορτής, η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος σε διάστημα 4 ετών, σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2, ενώ η μείωση της κατανάλωσης σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα δεν προσαρμόστηκαν σύμφωνα με το BMI των ατόμων, το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μεταβολή του κινδύνου για ΣΔ2 μπορεί να οφείλεται σε αντίστοιχη μεταβολή του σωματικού βάρους.

Αντιθέτως, όσον αφορά την κατανάλωση φυτικών ινών, σύμφωνα με μελέτη κοορτής, φαίνεται να έχει αντίστροφα αποτελέσματα (Yao *et al.*, 2014). Η κατανάλωση φυτικών ινών, ιδιαίτερα όταν περιλαμβάνεται σε ισορροπημένο διαιτολόγιο, φαίνεται να μειώνει τον σχετικό κίνδυνο για ΣΔ2 κατά 17%. Βρέθηκε επίσης, ότι μια αύξηση κατά 2 μερίδες/ημέρα στην πρόσληψη προϊόντων ολικής αλέσεως συσχετίστηκε με 21% χαμηλότερο κίνδυνο για ΣΔ2 (Hu, 2011).

Επιπρόσθετα, η κατανάλωση φρούτων, περίπου 2.5 μερίδες/ημέρα, μειώνει τον σχετικό κίνδυνο για ΣΔ2, όμως αντίθετα αποτελέσματα μπορεί να έχει η υπερκατανάλωσή τους (Minteer *et al.*, 2014). Εάν η κατανάλωση φρούτων ξεπεράσει τις 3 μερίδες/ημέρα, τότε υπάρχει πιθανότητα για αύξηση του σχετικού κινδύνου για ΣΔ2. Ομοίως, όπως φαίνεται επίσης σε μελέτη κοορτής η κατανάλωση λαχανικών μειώνει σημαντικά τον σχετικό κίνδυνο για ΣΔ2 κατά 10%. Καμία συσχέτιση δε βρέθηκε στην κατανάλωση 100% φυτικών χυμών. Ακόμη, σε μελέτη που συγκέντρωσε δεδομένα από Κίνα, ΗΠΑ και Φινλανδία, η αύξηση κατανάλωσης φυλλωδών λαχανικών φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο για ΣΔ2 (Korat, Willett and Hu, 2014).

Επίσης, η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων κατά την εφηβεία δείχνουν να μειώνουν τον κίνδυνο για ΣΔ2 στην ενήλικη ζωή.

Η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης σακχαρούχων ποτών και του κινδύνου για ΣΔ2 έχει εξεταστεί. Φαίνεται ότι η υψηλή κατανάλωση ροφημάτων με ζάχαρη (SSBs) αυξάνει τον κίνδυνο ΣΔ2 (Hu, 2011). Διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με την υψηλότερη ποσότητα πρόσληψης SSB (συνήθως 1-2 μερίδες/ημέρα) είχαν 26% μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν τη νόσο από εκείνα με το χαμηλότερο ([RR] 1,26 [95% CI 1,12–1,41]). Εκτός από την αύξηση βάρους, αρκετοί άλλοι μηχανισμοί όπως η αυξημένη ζήτηση ινσουλίνης, η δυσλιπιδαιμία και η χρόνια φλεγμονή μπορεί να εξηγήσουν τις δυσμενείς επιπτώσεις των SSB στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Μεγάλες ποσότητες ταχέως απορροφήσιμων υδατανθράκων (π.χ. σακχαρόζη) στα SSB οδηγούν σε αύξηση του γλυκαιμικού τους δείκτη, με συνέπεια τις γρήγορες αυξήσεις στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα. Μια ακόμα μελέτη κατέληξε ότι η κατανάλωση 1 ή περισσότερων σακχαρούχων ποτών την ημέρα αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο ΣΔ2 κατά 83% σε σύγκριση με εκείνους που κατανάλωναν <1 ζαχαρούχων ποτών ανά μήνα και το υπερβολικό σωματικό βάρος εξηγούσε το ήμισυ της συσχέτισης (Korat, Willett and Hu, 2014). Επίσης διαπιστώθηκε ότι ενώ η κατανάλωση νερού δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο ΣΔ2, η αντικατάσταση μίας μερίδας ζαχαρώδους ποτού με νερό συσχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερο κίνδυνο ΣΔ2.

Όσον αφορά τα μικροθρεπτικά συστατικά, σε μια μελέτη κοορτής, η βιταμίνη D σε συνδυασμό με το ασβέστιο συσχετίστηκε με 33% μείωση του κινδύνου ΣΔ2 (Korat, Willett and Hu, 2014). Ακόμα, η πρόσληψη μαγνησίου συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ΣΔ2 σε άντρες και σε γυναίκες. Καλές πηγές μαγνησίου θεωρούνται τα δημητριακά ολικής άλεσης, οι ξηροί καρποί και τα φυλλώδη λαχανικά, τα οποία φαίνεται να είναι τροφές που και αυτές σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο.

Επιπλέον, η υιοθέτηση υγιεινών προτύπων διατροφής και μιας ισορροπημένης και ποιοτικής διατροφής μπορεί να συμβάλλει στην αποφυγή της νόσου (Hu, 2011). Η υπερβολική πρόσληψη θερμίδων είναι ένα σημαντικό αίτιο πίσω από την κλιμάκωση των επιδημιών παχυσαρκίας και ΣΔ2 παγκοσμίως. Στη μελέτη Nurses' Health Study (NHS), διαπιστώθηκε ότι η ποιότητα των λιπών και των υδατανθράκων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του διαβήτη. Συγκεκριμένα, το υψηλό διατροφικό γλυκαιμικό φορτίο (GL) και τα trans λιπαρά συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2, ενώ η υψηλή κατανάλωση φυτικών ινών, δημητριακών και πολυακόρεστων λιπαρών σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο.

Ένα μεγάλο μέρος μελετών κατέδειξε μια συσχέτιση μεταξύ της τήρησης διατροφικών προτύπων και της μείωσης του κινδύνου ΣΔ2 (Martín-Peláez, Fitó and Castañer, 2020). Όσον αφορά την μεσογειακή διατροφή, οι μελέτες έδειξαν ότι η τήρηση της μειώνει περίπου τον κίνδυνο για ΣΔ2 κατά 20% . Συγκεκριμένα, μια μετα-ανάλυση που περιελάμβανε οκτώ μελέτες κοορτής με συνολικά 122.810 άτομα, διαπίστωσε ότι η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε με 19% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2, υπογραμμίζοντας τις μακροπρόθεσμες προστατευτικές επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής.

Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι οι χορτοφαγικές δίαιτες συνδέονται αντιστρόφως με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 (Martín-Peláez, Fitó and Castañer, 2020). Συγκεκριμένα, η τήρηση μιας χορτοφαγικής διατροφής συσχετίστηκε με 35% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Επιπλέον, η μελέτη του Ρότερνταμ έδειξε ότι μια χορτοφαγική μείωσε τον κίνδυνο ΣΔ2 (~18%) και προδιαβήτη (~11%) μετά από παρακολούθηση τεσσάρων έως επτά ετών (Chen *et al.*, 2018).

1.5.3 Παχυσαρκία

Ένας από τους βασικότερους επίκτητους παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔ2 είναι η παχυσαρκία. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, παχυσαρκία είναι η κατάσταση κατά την οποία μη φυσιολογική ή πλεονάζουσα ποσότητα λίπους συσσωρεύεται στο σώμα, με αποτέλεσμα να απειλείται η υγεία του ατόμου (WHO, 2021). Η υπερτριγλυκεριδαιμία που εμφανίζεται στα άτομα με παχυσαρκία αυξάνει τα λιπαρά οξέα στους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς, εμποδίζοντας την κίνηση των GLUT4 προς τη μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου, αυξάνοντας τη γλυκονεογένεση στα ηπατοκύτταρα, γεγονός που διευκολύνει την έξοδο γλυκόζης από το ήπαρ επάγοντας τη φλεγμονή στον λιπώδη ιστό, ο οποίος εκκρίνει αυξημένη ποσότητα από λιποκίνες και κυτοκίνες, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η αδιπονεκτίνη (Hu, 2011). Η παχυσαρκία ταξινομείται με βάση τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και την Περιφέρεια Μέσης (ΠΜ). Όταν ο ΔΜΣ είναι 25-29,9 Kg/m² το άτομο είναι υπέρβαρο, ενώ τιμή >30 Kg/m² υποδηλώνει παχυσαρκία. Αντίστοιχα, όταν οι τιμές για την ΠΜ είναι >102cm στους άνδρες και >88cm στις γυναίκες, το άτομο έχει παχυσαρκία (WHO, 2021).

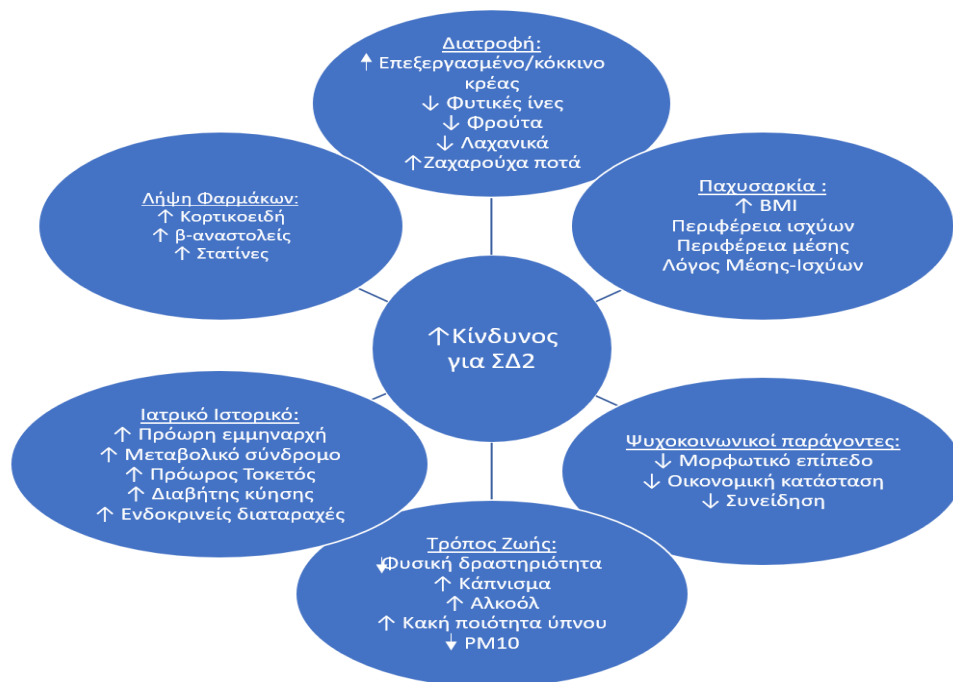
1.5.4 Τρόπος ζωής

Ο τρόπος ζωής και οι συνθήκες διαβίωσης του ατόμου είναι θεμελιώδεις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 (Bellou *et al.*, 2018). Η έλλειψη ή η αυξημένη φυσική δραστηριότητα μπορεί

να επηρεάσει την εμφάνιση του ΣΔ2. Συγκεκριμένα, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η καθιστική ζωή αυξάνουν τον κίνδυνο, καθώς με την άσκηση αυξάνεται η μετακίνηση των υποδοχέων GLUT4 προς τη μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου ενισχύοντας τη δράση της ινσουλίνης και βοηθώντας τη γλυκόζη να εισέλθει στο κύτταρο. Η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας συμβάλλει στη διατήρηση της απώλειας βάρους και συνδέεται με χαμηλότερη αρτηριακή πίεση, αυξημένη ινσουλινο-ευαισθησία και βελτιώνει την σύσταση σώματος. Τέλος, το κάπνισμα, η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ, η έλλειψη ύπνου ή/και η κακή ποιότητα ύπνου και η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να συνεισφέρουν εξίσου αρνητικά.

1.5.5 Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

Η ψυχική και η κοινωνική κατάσταση ενός ατόμου μπορεί να οδηγήσει σε διαταραγμένα επίπεδα σακχάρου (Bellou *et al.*, 2018). Το άγχος, το στρες και η κατάθλιψη είναι παράγοντες που συμβάλλουν ενεργά στην εμφάνιση του ΣΔ2. Ακόμα, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και η χαμηλή κοινωνική και οικονομική κατάσταση του ατόμου έχουν αρνητική επίδραση.



Σχήμα 1.5: Σχηματική παρουσίαση των παραγόντων κινδύνου για ΣΔ2. Προσαρμόστηκε από: Bellou *et.al*, Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses

*Το σύμβολο ↑ δηλώνει μεγαλύτερη έκθεση σε ένα παράγοντα κινδύνου, ενώ το σύμβολο ↓ δηλώνει μικρότερη έκθεση σε ένα παράγοντα κινδύνου.

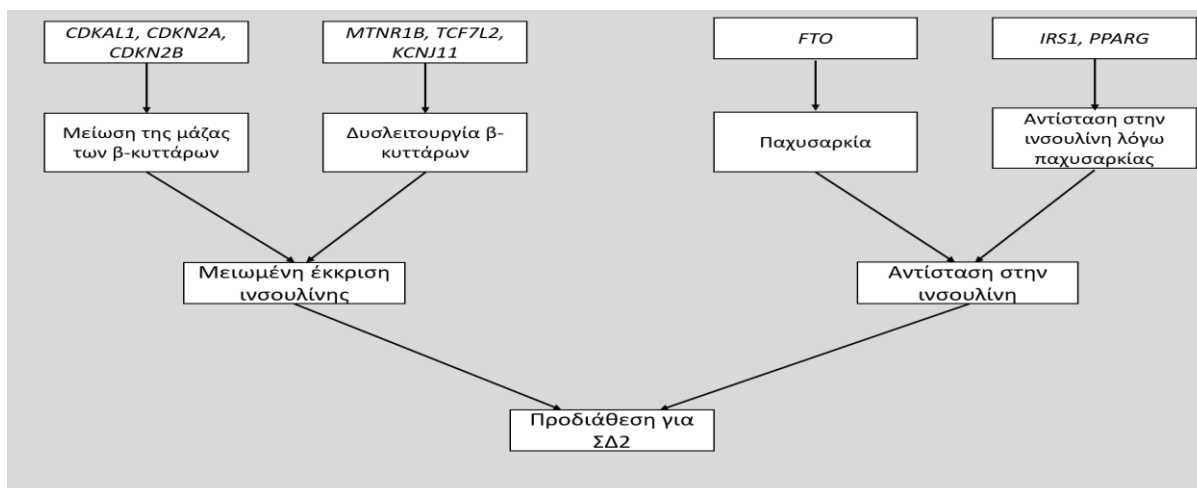
1.5.6 Γενετικοί Παράγοντες

Τα τελευταία 15 χρόνια περίπου, έχει σημειωθεί τεράστια πρόοδος στην κατανόηση της γενετικής του ΣΔ2 (Grant, 2019). Αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι το γονιδίωμα χιλιάδων ατόμων σαρώθηκε προς αναζήτηση παραλλαγών στην αλληλουχία του DNA που σχετίζονται με συχνά χαρακτηριστικά και ασθένειες (Eizirik, Pasquali and Cnop, 2020). Μέχρι και σήμερα, μελέτες σάρωσης γονιδιώματος (GWAS) έχουν ανακαλύψει περίπου 600 ανεξάρτητους γενετικούς τόπου, αποτελούμενοι από κοινές παραλλαγές που σχετίζονται με τον ΣΔ2, με την κληρονομικότητα σε όλο το γονιδίωμα να αποδίδεται στο 19% του κινδύνου για ΣΔ2 (Polfus et al., 2021). Η εύρεση αυτών των τόπων είναι πολύτιμη για την αναγνώριση των γονιδίων που εμπλέκονται στην παθογένεια του ΣΔ2 και κατά συνέπεια στην ανάπτυξη του (Eizirik, Pasquali and Cnop, 2020). Ωστόσο, πρόκειται για μια απαιτητική διαδικασία, καθώς οι πλειοψηφία των γενετικών τόπων περιλαμβάνουν πολλά γονίδια και τα περισσότερα εντοπίζονται σε μη κωδικές περιοχές, υποδηλώνοντας ότι τα αλληλόμορφα κινδύνου μπορούν να δράσουν επηρεάζοντας τις γονιδιακές ρυθμιστικές σχέσεις, σε αντίθεση με την άμεση επίδραση τους σε κωδικές περιοχές.

1.5.6.1 Γονίδια που σχετίζονται με τον ΣΔ2

Τα δεδομένα που προκύπτουν από τις μελέτες GWAS για τον ΣΔ2 δείχνουν ότι ένας σημαντικός αριθμός των γενετικών τόπων συσχέτισης χαρακτηρίζεται από δυσρύθμιση των β-κυττάρων και της έκκρισης ινσουλίνης (Eizirik, Pasquali and Cnop, 2020). Μέχρι σήμερα, στα κύρια υποψήφια γονίδια που σχετίζονται με τον ΣΔ2 και ασκούν δυσμενή επίδραση στη λειτουργία των β-κυττάρων περιλαμβάνονται τα γονίδια ABO, IGF2BP2, MTNR1B, TCF7L2, HNF1A, HNF1B, ADCY5, SLC30A8, CCND2 και PAM. Οι παραλλαγές του γονιδίου WFS1 σχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2, λόγω της επίδρασης τους στη ρύθμιση της έκκρισης ινσουλίνης. Από τους πιο γνωστούς γενετικούς τόπους για τον ΣΔ2, που κυριαρχεί σε αυτές τις μελέτες, είναι το γονίδιο TCF7L2 (Grant, 2019). Το TCF7L2 είναι γνωστό από το 2006 και φαίνεται να εμπλέκεται στη ρύθμιση της λειτουργίας των παγκρεατικών νησίδων (McCarthy, 2010). Οι πιο κοινές γενετικές παραλλαγές αυτού του γονιδίου εντοπίζονται κυρίως στους Ευρωπαίους και αυξάνουν περίπου 2 φορές τον κίνδυνο για ΣΔ2, κυρίως σε άτομα που φέρουν δυο αντίγραφα του αλληλόμορφου κινδύνου σε σύγκριση με τα άτομα που φέρουν ένα αντίγραφο. Στις αρχές του 2007 με την δημοσίευση των πρώτων μελετών GWAS άρχισε να

αυξάνεται ο αριθμός των γενετικών τόπων για τους οποίους υπήρχαν στατιστικά σημαντικές ενδείξεις ότι προδιαθέτουν τα άτομα για ΣΔ2. Με βάση αυτές τις μελέτες ανακαλύφθηκαν έξι νέες συσχετίσεις, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών παραλλαγών κοντά στους τόπους CDKAL1, CDKN2A, CDKN2B, που κωδικοποιούν ρυθμιστές κυκλινο-εξαρτώμενης κινάσης και HHEX, που μεταγράφεται σε μια πρωτεΐνη η οποία εμπλέκεται στην ανάπτυξη των β-κυττάρων. Τυπικά κάθε αντίγραφο ενός αλληλόμορφου κινδύνου σε έναν από αυτούς τους γενετικούς τόπους σχετίζεται με 15% έως 20% αύξηση του κινδύνου για ΣΔ2.



Εικόνα 1.5.6.1: Μονοπάτια που εμπλέκονται στον ΣΔ2 με βάση αναγνωρισμένες κοινές συσχετίσεις παραλλαγών. Στον ΣΔ2 οι ανωμαλίες στα β-κύτταρα πιστεύεται ότι οφείλεται τόσο στη μειωμένη μάζα αυτών όσο και σε διαταραχές της λειτουργίας των β-κυττάρων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να είναι αποτέλεσμα της παχυσαρκίας ή ανεξαρτήτων από την παχυσαρκία ανωμαλιών στις αποκρίσεις των μυών, του λίπους ή του ήπατος στην ινσουλίνη. Απεικονίζονται ορισμένες γενετικές παραλλαγές που με βάση τα τρέχοντα στοιχεία, είναι πιθανό να επηρεάσουν την προδιάθεση για διαβήτη τύπου 2 μέσω καθενός από αυτούς τους μηχανισμούς. Προσαρμόστηκε από: 'Genomics, Type 2 Diabetes, and Obesity Mark I. McCarthy, M.D, 2010'.

Σε μελέτες GWAS που πραγματοποιήθηκαν σε γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν τον ΔΜΣ και αυξάνουν τον κίνδυνο για παχυσαρκία, βρέθηκαν περίπου 30 γενετικοί τόποι που προδιαθέτουν για υψηλότερο ΔΜΣ και παχυσαρκία (McCarthy, 2010). Ένα από τα ισχυρότερα σήματα που έχουν βρεθεί σχετίζεται με γενετικές παραλλαγές εντός του γονιδίου FTO, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη λιπώδη μάζα σώματος και την παχυσαρκία. Η συσχέτιση του FTO αντιπροσωπεύει κάτω από το 0,5% της συνολικής διακύμανσης του ΔΜΣ, το οποίο ισοδυναμεί με διαφορά 2-3 κιλά μεταξύ ενηλίκων ομόζυγων για το αλληλόμορφο κινδύνου και εκείνων που είναι ομόζυγοι για το φυσιολογικό. Άλλες γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με τον ΣΔ2 και τον ΔΜΣ έχουν πολύ μικρότερες επιδράσεις από αυτές. Ωστόσο, ο κίνδυνος του ατόμου για ΣΔ2 ή παχυσαρκία αντανακλά όχι μόνο τις επιπτώσεις της γενετικής προδιάθεσης αλλά και τις σχετικές περιβαλλοντικές εκθέσεις.

1.5.6.2 Μελέτες GWAS

Συνήθως, οι περισσότερες μελέτες GWAS και κατά συνέπεια οι ανακαλύψεις των διάφορων γενετικών τόπων κινδύνου για τον ΣΔ2 έχουν πραγματοποιηθεί κυρίως σε άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής (Polfus *et al.*, 2021). Ωστόσο, μια πρόσφατη πολυεθνική μελέτη συσχέτισης GWAS με τον ΣΔ2 πραγματοποιήθηκε μεταξύ 53.102 ασθενών και 193.679 μαρτύρων από Αφρικανικές, Ισπανικές, Ασιατικές, αυτόχθονες ομάδες πληθυσμού της Χαβάης και της Ευρώπης. Στην μελέτη αυτή, πραγματοποιήθηκε πολυεθνική μετα-ανάλυση GWAS για τον ΣΔ2, συνδυάζοντας αποτελέσματα GWAS ειδικά για τον πληθυσμό από την μελέτη Αρχιτεκτονικής Πληθυσμού Γονιδιωματικής και Επιδημιολογίας (PAGE) με αποτελέσματα GWAS ευρωπαϊκής καταγωγής από την κοινοπραξία Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis (DIAGRAM) για να ανακαλύψουν τόπους κινδύνου για τον ΣΔ2. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν σημαντικές συσχετίσεις σε επίπεδο γονιδιώματος για 39 από τους 582 γνωστούς γενετικούς τόπους κινδύνου, 20 από τους οποίους ήταν στατιστικά σημαντικοί και σε επίπεδο πληθυσμού. Συγκεκριμένα, 18 για τους Ευρωπαίους, 8 για τους Ισπανούς, 3 για τους Αφροαμερικάνους και 2 για τους Ασιάτες. Από τις πιο στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των γνωστών τόπων κινδύνου ήταν αυτή του rs35011184 κοντά στο TCF7L2 ($OR = 1,31$, 95% διάστημα εμπιστοσύνης $[CI] = 1,27-1,34$, $p = 3,32 \times 10^{-102}$), κυρίως για τους Ευρωπαίους ($OR = 1,34$, 95% $CI = 1,29-1,38$, $p = 1,55 \times 10^{-75}$) και τους Αφρικανούς ($OR = 1,29$, 95% $CI = 1,20-1,39$, $p = 2,42 \times 10^{-11}$) και το rs2237897 κοντά στο KCNQ1 ($OR = 1,29$, 95% $CI = 1,25-1,33$, $p = 2,08 \times 10^{-54}$), για τους Ισπανούς ($OR = 1,36$, 95% $CI = 1,29-1,43$, $p = 4,70 \times 10^{-31}$) και τους Ασιάτες ($OR = 1,34$, 95% $CI = 1,24-1,45$, $p = 7,54 \times 10^{-13}$). Οι Polfus *et al.* (2021), βρήκαν επίσης σημαντικές συσχετίσεις από όλο το γονιδίωμα σε 4 περιοχές που βρίσκονται κοντά σε προηγουμένως γνωστούς τόπους που σχετίζονται με τον ΣΔ2, 2 εκ των οποίων βρέθηκαν μόνο σε Αφρικανικούς και Ισπανόφωνους πληθυσμούς και 1 βρέθηκε μόνο σε Ασιατικούς και αυτόχθονες πληθυσμούς της Χαβάης. Από αυτά τα 4 σήματα στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, που αναπαράχθηκαν σε μια ή περισσότερες μελέτες ήταν για το rs11466334 στο TGFB1 στους Αφρικανούς ($p = 6,26 \times 10^{-23}$) και το rs13052926 στο γονίδιο BACE2 ($p = 3,45 \times 10^{-4}$). Η παραλλαγή rs11466334 είναι κοινή και στατιστικά σημαντική στους πληθυσμούς Αφρικανικής και Ισπανικής καταγωγής, αλλά σπάνια στις άλλες ομάδες (<1%). Η παραλλαγή rs13052926 ήταν κοινή σε όλες τις ομάδες καταγωγής, ωστόσο οι ισχυρότερες συσχετίσεις σε όλο το γονιδίωμα για αυτήν την παραλλαγή εκτοπίστηκαν στους Ευρωπαίους, ακολουθούμενη από τους Ασιάτες, τους Ισπανούς και τους Αφρικανικούς. Τέλος,

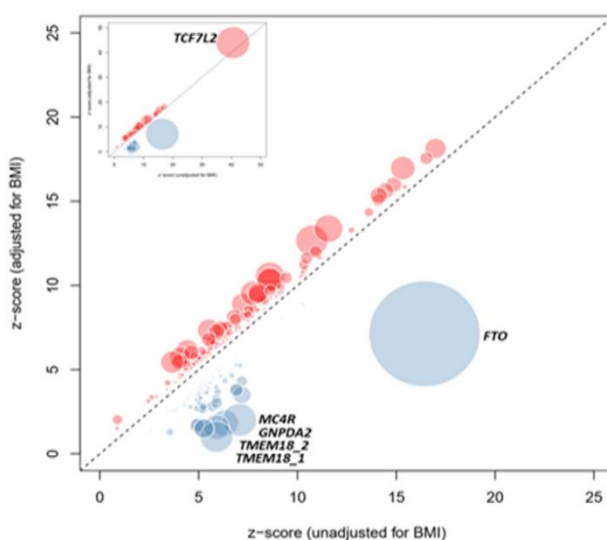
το υψηλό μέγεθος επίδρασης της γενετικής παραλλαγής rs11466334 εντός του *TGFB1* φάνηκε ότι ήταν παρόμοιο με αυτό της γενετικής παραλλαγής rs7903146 στο γονίδιο *TCF7L2*.

Στην παρούσα μελέτη, οι Polfus *et al.* (2021) κατασκεύασαν διάφορα γενετικά σκορ (GRS) τα οποία βασίστηκαν σε 582 γενετικές παραλλαγές κινδύνου για ΣΔ2 και υπολογίστηκαν για 467.951 συμμετέχοντες, ως το άθροισμα του αριθμού των αλληλόμορφων κινδύνου που μεταφέρονται από το άτομο. Τα GRS κατηγοριοποιήθηκαν σε 10 εκατοστημόρια. Πραγματοποιήθηκαν πρόσθετες αναλύσεις χωρίζοντας το κάτω και το ανώτερο δεκατημόριο σε δύο κατηγορίες για να ληφθεί ο κίνδυνος GRS για το κατώτερο και το κορυφαίο 1%: 0%-1%, 1%-10%, 90%-99% και 99%-100%. Συγκρίνοντας άτομα στο κορυφαίο 10% των πολυεθνικών σταθμισμένων GRS με εκείνα με μέσο γενετικό κίνδυνο στην κατηγορία GRS 40%-60%, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα ανά πληθυσμό (ετερογένεια $p = 3,85 \times 10^{-20}$), με τον κίνδυνο για ΣΔ2 να είναι μεγαλύτερος για τους Ασιάτες (OR = 3,08, 95% CI = 2,40–3,95), και ύστερα για τους Ευρωπαίους (OR = 2,94, 95% CI = 2,80–3,08), Ισπανόφωνους (OR = 2,39, 95% CI = 2,10–2,73), Ιθαγενείς της Χαβάης (OR = 2,02, 95% CI = 1,54–2,65) και Αφρικανικούς πληθυσμούς (OR = 1,57, 95% CI = 1,39–1,77). Όμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για το κορυφαίο 1% του πολυεθνικού σταθμισμένου GRS, με τον μεγαλύτερο κίνδυνο για ΣΔ2 να παρατηρείται στους Ασιάτες, και μετά από Ευρωπαίους, Ιθαγενείς της Χαβάης, Ισπανούς και τέλος τους Αφρικανούς.

Επίσης, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις επιδράσεις του GRS στον κίνδυνο για ΣΔ2 μεταξύ των στρωμάτων του ΔΜΣ (χαμηλός, υψηλός) εντός του κορυφαίου 10% GRS, ανά πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, το κορυφαίο 10% GRS είχε μεγαλύτερη επίδραση στον κίνδυνο για ΣΔ2 για εκείνους που είχαν χαμηλότερο ΔΜΣ συγκριτικά με εκείνους που είχαν υψηλότερο ΔΜΣ, σε όλους του πληθυσμούς εκτός από τους Ασιάτες και τους ιθαγενείς της Χαβάης, με σημαντική διαφορά να παρατηρείται στους Ευρωπαίους με το χαμηλότερο ΔΜΣ (OR = 3,42, 95% CI = 3,06–3,82) έναντι σε άτομα με υψηλότερο ΔΜΣ (OR = 2,78, 95% CI = 2,63–2,93). Συνολικά, οι 582 γενετικές παραλλαγές που χρησιμοποιήθηκαν υπολογίζεται ότι αντικατοπτρίζουν το 15,3% (Ευρωπαίοι), 11,8% (Αφρικανοί), 13,3% (Ασιάτες), 15,3% (Ισπανοί) και 14,3% (Ιθαγενείς της Χαβάης) του σχετικού κινδύνου για ΣΔ2 σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Στην παρούσα μελέτη, οι ερευνητές συνδύασαν δεδομένα GWAS από 900.000 Ευρωπαίους συμμετέχοντες με πυκνή, υψηλής ποιότητας imputation προκειμένου να αποκομίσουν μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της μέχρι σήμερα γενετικής συμβολής στην πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ2

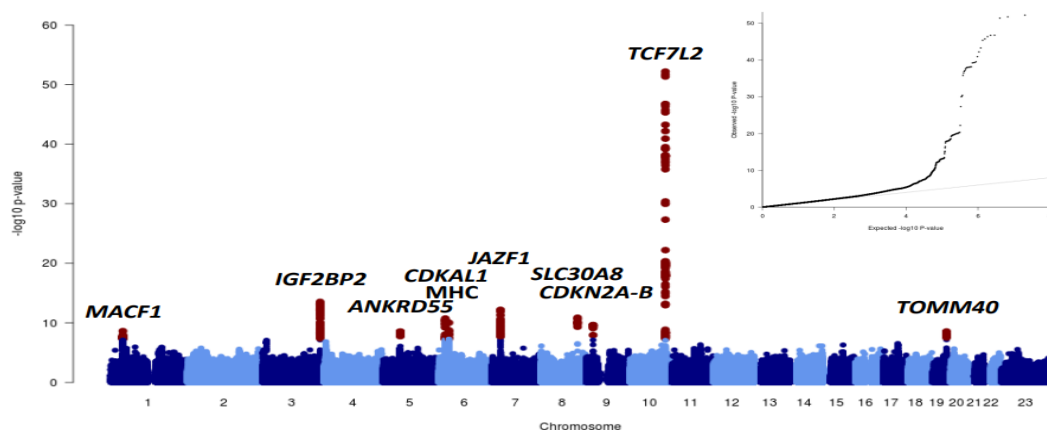
(Mahajan *et al.*, 2018). Εξετάστηκαν συνολικά 74.124 περιπτώσεις ΣΔ2 και 824.006 μάρτυρες από 32 GWAS που πραγματοποιήθηκαν σε Ευρωπαίους. Σε κάθε μελέτη, όλες οι παραλλαγές ελέγχθηκαν για συσχέτιση με τον ΣΔ2 σε ένα πλαίσιο παλινδρόμησης, με και χωρίς προσαρμογή για ΔΜΣ, σε συνδυασμένες με βάση το φύλο και ειδικές ανά φύλο αναλύσεις. Το όριο στατιστικής σημαντικότητας σε επίπεδο γονιδιώματος διατηρήθηκε ως 5×10^{-8} . Αναλύθηκαν 27M γενετικές παραλλαγές (~21M με μικρή συχνότητα αλληλόμορφων [MAF]<5%) και εντοπίστηκαν 243 σημαντικοί γενετικοί τόποι ($p < 5 \times 10^{-8}$; MAF=0,02%-50%), 135 εκ των οποίων δεν είχαν προηγουμένως εμπλακεί στην προδιάθεση ΣΔ2 και χαρτογραφήθηκαν εκτός των περιοχών που συμβάλλουν στην ασθένεια. Το MAF των κύριων παραλλαγών στους 135 νέους τόπους κυμάνθηκε από 0,02% έως 49,7%, συμπεριλαμβανομένων 9 σημάτων παραλλαγής χαμηλής συχνότητας ($0,5\% \leq \text{MAF} < 5\%$) και 6 σπάνιων (MAF<0,5%) παραλλαγών. Οι αναλύσεις αποκάλυψαν 160 επιπλέον διακριτά σήματα συσχέτισης ($p < 10^{-5}$) εντός των προσδιορισμένων τόπων. Από αυτά τα 160 σήματα, τα 92 πληρούσαν ένα πιο συντηρητικό όριο συσχέτισης $p < 10^{-6}$. Συνολικά, παρατηρήθηκε ένα σήμα στους 151 τόπους και 2 έως 10 σήματα στα υπόλοιπα 92, για συνολικά 403 σημαντικά σήματα συσχέτισης με τον ΣΔ2. Για πρώτη φορά, παρατηρήθηκαν ενδείξεις πολλαπλών σημάτων συσχέτισης στον τόπο *TCF7L2*, με ένα από τα σήματα να έχει τη μεγαλύτερη επίδραση για το ΣΔ2 στους Ευρωπαίους. Συνολικά, εντοπίστηκαν 7 επιπλέον διακριτά σήματα ($0,5\% < \text{MAF} < 47,6\%$, $1,05 < \text{OR} < 1,36$). Στο σύνολο από τα 403 σήματα κινδύνου για ΣΔ2, τα 56 σήματα ήταν χαμηλής συχνότητας ($0,5\% \leq \text{MAF} < 5\%$) και 24 σπάνια (MAF<0,5%) με μονοκουκλεοτιδικό πολυμορφισμό (SNPs) σε 60 τόπους, συμπεριλαμβανομένων 14 με OR>2.



Σχήμα 1.5.6.2: Σύγκριση του εκτιμώμενου μεγέθους επίδρασης ΣΔ2 μεταξύ μοντέλων προσαρμοσμένων με ΔΜΣ και μη προσαρμοσμένων μοντέλων. Τα z-score για καθένα από τα 403 διακριτά σήματα από τη μη προσαρμοσμένη ανάλυση ΔΜΣ (50,791 περιπτώσεις και 526,121 ελέγχους; x-axis) σχεδιάζεται έναντι των z-score από την ανάλυση προσαρμοσμένη με ΔΜΣ (50,402 περιπτώσεις και 523,888 ελέγχους; Y-axis). Οι παραλλαγές που εμφανίζουν υψηλότερο μέγεθος ΣΔ2 στην προσαρμοσμένη ανάλυση με ΔΜΣ, εμφανίζονται με κόκκινο χρώμα και οι παραλλαγές με υψηλότερες επιδράσεις ΣΔ2 στην ανάλυση με μη προσαρμοσμένη με ΔΜΣ να εμφανίζονται με μπλε. Η διάμετρος του κύκλου είναι ανάλογη με το $-\log_{10}$ ανομοιογενώς με το p-value.

Σαράντα ένα από τα σήματα, 21 εκ των οποίων χαρτογραφήθηκαν σε γνωστούς και 16 σε νέους τόπους, εμφάνισαν σημαντική ετερογένεια στα μεγέθη των αποτελεσμάτων μεταξύ μη προσαρμοσμένων και προσαρμοσμένων αναλύσεων ΔΜΣ. Από αυτά τα 41 σήματα, στα 26 συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών στους γενετικούς τόπους FTO, MC4R, TMEM18, SEC16B και GNPDA2, η προσαρμογή ΔΜΣ οδήγησε σε σημαντική εξασθένηση των σημάτων που ανιχνεύθηκαν στην ανάλυση χωρίς προσαρμογή του ΔΜΣ. Αυτά τα σήματα εμφανίζουν ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των μεγεθών των επιδράσεων ΔΜΣ και ΣΔ2 και υποδηλώνουν κίνδυνο για ΣΔ2 που οφείλονται κυρίως στο λίπος. Τα άλλα 15 συσχετίστηκαν πιο έντονα στην ανάλυση προσαρμοσμένη στον ΔΜΣ. Αυτά αντικατοπτρίζουν ένα μείγμα σημάτων, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων με ιδιαίτερα έντονη επίδραση στην έκκριση ινσουλίνης, όπως είναι τα *TCF7L2*, *ARAP1*, *JAZF1* και άλλων που πιθανώς επηρεάζουν τον κίνδυνο για ΣΔ2 μέσω μειωμένης ικανότητας αποθήκευσης λίπους στον περιφερικό λιπώδη ιστό, όπως είναι τα *GRB14*, *PPARG*, *HMGA1*, *ZNF664*.

Σε προηγούμενη πολυεθνική μελέτη συσχέτισης που πραγματοποιήθηκε σε 71.604 μη συγγενικούς συμμετέχοντες, 9.747 εκ των οποίων ήταν ασθενείς με ΣΔ2, οι ερευνητές προσπάθησαν να αξιολογήσουν ένα πλαίσιο για την ανίχνευση συσχετίσεων μεταξύ γενετικών παραλλαγών με σύνθετα χαρακτηριστικά σε πολυεθνικό πληθυσμό και ανέπτυξαν ένα ισχυρό τεστ ετερογένειας για τις επιδράσεις των αλληλόμορφων μεταξύ των ομάδων πληθυσμού (Cook and Morris, 2016). Το δείγμα και τα δεδομένα GWAS που χρησιμοποιήθηκαν συλλέχθηκαν από την μελέτη GERA, μια μεγάλη πολυεθνική μελέτη κοορτής βασισμένη σε πληθυσμό, η οποία σχεδιάστηκε για να διερευνήσει την γενετική και περιβαλλοντική βάση ασθενειών σχετιζόμενων με την ηλικία. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ήταν μη-Ισπανόφωνοι λευκοί, αν και υπήρχε ετερογένεια στην εθνικότητα (Αφροαμερικανοί, Ανατολικής Ασίας και Λατίνοι).



Σχήμα 1.5.6.3: Γραφική παράσταση Μανχάταν. Σύνοψη της συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος 10.143.997 imputed παραλλαγών ($MAF \geq 0,5\%$, $info \geq 0,8$) που προσδίδουν ευαισθησία για ΣΔ2, σε 9.747 περιπτώσεις και 61.857 άτομα ελέγχου από την μελέτη κοόρτης GERA. Στην γραφική παράσταση του Μανχάταν, κάθε σημείο αντιστοιχεί σε μια παραλλαγή, που απεικονίζεται σύμφωνα με τη φυσική θέση στον άξονα x και την τιμή $-\log_{10} p$ στον άξονα y . Οι παραλλαγές που επιτυγχάνουν σημασία σε όλο το γονιδίωμα ($p < 5 \times 10^{-8}$) επισημαίνονται με κόκκινο χρώμα. Τα ονόματα των τόπων δίνονται από τη χαρτογράφηση γονιδίων που βρίσκεται πλησιέστερα στο κύριο SNP. Στην γραφική παράσταση τεταρτημορίου-ποσοστιαίου, κάθε σημείο αντιστοιχεί σε μια παραλλαγή, που απεικονίζεται σύμφωνα με την αναμενόμενη $-\log_{10}$ -τιμή p στον άξονα x και την παρατηρούμενη $-\log_{10}$ -τιμή p του άξονα y .

Ανιχνεύθηκαν 10 στατιστικά σημαντικές γενετικές παραλλαγές σχετιζόμενες με τον ΣΔ2, με το πιο δυνατό σήμα να προέρχεται από το γονίδιο TCF7L2 με κύριο SNP το rs34872471 ($p = 6.4 \times 10^{-53}$) και μετά από το γονίδιο IGF2BP2 με κύριο SNP το rs11927381 ($p = 3.0 \times 10^{-14}$). Μεταξύ των τόπων σε όλο το γονιδίωμα, που είχαν στατιστική σημαντικότητα ήταν και ένα νέο σήμα συσχέτισης για ευαισθησία στον ΣΔ2, το TOMM40-APOE με κύριο SNP το rs157582 ($p = 2.8 \times 10^{-9}$). Πρόκειται για μία περιοχή που έχει προηγουμένως αποδειχθεί ότι εμπλέκεται στον μεταβολισμό των λιπιδίων και στη νόσο του Αλτσχάιμερ. Το σήμα αυτό φαίνεται να χαρτογραφείται αρκετά κοντά στον τόπο GIPR21, ωστόσο μέσω ανάλυσης υπό όρους παρατηρήθηκε ότι το νέο σήμα συσχέτισης είναι διακριτό. Τον μεγαλύτερο βαθμό ετερογένειας σε επιδράσεις αλληλόμορφων τον είχε μόνο το SNP rs34872471 στον τόπο TCF7L2, με τον μικρότερο κίνδυνο να παρατηρείται στον πληθυσμό της Ανατολικής Ασίας.

1.5.6.3 Γενετικά Σκορ

Επειδή οι περισσότερες κοινές ασθένειες έχουν γενετικό υπόβαθρο, μια σημαντική προσέγγιση είναι η διαστρωμάτωση των ατόμων με βάση την κληρονομική παραλλαγή του DNA (Khera *et al.*, 2018). Για διάφορες κοινές ασθένειες, έχουν εντοπιστεί γονίδια στα οποία σπάνιες μεταλλάξεις προσδίδουν πολλαπλάσιο αυξημένο κίνδυνο σε ετερόζυγους φορείς, όπως είναι για παράδειγμα η μετάλλαξη p.E508K στο *HNF1A*, με συχνότητα φορέα 0,1% του γενικού πληθυσμού και 0,7% των Λατίνων, που προσδίδει έως και 5 φορές αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2. Για τις περισσότερες κοινές ασθένειες, η πολυγονιδιακή κληρονομικότητα, που περιλαμβάνει πολλές κοινές γενετικές παραλλαγές μικρής επίδρασης, παίζει μεγαλύτερο ρόλο από τις σπάνιες μονογονιδιακές μεταλλάξεις. Τα σκορ πολυγονιδιακού κινδύνου (PGS) παρέχουν μια ποσοτική μέτρηση του κινδύνου ενός ατόμου, που κληρονομείται με βάση τη σωρευτική

επίδραση πολλών κοινών πολυμορφισμών. Το βάρος αποδίδεται σε κάθε γενετική παραλλαγή ανάλογα με την ισχύ της συσχέτισής τους με τον κίνδυνο ασθένειας. Τα άτομα βαθμολογούνται με βάση τον αριθμό των αλληλόμορφων κινδύνου που έχουν για κάθε παραλλαγή, για παράδειγμα, 0, 1 ή 2 αντίγραφα, που περιλαμβάνονται στην πολυγονιδιακή βαθμολογία.

Οι Khera *et al.* (2018) δημιούργησαν GRS, για 5 κοινές ασθένειες συμπεριλαμβανομένου και του ΣΔ2, με βάση στατιστικά στοιχεία από πρόσφατες μελέτες GWAS κυρίως σε Ευρωπαίους. Επειδή οι συχνότητες των αλληλόμορφων και τα μεγέθη επίδρασης των κοινών SNPs ποικίλλουν ανάλογα με την καταγωγή, το συγκεκριμένο GRS δεν θα έχει τη βέλτιστη προγνωστική δύναμη για άλλες εθνοτικές ομάδες. Η μελέτη GWAS από την οποία συλλέχθηκαν τα δεδομένα για τον ΣΔ2 πραγματοποιήθηκε σε 26.676 ασθενείς με ΣΔ2 και σε 132.532 άτομα της ομάδας ελέγχου. Στην παρούσα μελέτη, το βέλτιστο GRS για κάθε νόσο επιλέχθηκε με βάση την περιοχή κάτω από την καμπύλη AUC και με βάση αυτό βρέθηκαν 6.917.436 πολυμορφισμοί για GRS στα άτομα με ΣΔ2. Σύμφωνα με το GRS, το 3,5% του πληθυσμού ήταν σε ≥ 3 πλάσιο κίνδυνο για ΣΔ2 και το κορυφαίο 1% της κατανομής είχε 3,3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο. Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι, για ορισμένες κοινές ασθένειες, οι βαθμολογίες GRS μπορούν να εντοπίσουν ένα σημαντικά μεγαλύτερο κλάσμα του πληθυσμού από ό, τι βρέθηκαν από σπάνιες μονογονιδιακές μεταλλάξεις, με συγκρίσιμο ή μεγαλύτερο κίνδυνο νόσου. Στο σύνολο δεδομένων των δοκιμών, το 19,8% των συμμετεχόντων διέτρεχαν ≥ 3 φορές αυξημένο κίνδυνο για τουλάχιστον μία από τις πέντε ασθένειες που μελετήθηκαν. Είναι πολύ σημαντικό να αναγνωριστεί ότι ο κίνδυνος που σχετίζεται με υψηλό GRS μπορεί να μην αντικατοπτρίζει έναν μόνο υποκείμενο μηχανισμό, αλλά μάλλον τη συνδυασμένη επίδραση πολλαπλών επιδράσεων.

Σε πρόσφατη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε Ευρωπαίους, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την UK Biobank για την ανάπτυξη PRS για 5 κοινές νόσους, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ2 (Wong *et al.*, 2022). Η UK Biobank διεξήγαγε αξιολόγηση περισσότερων από 500.000 συμμετεχόντων ηλικίας 40-69 ετών από το 2006 έως το 2010. Για τον ΣΔ2, 12.768 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα εκπαίδευσης (10.640 ελέγχου/ 2.128 περιπτώσεις) και 5.472 στην ομάδα δοκιμών (4.560/912). Οι ερευνητές προσπάθησαν να διασφαλίσουν ότι τα μοντέλα PRS δεν θα περιλαμβάνουν τις επιπτώσεις της ηλικίας και του φύλου, προκειμένου τα αποτελέσματα να αντιπροσωπεύουν μόνο τις γενετικές επιδράσεις. Εφαρμόστηκαν μέθοδοι συσσώρευσης SCT και maxCT για να δημιουργηθούν PRS για κάθε μία από τις πέντε ασθένειες, με βάση τα σύνολα δεδομένων από την ομάδα εκπαίδευσης. Η δεύτερη ισχυρότερη

προγνωστική επίδοση βρέθηκε για τα PRSs στον ΣΔ2. Χρησιμοποιώντας τα σύνολα δεδομένων δοκιμής, τα AUCs (περιοχή κάτω από την καμπύλη) για τη μέγιστη συσσώρευση και κατωφλίου PRS ήταν 0,585 (95% CI: 0,564, 0,605) για τον ΣΔ2. Φαίνεται, δηλαδή, ότι το PRS για τον ΣΔ2 έχει μέτρια προγνωστική ισχύ για την πρόβλεψη της πιθανότητας εμφάνισης της νόσου.

Οι Mars *et al.* (2022) πραγματοποίησαν μια διασταυρούμενη αξιολόγηση PRS σε όλο το γονιδίωμα, για τη στεφανιαία νόσο, τον ΣΔ2, τον καρκίνο του μαστού και του προστάτη, με δεδομένα από έξι βιοτράπεζες στην Ευρώπη, τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ασία. Συγκεκριμένα, τη μελέτη εκπροσώπησαν άτομα Ευρωπαϊκής, Νότιας και Ανατολικής Ασίας και Αφρικανικής καταγωγής. Μελέτησαν, κυρίως, τη δυνατότητα μεταφοράς των εξαιρετικά πολυγονιδιακών PRS σε όλο το γονιδίωμα σε όλες τις παγκόσμιες καταγωγές, εντός ευρωπαϊκών πληθυσμών με διαφορετικά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και τοπικών δομών πληθυσμού σε απομονωμένο πληθυσμό. Ο συνολικός αριθμός των περιπτώσεων για τον ΣΔ2 ήταν 110.685 και οι εκτιμήσεις OR κυμαίνονταν από 1,24 έως 1,66 για τον ΣΔ2. Τα ευρήματά έδειξαν ότι στους πληθυσμούς που ερευνήθηκαν, και για τις τέσσερις ασθένειες τα μεγέθη επίδρασης ήταν χαμηλότερα σε άτομα αφρικανικής καταγωγής και υψηλότερα στους Ευρωπαίους, ακολουθούμενοι από τους κατοίκους της Νότιας και Ανατολικής Ασίας με παρόμοια ή ελαφρώς χαμηλότερα μεγέθη επίδρασης. Συγκρίνοντας τα PRS σε όλο το γονιδίωμα με τα PRS που περιέχουν μικρότερο αριθμό παραλλαγών, οι εξαιρετικά πολυγονιδιακές PRS σε όλο το γονιδίωμα εμφάνισαν γενικά υψηλότερα μεγέθη επίδρασης και καλύτερη δυνατότητα μεταφοράς μεταξύ των πληθυσμών υπό εξέταση.

1.6 Πρόληψη του ΣΔ2

Όπως προαναφέρθηκε, ο ΣΔ2 οφείλεται στον συνδυασμό τόσο γενετικών, όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023). Οι γενετικοί παράγοντες, η ηλικία και η εθνικότητα είναι παράγοντες που δεν μπορούν να τροποποιηθούν, σε αντίθεση με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες στους οποίους στοχεύουν οι προτεινόμενες κατευθυντήριες γραμμές και τα μέτρα πρόληψης της ασθένειας. Ο ΣΔ2 είναι μια ασθένεια που μπορεί να προληφθεί σε μεγάλο βαθμό στον γενικό πληθυσμό μέσω της τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου, όπως είναι το υπερβάλλον βάρος, η παχυσαρκία, ο καθιστικός τρόπος ζωής, η ανθυγιεινή διατροφή και το κάπνισμα (WHO Global Report On Diabetes, 2016). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η προώθηση μιας υγιεινής και ισορροπημένης διατροφής και η αύξηση

της φυσικής δραστηριότητας στα άτομα υψηλού κινδύνου, έχουν αποδειχθεί χρήσιμα εργαλεία για την αποτροπή ή/και για την καθυστέρηση εμφάνισης της νόσου. Η προσέγγιση αυτή θα συμβάλλει όχι μόνο στην μείωση των περιστατικών παχυσαρκίας και διαβήτη, αλλά και στην μείωση των επιπλοκών που εμφανίζουν τα άτομα με διαβήτη και δυσανεξία στη γλυκόζη. Ο ΠΟΥ και ο Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας (FAO) έχουν αναπτύξει διατροφικές συστάσεις για την υιοθέτηση μιας υγιεινής διατροφής και την ένταξη της σωματικής δραστηριότητας στην καθημερινότητα ατόμων με διαβήτη. Οι ενήλικες εάν εφαρμόσουν τις συστάσεις αυτές μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο για ΣΔ2 και άλλων μη μεταδιδόμενων νοσημάτων, καθώς και να βελτιώσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Οι συστάσεις αυτές περιλαμβάνουν:

- Μείωση του κορεσμένου λίπους σε <10% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, και για ομάδες υψηλού κινδύνου <7%.
- Αύξηση της πρόσληψης διαιτητικών ινών (τουλάχιστον 25-35gr ημερησίως).
- Μείωση της πρόσληψης ελεύθερων σακχάρων <10% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η περαιτέρω μείωση στο 5% θα μπορούσε να έχει επιπλέον οφέλη για την υγεία.

Όσον αφορά την φυσική δραστηριότητα, ο ΠΟΥ προτείνει:

- Παιδιά και νέοι ηλικίας 5-17 ετών να κάνουν τουλάχιστον 60 λεπτά μέτριας έως έντονης άσκησης καθημερινά.
- Ενήλικες ηλικίας 18-64 ετών να κάνουν τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας έντασης αερόβια άσκηση την εβδομάδα, ή τουλάχιστον 75 λεπτά υψηλής έντασης άσκηση.
- Για ενήλικες συνιστάται, επίσης, ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης και μυϊκής ενδυνάμωσης.

Η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία προσθέτει στις παραπάνω συστάσεις την μείωση του σωματικού βάρους κατά τουλάχιστον 5%, εφόσον αυτό είναι αυξημένο (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, 2023). Οι παρεμβάσεις που γίνονται σε επίπεδο διατροφικών συνηθειών, σωματικής άσκησης και αλλαγή τρόπου ζωής έχουν μακροχρόνια επίδραση στην πρόληψη ή/και καθυστέρηση εμφάνισης ΣΔ2 και φαίνονται να έχουν καλύτερη αποτελεσματικότητα από την φαρμακευτική αγωγή.

1.7 Διαχείριση/Αντιμετώπιση του ΣΔ2

Εάν τα άτομα με διαβήτη διαγνωστούν έγκαιρα και αντιμετωπιστεί σωστά η ασθένεια τους, μπορούν να ζήσουν μια μακροχρόνια και υγιή ζωή (WHO Global Report On Diabetes, 2016). Όσο περισσότερο ζει ένα άτομα με αδιάγνωστο ΣΔ2 και χωρίς θεραπεία, τόσο χειρότερη μπορεί να είναι η έκβαση της υγείας του. Η ασθένεια της περισσότερες φορές είναι ασυμπτωματική και αναπτύσσεται αργά, με αποτέλεσμα μερικοί ασθενείς να απευθύνονται σε υπηρεσίες υγείας όταν έχουν ήδη εμφανίσει σοβαρές επιπλοκές. Η ορθή διαχείριση της ασθένειας, λοιπόν, μπορεί να αποτρέψει τις επιπλοκές και τον πρόωρο θάνατο από διαβήτη χρησιμοποιώντας μια ολοκληρωμένη παρέμβαση, η οποία θα έχει ως στόχο την προώθηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών και τρόπων ζωής. Επιπρόσθετα, πρέπει να δίνεται έμφαση τόσο στην εκπαίδευση των ασθενών, όσο και στην σημασία του τακτικού ελέγχου για την ανίχνευση και θεραπεία των επιπλοκών της ασθένειας και όχι μόνο στην παροχή φαρμακευτικής αγωγής. Πιο συγκεκριμένα, η αντιμετώπιση της νόσου πρέπει να περιλαμβάνει πρόσβαση σε συστηματική, συνεχή και οργανωμένη φροντίδα που παρέχεται από μια ομάδα ειδικών υγειονομικής περίθαλψης, φαρμακευτική αγωγή, αγωγή υγείας και συμβουλευτική και τέλος, συνεχή μεταβολικό έλεγχο. Οι κατευθυντήριες γραμμές και τα πρωτόκολλα διαχείρισης οφείλουν να καλύπτουν τις παρακάτω βασικές αρχές (WHO Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes, 2020):

- Προώθηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής (ισορροπημένη διατροφή, άσκηση, αποφυγή του καπνίσματος και της κατάχρησης αλκοόλ).
- Φαρμακευτική αγωγή για γλυκαιμικό έλεγχο
- Τακτικές εξετάσεις για πρόληψη των επιπλοκών της ασθένειας

1.8 Αλληλεπιδράσεις Γονιδίων-Διατροφής

Σε μελέτες GWAS που πραγματοποιήθηκαν, εντοπίστηκαν αρκετές γενετικές παραλλαγές που φαίνεται να εμπλέκονται στον ΣΔ2 (Berná *et al.*, 2014). Ωστόσο, αυτές οι γενετικές παραλλαγές εξηγούν μόνο περίπου το 10-15% της κληρονομικότητας της νόσου, καθώς ο τρόπος ζωής έχει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της, αναδεικνύοντας τον σημαντικό ρόλο της επιγενετικής και των αλληλεπιδράσεων γονιδίων-διατροφής στην γονιδιακή έκφραση του ΣΔ2 (Berná *et al.*, 2014; Ortega *et al.*, 2017). Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στον τομέα των αλληλεπιδράσεων γονιδίων-τρόπου ζωής στον ΣΔ2, αποδείχθηκε ότι οι γενετικές επιδράσεις

λόγω προδιάθεσης μπορούν εν μέρη ή σχεδόν πλήρως να αναιρεθούν από έναν υγιεινό τρόπο ζωής ή από αλλαγές στον τρόπο ζωής (Berná *et al.*, 2014). Είναι απαραίτητος, λοιπόν, ο εντοπισμός συγκεκριμένων διατροφικών παραγόντων που επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό μια γενετική παραλλαγή που σχετίζεται με έναν συγκεκριμένο φαινότυπο στον ΣΔ2 και σε ποιο βαθμό συμμετέχουν σε αυτήν την φαινοτυπική αλλαγή. Μέχρι και σήμερα, γίνονται προσπάθειες για την εναλλαγή από το μοντέλο «ένα μέγεθος ταιριάζει σε όλους» στην εξατομικευμένη διατροφή, η οποία λαμβάνει υπόψη το γενετικό προφίλ του κάθε ατόμου (Franzago *et al.*, 2020).

Η επιστήμη της Διατροφογενετικής-Διατροφογενωμικής είναι αυτή που μελετά την επίδραση των γενετικών παραλλαγών στη διατροφική απόκριση του ατόμου και τον ρόλο των θρεπτικών συστατικών στην γονιδιακή έκφραση αντίστοιχα (Fenech *et al.*, 2011). Πρωταρχικός στόχος αυτής της επιστήμης, είναι η σχεδίαση εξατομικευμένων διατροφικών στρατηγικών που αποσκοπούν τόσο στην απώλεια σωματικού βάρους όσο και στην πρόληψη μεταβολικών διαταραχών, όπως ο ΣΔ2 (Franzago *et al.*, 2020). Συνεπώς, η απόκτηση περισσότερων γνώσεων στον τομέα αυτό σχετικά με τον ΣΔ2 και η διεξαγωγή μελετών αλληλεπιδράσεων γονιδίων-διατροφής, με την ταυτόχρονη εφαρμογή τους στην κλινική πράξη είναι απαραίτητη για την βελτίωση της υγείας, την πρόληψη και θεραπεία της ασθένειας καθώς και για την δυνητική τροποποίηση των διαιτητικών πρακτικών που εφαρμόζονται (Berná *et al.*, 2014; Fenech *et al.*, 2011; Ortega *et al.*, 2017). Είναι γνωστό ότι αρκετά γονίδια επηρεάζουν τον μεταβολισμό των μακροθρεπτικών συστατικών και την απόκριση του οργανισμού στην πρόσληψη αυτών, όπως είναι η ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων και λιπιδίων, ενώ άλλα γονίδια σχετίζονται με την απώλεια σωματικού βάρους ως απόκριση σε υποθερμιακές δίαιτες ή στην φυσική δραστηριότητα (πχ. FTO) (Berná *et al.*, 2014; Franzago *et al.*, 2020). Η εφαρμογή της επιστήμης της Διατροφογενετικής και Διατροφογενωμικής μπορεί να εξηγήσει το γενετικό υπόβαθρο και τους υποκείμενους μηχανισμούς που συμβάλλουν στην διαφορετική απόκριση των ατόμων στις ίδιες διατροφικές προσλήψεις (Fenech *et al.*, 2011). Ωστόσο, παρά την υποσχόμενη συμβολή της Διατροφογενετικής-Διατροφογενωμικής, υπάρχει ακόμη πολύς δρόμος προκειμένου οι διατροφικές συστάσεις να βασίζονται στο γενετικό προφίλ του ασθενή και να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη και στις τρέχουσες πρακτικές πρόσληψης του ΣΔ2.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.Μεθοδολογία

2.1 Σκοπός

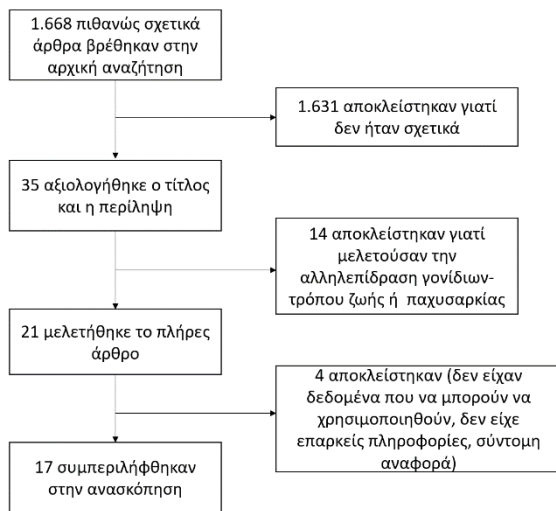
Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να μελετήσει τα υπάρχοντα δεδομένα που αφορούν στο κομμάτι των αλληλεπιδράσεων γονιδίων-διατροφής στο ΣΔ2, δηλαδή το πως διάφοροι γενετικοί και διατροφικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν επηρεάζοντας την επίπτωση του ΣΔ2.

2.2 Συλλογή Δεδομένων

Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε από μελέτες δημοσιευμένες μέχρι το 2013, οι οποίες βρέθηκαν μέσω της ηλεκτρονικής αναζήτησης στη βάση δεδομένων PubMed από 2 ερευνητές, ήταν στην Αγγλική γλώσσα και αφορούσαν ανθρώπους. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση ήταν gene, genetic risk, genetic predisposition, nutrition, diet, type 2 diabetes, diabetes, hemoglobin, glucose, insulin resistance, nutrigenetics, nutrigenomics. Επιπλέον, οι βιβλιογραφικές αναφορές των ανευρεθέντων άρθρων ελέγχθηκαν για πιθανή εύρεση δημοσιεύσεων οι οποίες δεν είχαν εντοπιστεί κατά την αρχική ηλεκτρονική αναζήτηση.

2.3 Επιλογή Μελετών

Από τα αποτελέσματα της αναζήτησης αποκλείστηκαν: (1) όσα άρθρα αφορούσαν ΣΔ1, Διαβήτη κύησης, Διαβήτη τύπου LADA, Καρδιαγγειακές νόσοι και NAFLD, (2) όσα άρθρα ήταν review, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις και (3) όσα άρθρα δεν είχαν δεδομένα σε μορφή που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Συνολικά από την αναζήτηση βρέθηκαν 1.668 άρθρα, 17 εκ των οποίων μελετούσαν την αλληλεπίδραση γονιδίων-διατροφής στον ΣΔ2 και συμπεριλήφθηκαν τελικά, ύστερα από αξιολόγηση. Στο παρακάτω σχήμα (2.2.1) παρουσιάζεται σε διάγραμμα ροής η διαδικασία που πραγματοποιήθηκε για την επιλογή των άρθρων.



Σχήμα 2.2.1: Διάγραμμα ροής. Απεικόνιση της διαδικασίας που πραγματοποιήθηκε για την επιλογή των τελικών μελετών που συμπεριλήφθηκαν.

3. Αποτελέσματα

Πίνακας 3.1: Απεικόνιση των αποτελεσμάτων της βιβλιογραφικής αναζήτησης.

Βιβλιογραφική Αναφορά	Είδος Μελέτης	Πληθυσμός αναφοράς	Γονίδιο/α	Φαινότυπος	Διατροφικός Παράγοντας	Αποτελέσματα
Corella <i>et al.</i> , 2016	Τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου	N=7.098/ Ισπανοί/ άνδρες (55-80 ετών), γυναίκες (60-80 ετών)	CLOCK-rs4580704 SNP (C>G)	Επίπτωση ΣΔ2	Μεσογειακή Διατροφή (MD) υψηλή σε μονο-ακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA)	Φορείς του αλληλόμορφου (G) είχαν μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔ2 (HR: 0.69; 95 % CI 0.54–0.87; P = 0.002) σε σχέση με τους ομόζυγους για το CC. Στην ομάδα παρέμβασης (MD) η πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ2 ήταν μικρότερη (HR: 0.58; 95 % CI 0.43–0.78; P < 0.001), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (HR: 0.95; 95 % CI 0.63–1.44; P = 0.818).

Shin and Herschorn, 2021.	Προοπτική Μελέτη	N=4.552 Κορεάτες/ 40-69 ετών/ άνδρες, γυναίκες	AMY1 rs10881197(G) rs4244372(A), rs6696797(A), rs1566154(G), rs1930212(G), rs1999478(A)	Επίπτωση ΣΔ2	Υδατάνθρακες (CHO)	Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μόνο στις γυναίκες. Τα SNPs rs6696797, rs4244372 και rs10881197 συσχετίστηκαν σημαντικά με την εμφάνιση ΣΔ2 σε ασθενείς με πρόσληψη CHO>65%. Γυναίκες με rs6696797 και γονότυπο AG ή AA είχαν 28% υψηλότερη πιθανότητα για ΣΔ2 (HR=1.28, 95% CI=1.06–1.55) συγκριτικά με αυτές που είχαν γονότυπο GG. Γυναίκες με rs4244372 AT ή AA και γονότυπο είχαν 29% υψηλότερη πιθανότητα για ΣΔ2, συγκριτικά με τις TT και αυτές με rs10881197 GC ή GG είχαν 30% υψηλότερη πιθανότητα σε σχέση με τις CC.
Eriksen et al., 2019	Συγχρονική μελέτη	N= 14.089 Βρετανοί/ άνδρες, γυναίκες (3,733 με διατροφικά δεδομένα)	Unweighted GRS με βάση 87 SNPs	%HbA1c και κίνδυνος για ΣΔ2.	Υδατάνθρακες, φυτικές ίνες, φρούτα και λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης, λιπαρά, κορεσμένα λιπαρά και πρόσθετη ζάχαρη.	Το GRS συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερή %HbA1c κατά 0,3($\beta = 0.03$, $P < 0.0001$) και 14% μεγαλύτερο ρίσκο για ΣΔ2 (OR = 1.14, $P = 0.006$). Η πρόσληψη 100γρ. δημητριακών ολικής άλεσης μείωσε την HbA1c κατά 0,7% στα άτομα υψηλού κινδύνου ($p=0,04$).

Feskens and Kuijsten, 2016	Μελέτη κοορτής	N=8.086 άτομα με ΣΔ2, 11.035 συμμετέχοντες/ Γαλλία, Ιταλία, Ισπανία, ΗΠΑ, Ολλανδία, Γερμανία, Δανία, Σουηδία	TCF7L2 rs7903146(T), TCF7L2 rs12255372(T) KCNQ1 rs163184(G), KCNQ1 rs2237892(T), KCNQ1 rs163171(T), GIPR rs10423928(A) WFS1 rs10010131(A) & Unweighted GRS με βάση τις γενετικές παραλλαγές TCF7L2 rs7903146, KCNQ1 rs163184, KCNQ1 rs2237892, GIPR rs10423928 & WFS1 rs10010131	Απελευθέρωση Ορμονών Ινκρετίνης και κίνδυνος για ΣΔ2.	Γαλακτοκομικά, ελαιόλαδο, καφές, φυτικές ίνες δημητριακών	Στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της παραλλαγής rs12255372 του TCF7L2 και της πρόσληψης καφέ, με ισχυρότερη αντίστροφη συσχέτιση να εμφανίζεται σε άτομα που φέρουν το αλληλόμορφο κινδύνου (T) (GG: HR 0.99 [95% CI 0.97, 1.02] ανά φλιτζάνι καφέ GT: HR 0.96 [95% CI 0.93, 0.98]); και TT: HR 0.93 [95% CI 0.88, 0.98]) Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ GRS και καφέ, με ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση σε αυτούς με τα περισσότερα αλληλόμορφα κινδύνου (0–3 risk alleles: HR 0.99 [95% CI 0.94, 1.04]; 7–10 risk alleles: HR 0.95 [95% CI 0.90, 0.99]).
Ortega-Azorín et al., 2012	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	N=3.430 ΣΔ2, N=3.622 ομάδα ελέγχου/ Ισπανοί/ γυναίκες (60-80 ετών), άνδρες (55-80 ετών)	FTO-rs9939609(T) MC4R-rs17782313(C) Προσθετικό GRS με βάση τα 2 SNPs.	Προσκόλληση στην Μεσογειακή Διατροφή	Μεσογειακή διατροφή (MD)	Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις γονιδίων-διατροφής με την προσκόλληση στη MD και για τα δυο γονίδια (FTO: p=0,039, MC4R: p=0,009). Οι φορείς των αλληλόμορφων κινδύνου, που είχαν χαμηλή προσκόλληση στη MD είχαν 21% υψηλότερο κίνδυνο

						για ΣΔ2 (FTO: OR=1,21, 95%CI: 1,03-1,40; P=0,019) και 17% (MC4R: OR=1,17, 95%CI:1,01-1,36; P=0,035).
Zhang <i>et al.</i> , 2023	Προοπτική μελέτη κοορτής με βάση τον πληθυσμό	N=23.441/ Μάλμε, Σουηδίας/ άνδρες, γυναίκες	Weighted PRS με βάση 116 SNPs, που συλλέχθηκαν από προηγούμενη μελέτη GWAS.	Προσκόλληση στην EAT-Lancet diet/ δείκτης EAT-Lancet diet και κίνδυνος για ΣΔ2	Φυτοφαγική Διατροφή/ EAT-Lancet diet	Οι συμμετέχοντες που είχαν υψηλή προσκόλληση στη διαίτα (≥ 23 μονάδες) εμφάνισαν 18 % (95 % CI: 4 %–30 %) χαμηλότερο κίνδυνο για ΣΔ2 (P<0.01) συγκριτικά με αυτούς που είχαν την χαμηλότερη προσκόλληση (≤ 13 μονάδες). Υψηλότερος κίνδυνος για ΣΔ2 παρατηρήθηκε μεταξύ των 22,9% των ατόμων που είχαν υψηλή γενετική προδιάθεση και χαμηλό EAT-Lancet σκορ (HR = 1.79; 95 % CI: 1.63, 1.96).
Qian <i>et al.</i> , 2020	Συγχρονική Μελέτη	N=4.411/ 1.268 περιπτώσεις 3,143 μάρτυρες/ Κινέζοι/ άνδρες, γυναίκες	SOCS3 rs4969168(G), rs4969170(G), rs9892622(A), rs9914220(C)	Πρόσληψη ΦΡ & ΛΑΧ και κίνδυνός για ΣΔ2.	Φρούτα και Λαχανικά (ΦΡ & ΛΑΧ)	Στην ομάδα με την χαμηλή πρόσληψη ΦΡ & ΛΑΧ, τα άτομα με το αλληλόμορφο Α για το rs9892622 είχαν 16% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΔ2 (OR=1.16, 95% CI=1.02–1.32, P=0.027). Ο κίνδυνος για ΣΔ2 αυξανόταν σταδιακά με την αύξηση του αριθμού αλληλόμορφων κινδύνου στην ομάδα

						με χαμηλή πρόσληψη ΦΠ & ΛΑΧ.
Zhuang <i>et al.</i> , 2021	Προοπτική μελέτη κοορτής	N=357.419/ UK Biobank/ 40-69 ετών/ άνδρες, γυναίκες	Weighted GRS με βάση 424 SNPs	HbA1c και κίνδυνος για ΣΔ2.	Σκορ ποιότητας διατροφής (diet quality score)	Αύξηση του GRS ανά SD σχετίστηκε με 54% (95% CI 50–58%) υψηλότερο κίνδυνο για ΣΔ2 ($p < 0.001$) και ανά SD αύξηση του σκορ ποιότητας διατροφής σχετίστηκε με 9% (95% CI 7–12) χαμηλότερο ρίσκο για ΣΔ2 ($P < 0.001$). Η ταυτόχρονη αύξηση 1 SD τόσο στο GRS όσο και στο σκορ διατροφής σχετίστηκε με μείωση κατά 3% του κινδύνου για ΣΔ2 ($P = 0.031$). Κάθε αύξηση του diet quality score στα άτομα με υψηλή γενετική προδιάθεση (GRS >95%) συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου για ΣΔ2 κατά 23% Κάθε αύξηση στο GRS συσχετίστηκε με 0.544 mmol/mol υψηλότερα επίπεδα HbA1c ($P < 0.001$).
Jia <i>et al.</i> , 2021	Συγχρονική μελέτη	N=11.657/ Σαγκάη, Κίνα/ άνδρες και γυναίκες ≥40 ετών.	Weighted GRS με βάση 34 SNPs	Κίνδυνος για ΣΔ2, Γλυκόζη νηστείας, Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά την λήψη 75gr γλυκόζης, HbA1c.	Πρόσληψη φρούτων	Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ2 ήταν υψηλότερος με την χαμηλή πρόσληψη φρούτων και μειωνόταν με την αύξηση στην πρόσληψη φρούτων. Τα άτομα που καταναλάωναν φρούτα < 1 φορά/ εβδομάδα, 1-3 φορές/εβδομάδα και > 3 φορές/

						εβδομάδα είχαν αντίστοιχα 10%, 8% και 7% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2. Τα άτομα με χαμηλό GRS και πρόσληψη φρούτων >3 φορές/εβδομάδα, είχαν 56% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνιση ΣΔ2 (OR=0.44, 95% CI 0.35, 0.56) συγκριτικά με < 1 φορά/εβδομάδα.
Li et al., 2018	Προοπτική μελέτη περίπτωσης-κοορτής	N= 21.900 Ευρωπαίοι από 8 χώρες	GRSs	Επίπτωση ΣΔ2, Κίνδυνος ΣΔ2 Αντίσταση στην ινσουλίνη	Μακροθρεπτικά συστατικά (υδατάνθρακες, ζωικές και φυτικές πρωτεΐνες, κορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά, διαιτητικές ίνες)	Δεν εντοπίστηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ κανενός από τα τρία GRS και οποιασδήποτε πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών, με χαμηλή έως μέτρια ετερογένεια μεταξύ των χωρών (I ² range 0–51.6%).
Schüler et al., 2017	Μελέτη διατροφικής παρέμβασης	N=46 δίδυμα ζευγάρια	ACE rs4343 (G)	Κίνδυνος για ΣΔ2, Γλυκόζη νηστείας, Ινσουλίνη νηστείας	Αυξημένη πρόσληψη λίπους	Η αλληλεπίδραση γονιδίου-διατροφής επιβεβαιώθηκε (p = 0,012), με τους γονότυπους GG να συνδέονται σημαντικά με τον ΣΔ2 για συμμετέχοντες με υψηλή πρόσληψη λίπους από τη διατροφή ≥37% (GG vs. AA/AG, OR 2,36 [1,02–5,49], p = 0,045).

Alsulami et al., 2021	Συγχρονική μελέτη	N = 26.001 ενήλικες Ινδούς της νότιας Ασίας	<i>TCF7L2</i> rs7903146, rs12255372 <i>FTO</i> rs1588413, rs9939609, rs8050136 GRSs	Κίνδυνος για ΣΔ2 Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FGP)	Διατροφή υψηλή ή χαμηλή σε φυτική πρωτεΐνη	Βρέθηκε μια νέα αλληλεπίδραση μεταξύ της πρόσληψης πρωτεΐνης και GRS. Τα άτομα με >1 αλληλόμορφο κινδύνου και χαμηλότερη πρόσληψη φυτικής πρωτεΐνης (<39 g/ημέρα) είχαν υψηλότερα επίπεδα FPG και HbA1c.
Merino et al., 2022	Μελέτη κοορτής	N = 35.759 άντρες και γυναίκες στο Ηνωμένο Βασίλειο	GRSs	Κίνδυνος για ΣΔ2, Δείκτης ποιότητας διατροφής (AHEI)	Ποιότητα Διατροφής	Η χαμηλή ποιότητα διατροφής, συγκριτικά με την υψηλή ποιότητα διατροφής, συσχετίστηκε με περίπου 30% αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2 (Pinteraction=0,69). Η συσχέτιση χαμηλής ποιότητας διατροφής και αυξημένου γενετικού κινδύνου είχε άθροισμα κινδύνου που σχετίζεται με κάθε παράγοντα (Pinteraction = 0,30).
Hruby et al., 2013.	Συγχρονική μελέτη με μετα-ανάλυση	N = 52.684 Ευρωπαίοι	TRPM6 rs2274924, SVC30A8 rs11558471, CNNM2 rs3740393.	Κίνδυνος για ΣΔ2	Μαγνήσιο	Η υψηλή διατροφική πρόσληψη μαγνησίου σχετίζεται αντιστρόφως με FG και FI σε άτομα χωρίς διαβήτη, ανεξάρτητα από τη γενετική διαφοροποίηση στους τόπους που σχετίζονται με τη γλυκαιμία και το μαγνήσιο που ερευνήθηκαν.

Kim et al., 2017	Επιδημιολογική μελέτη	N = 8.842 Ενήλικες Κορεάτες	CDKAL1, KCNQ1, IDE, HHEX, ABCA1	Κίνδυνος για ΣΔ2	Διατροφή υψηλή σε υδατάνθρακες-Δυτικού τύπου	Ο αυξημένος κίνδυνος συσχετίστηκε κυρίως με χαμηλότερο HOMA-B, δείκτη ικανότητας έκκρισης ινσουλίνης, αλλά όχι με HOMA-IR, δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα άτομα με υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων και μέση βαθμολογία GRS δεν είχαν υψηλότερο κίνδυνο ΣΔ2 και ο κίνδυνος μετριάστηκε εν μέρει στην ομάδα με υψηλό GRS
Meidtner et al., 2017.	Μελέτη περίπτωσης-κοορτής	N= 12.301 Συμμετέχοντες από 8 ευρωπαϊκές χώρες	HFE rs1799945 (C), H63D rs1800562 (G), C282Y rs236918, PCK7 rs744653 (C), SLC40A1 rs855791 (T), TMPRSS6 rs855791 (A)	Κίνδυνος για ΣΔ2	Σίδηρο αίμης	Η υψηλή πρόσληψη σιδήρου αίμης σχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης, όχι όμως με τρανσφερρίνη ή κορεσμό τρανσφερρίνης. Δεν εντοπίστηκε αλληλεπίδραση του σιδήρου αίμης και του GRS στον κίνδυνο ΣΔ2 στο συνολικό πληθυσμό (Padd = 0,16, Pmult = 0,21), αλλά εντοπίστηκε μια τάση προς αρνητική αλληλεπίδραση στους άνδρες.
López-Portillo et al., 2021.	Συγχρονική μελέτη	N= 3.321 Κάτοικοι Χιλής ηλικίες 36-77 ετών	TCF7L2 rs7903146 (T), MTNRB1B rs10830963(G) GRS με βάση 16 SNPs για τον ΣΔ2 (weighted)	Κίνδυνος για ΣΔ2 , Γλυκόζη νηστείας	Αναψυκτικά που περιέχουν γλυκαντικές ουσίες και ζάχαρη (SSBs)	Η γλυκόζη νηστείας αυξήθηκε συστηματικά ανά μονάδα GRS ($\beta = 0,02 \pm 0,006$, $p = 0,00002$) και από την πρόσληψη SSB ($\beta[\text{cat4}] = 0,04 \pm 0,01$, $p=0,0001$), παρουσιάζοντας σημαντική αλληλεπίδραση. Παρουσιάστηκε αλληλεπίδραση

						μεταξύ της πρόσληψης SSB τόσο με το rs7903146 (TCF7L2) ($\beta = 0,05 \pm 0,01$, $p = 0,002$), όσο και με τον γονότυπο GG του rs10830963 (MTNRB1B) ($\beta = 0,10 \pm 0,10$).
--	--	--	--	--	--	--

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε από τους Corella *et al.* (2016), σε 7.098 Ισπανούς άνδρες ηλικίας 55-80 ετών και σε γυναίκες 60-80 ετών μελετήθηκε η επίδραση του γονιδίου CLOCK rs4580704 (C>G) στην επίπτωση του ΣΔ2, καθώς και η αλληλεπίδραση του γονιδίου με την Μεσογειακή Διατροφή (MD) στην επίπτωση του ΣΔ2. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, παρατηρήθηκε ελαφρώς υψηλότερη συσχέτιση για την προσκόλληση στην MD στους φορείς του αλληλόμορφου G σε σχέση με τους ομόζυγους CC. Σε σχέση με την κατάσταση ΣΔ2 των ατόμων, η πιο σχετική συσχέτιση βρέθηκε με τη γλυκόζη νηστείας σε άτομα που δεν είχαν ΣΔ2 κατά την έναρξη της μελέτης. Οι φορείς του αλληλόμορφου G είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος νηστείας και συνεπώς χαμηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΔ2 (HR: 0.69; 95 % CI 0.54–0.87; $P = 0.002$) σε σχέση με τους ομόζυγους CC. Επίσης, βρέθηκε ότι η προστατευτική δράση του αλληλόμορφου G ήταν μεγαλύτερη και στατιστικά πιο σημαντική στην ομάδα παρέμβασης (MD), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Δηλαδή, τα άτομα στην ομάδα παρέμβασης που είχαν υψηλότερη προσκόλληση στην Μεσογειακή Διατροφή είχαν και μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔ2 (HR: 0.58; 95 % CI 0.43–0.78; $P < 0.001$), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (HR: 0.95; 95 % CI 0.63–1.44; $P = 0.818$).

Οι Shin and Lee (2021) πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη σε 4.552 άνδρες και γυναίκες Κορεάτικης καταγωγής ηλικίας 40-69 ετών. Στην μελέτη αυτή οι ερευνητές θέλησαν να ερευνήσουν την σχέση των SNPs AMY1 και της πρόσληψης υδατανθράκων (CHO) στην επίπτωση του ΣΔ2. Από τα SNPs που μελετήθηκαν το rs6696797 συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα για ΣΔ2 και το rs1999478 συσχετίστηκε σημαντικά με την HbA1c. Ενώ, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα βρέθηκαν μόνο στις γυναίκες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα 3 από τα SNPs (rs6696797, rs4244372 και rs10881197) που μελετήθηκαν συσχετίστηκαν σημαντικά με κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2 σε ασθενείς όπου η πρόσληψη CHO>65%. Οι γυναίκες με τον

πολυμορφισμό rs6696797 και γονότυπο AG ή AA είχαν 28% υψηλότερη πιθανότητα για ΣΔ2 (HR=1.28, 95% CI=1.06–1.55) συγκριτικά με αυτές που είχαν γονότυπο GG. Αντίστοιχα, οι γυναίκες με τον πολυμορφισμό rs4244372 και γονότυπο AT ή AA είχαν 29% υψηλότερη πιθανότητα για ΣΔ2, συγκριτικά με τις TT και αυτές με rs10881197 GC ή GG είχαν 30% υψηλότερη πιθανότητα σε σχέση με τις CC. Μεταξύ των ατόμων στην ομάδα με πρόσληψη CHO<65% η αθροιστική επίπτωση του ΣΔ2 ήταν 10%, 17.9% και 23.9% σε 5, 10 και 15 χρόνια αντίστοιχα για τα άτομα με SNP rs10881197 και γονότυπο CC. Για αυτούς με rs10881197 και γονότυπο GC ή GG η αθροιστική επίπτωση ΣΔ2 ήταν 12%, 19.2%, και 24.1% σε 5, 10, και 15 χρόνια αντίστοιχα. Μεταξύ αυτών στην ομάδα με πρόσληψη CHO >65%, η αθροιστική επίπτωση του ΣΔ2 ήταν 8.1%, 16.3%, και 21.9% σε 5, 10, και 15 χρόνια γι' αυτούς με rs10881197 και γονότυπο CC αντίστοιχα. Για το rs10881197 με γονότυπο GC ή GG, η αθροιστική επίπτωση ήταν 9.7%, 18.7%, και 24.9% σε 5, 10, και 15 αντίστοιχα. Συνολικά, η αθροιστική επίπτωση του ΣΔ2 ήταν υψηλότερη στους συμμετέχοντες που είχαν πρόσληψη CHO>65% και έφεραν τον πολυμορφισμό rs10881197 GC ή GG.

Σε μια συγχρονική μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε 3.733 Βρετανούς άνδρες και γυναίκες ερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της συνδυαστικής επίδρασης των γενετικών παραλλαγών και της HbA1c και αν η σχέση αυτή μπορεί να μετριάσει από την διατροφής (Eriksen *et al.*, 2019). Οι ερευνητές δημιούργησαν ένα GRS για τον ΣΔ2 βασισμένο σε 87 SNPs και με βάση αυτό μελέτησαν την αλληλεπίδραση της δίαιτας στην HbA1c. Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν οι εξής διατροφικοί παράγοντες: Υδατάνθρακες, φυτικές ίνες, φρούτα και λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης, λιπαρά, κορεσμένα λιπαρά και πρόσθετη ζάχαρη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το GRS συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερο %HbA1c κατά 0,3 ($\beta = 0.03$, $P < 0.0001$), 14% μεγαλύτερο ρίσκο για ΣΔ2 (OR = 1.14, $P = 0.006$) και 9% (95% CI 1.05-1.13) μεγαλύτερο ρίσκο για προδιαβήτη. Επίσης, βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του GRS και της πρόσληψης δημητριακών ολικής άλεσης ($p=0,04$). Ειδικότερα, η πρόσληψη 100gr δημητριακών ολικής άλεσης μείωσε την HbA1c κατά 0,75 στα άτομα υψηλού γενετικού κινδύνου. Τέλος, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίδραση του GRS στην HbA1c μεταξύ των ατόμων με παχυσαρκία (BMI >30 kg/m²), $\beta = 1.88\%$ (95% CI 0.41, 3.34), $p=0.03$.

Σε μια μελέτη κοορτής των Feskens and Kuijsten (2016), η οποία πραγματοποιήθηκε σε 8.086 άτομα με ΣΔ2, και 11.035 συμμετέχοντες, οι ερευνητές θέλησαν να ερευνήσουν την επίδραση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ 7 γενετικών τόπων που σχετίζονται με την απελευθέρωση ορμονών ινκρετίνης και διαφόρων διατροφικών παραγόντων στον κίνδυνο για ΣΔ2. Οι

γενετικές παραλλαγές που μελετήθηκαν ήταν οι: TCF7L2 rs7903146(T), TCF7L2 rs12255372(T), KCNQ1 rs163184(G), KCNQ1 rs2237892(T), KCNQ1 rs163171(T), GIPR rs10423928(A), WFS1 rs10010131(A) και οι διατροφικοί παράγοντες οι εξής: Γαλακτοκομικά, ελαιόλαδο, καφές, φυτικές ίνες δημητριακών. Επιπλέον, κατασκευάστηκε ένα GRS με βάση τις γενετικές παραλλαγές TCF7L2 rs7903146, KCNQ1, rs163184, KCNQ1 rs2237892, GIPR rs10423928 & WFS1 rs10010131 οι οποίες αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές για ΣΔ2 στον πληθυσμό αυτό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της παραλλαγής rs12255372 του TCF7L2 και της πρόσληψης καφέ, με ισχυρότερη αντίστροφη συσχέτιση να εμφανίζεται σε άτομα που φέρουν το αλληλόμορφο κινδύνου (T) (GG: HR 0.99 [95% CI 0.97, 1.02] ανά φλιτζάνι καφέ GT: HR 0.96 [95% CI 0.93, 0.98]); και TT: HR 0.93 [95% CI 0.88, 0.98]). Επίσης, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ GRS και καφέ, με ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση σε αυτούς με τα περισσότερα αλληλόμορφα κινδύνου (0–3 αλληλόμορφα κινδύνου: HR 0.99 [95% CI 0.94, 1.04]; 7–10 αλληλόμορφα κινδύνου: HR 0.95 [95% CI 0.90, 0.99]).

Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε σε 7.052 άνδρες και γυναίκες Ισπανικής καταγωγής (3.430 άτομα με ΣΔ2 και 3.622 άτομα στην ομάδα ελέγχου), ηλικίας 55–80 ετών και 60–80 ετών αντίστοιχα, οι ερευνητές μελέτησαν την αλληλεπίδραση μεταξύ των γενετικών τόπων FTO-rs9939609(T) και MC4R-rs17782313(C) και της προσκόλλησης στην MD στον κίνδυνο για ΣΔ2 (Ortega-Azorín *et al.*, 2012). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις γονιδίων-διατροφής με την προσκόλληση στη MD και για τα δυο γονίδια (FTO: $p=0,039$, MC4R: $p=0,009$). Οι φορείς των αλληλόμορφων κινδύνου, που είχαν χαμηλή προσκόλληση στη MD είχαν 21% υψηλότερο κίνδυνο για ΣΔ2 (FTO: OR=1,21, 95%CI: 1,03-1,40; $P=0,019$) και 17% (MC4R: OR=1,17, 95%CI:1,01-1,36; $P=0,035$). Ωστόσο, όταν η προσκόλληση στη MD ήταν υψηλή, αυτές οι συσχετίσεις εξαφανίστηκαν (OR=0.97, 95%CI: 0.85-1.16; $P=0.673$ for FTO-rs9939609 and OR=0.89, 95%CI:0.78-1.02; $P=0.097$ for MC4R-rs17782313). Βέβαια, κατά την ανάλυση του πληθυσμού ως σύνολο δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών FTO rs9939609 και του ΣΔ2 για τους φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου σε σύγκριση με τους ομόζυγους TT (OR:1,07, 95%CI: 0,97-1,18, $P=0,191$) και του MC4R rs17782313 και του ΣΔ2 για τους φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου σε σύγκριση με τους ομόζυγους TT (OR: 1,01, 95%CI: 0,92-1,12, $P=0,837$)

Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη κοορτής με βάση τον πληθυσμό, που πραγματοποιήθηκε σε 23.441 άνδρες και γυναίκες από την Σουηδία, οι ερευνητές αφού κατασκεύασαν ένα PRS με βάση 116 SNPs εξέτασαν την αλληλεπίδραση μεταξύ της προσκόλλησης στην δίαιτα EAT-Lancet και του κινδύνου για ΣΔ2 (Zhang *et al.*, 2023). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι συμμετέχοντες που είχαν υψηλή προσκόλληση στη δίαιτα (≥ 23 μονάδες) εμφάνισαν 18 % (95 % CI: 4 %–30 %) χαμηλότερο κίνδυνο για ΣΔ2 ($P < 0.01$) συγκριτικά με αυτούς που είχαν την χαμηλότερη προσκόλληση (≤ 13 μονάδες). Υψηλότερος κίνδυνος για ΣΔ2 παρατηρήθηκε μεταξύ των 22,9% των ατόμων που είχαν υψηλή γενετική προδιάθεση και χαμηλό EAT-Lancet σκορ (HR = 1.79; 95 % CI: 1.63, 1.96).

Σκοπός της συγχρονικής μελέτης των Qian *et al.* (2020) ήταν να ερευνήσουν κατά πόσο η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών (ΦΡ&ΛΑΧ) μπορεί να τροποποιήσει τις συσχετίσεις μεταξύ των γενετικών παραλλαγών του γονιδίου SOCS3 και του ΣΔ2. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 4.411 Κινέζους, άνδρες και γυναίκες (1.268 περιπτώσεις και 3,143 μάρτυρες). Τα SNPs που μελετήθηκαν ήταν τα εξής: SOCS3 rs4969168(G), rs4969170(G), rs9892622(A), rs9914220(C). Με βάση τα αποτελέσματα, 3 από τα 4 SNPs ήταν στατιστικά σημαντικά με τον ΣΔ2 στην ομάδα με την χαμηλότερη κατανάλωση ΦΡ&ΛΑΧ (OR=1.24; 95% CI: 1.08–1.41) για το rs4969168, (OR=1.16; 95% CI: 1.02–1.32) για το rs9892622, και OR=1.21; 95% CI: 1.06–1.39) για το rs9914220. Στην ομάδα με την χαμηλή πρόσληψη ΦΡ&ΛΑΧ, τα άτομα με το αλληλόμορφο A για το rs9892622 είχαν 16% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΔ2 (OR=1.16, 95% CI=1.02–1.32, $P=0.027$). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο κίνδυνος για ΣΔ2 αυξανόταν σταδιακά με την αύξηση του αριθμού αλληλόμορφων κινδύνου στην ομάδα με χαμηλή πρόσληψη ΦΡ&ΛΑΧ. Μελετήθηκε επίσης, η αλληλεπίδραση μεταξύ του απλότυπου του γονιδίου SOCS3 και του κινδύνου για ΣΔ2. Συγκριτικά με τους AAGT, τα άτομα με τον απλότυπο AAGC (OR=1.51, 95% CI=1.11–2.06), GAAC (OR=1.40, 95% CI=1.14–1.71), ή GAGC (OR=1.33, 95% CI=1.06–1.66) συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο για ΣΔ2 σε όλους τους συμμετέχοντες, ενώ στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις και μεγαλύτερος κίνδυνος για ΣΔ2 βρέθηκαν και στην ομάδα με χαμηλή πρόσληψη ΦΡ&ΛΑΧ μεταξύ του απλότυπου AAAC (OR=1.70, 95% CI=1.19–2.41), AAAT (OR=1.58, 95% CI=1.11–2.24), GAGT (OR = 1.63, 95% CI = 1.04–2.57), και GGGC (OR=1.65, 95% CI=1.04–2.61).

Σε προοπτική μελέτη κοορτής που πραγματοποιήθηκε σε 357.419 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 40-69 ετών, με δεδομένα στην UK Biobank, οι Zhuang *et al.*(2021) κατασκεύασαν ένα GRS

με βάση 424 SNPs και μελέτησαν την επίδραση της ποιότητας της διατροφής και της γενετικής προδιάθεσης στην HbA1c και στον κίνδυνο για ΣΔ2. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι η αύξηση του GRS ανά SD σχετίστηκε με 54% (95% CI 50–58%) υψηλότερο κίνδυνο για ΣΔ2 ($p < 0.001$) και ανά SD αύξηση του σκορ ποιότητας διατροφής σχετίστηκε με 9% (95% CI 7–12) χαμηλότερο ρίσκο για ΣΔ2 ($P < 0.001$). Η ταυτόχρονη αύξηση 1 SD τόσο στο GRS όσο και στο σκορ διατροφής σχετίστηκε με μείωση κατά 3% του κινδύνου για ΣΔ2 ($P = 0.031$). Κάθε αύξηση του σκορ ποιότητας διατροφής στα άτομα με υψηλή γενετική προδιάθεση (GRS >95%) συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου για ΣΔ2 κατά 23%. Τέλος, κάθε αύξηση στο GRS συσχετίστηκε με 0.544 mmol/mol υψηλότερα επίπεδα HbA1c ($P < 0.001$).

Οι Jia *et al.* (2021) πραγματοποίησαν μια συγχρονική μελέτη σε 11.657 άνδρες και γυναίκες ≥ 40 ετών από την Σαγκάη, Κίνα με σκοπό να μελετήσουν την αλληλεπίδραση γονιδίων και πρόσληψης φρούτων στον κίνδυνο για ΣΔ2. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές κατασκεύασαν ένα GRS με βάση 34 SNPs και μελέτησαν τον κίνδυνο για ΣΔ2. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ2 ήταν υψηλότερος με την χαμηλή πρόσληψη φρούτων και μειωνόταν με την αύξηση στην πρόσληψη φρούτων. Τα άτομα που κατανάλωναν φρούτα < 1 φορά/εβδομάδα, 1-3 φορές/εβδομάδα και > 3 φορές/εβδομάδα είχαν αντίστοιχα 10%, 8% και 7% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2. Τα άτομα με χαμηλό GRS και πρόσληψη φρούτων >3 φορές/εβδομάδα, είχαν 56% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 (OR=0.44, 95% CI 0.35, 0.56) συγκριτικά με < 1 φορά/εβδομάδα.

Οι Li *et al.* (2018) πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη σε 21.900 ευρωπαίους από 8 διαφορετικές χώρες ώστε να μελετήσουν την αλληλεπίδραση των μακροθρεπτικών συστατικών με τα GRSs στην επίπτωση του ΣΔ2. Ως αποτέλεσμα της μελέτης, δεν εντοπίστηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ κανενός από τα τρία GRS και οποιασδήποτε πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών, με χαμηλή έως μέτρια ετερογένεια μεταξύ των χωρών (εύρος 12,0 - 51,6%). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με τη χρήση αναλύσεων ισοθερμιδικής υποκατάστασης μακροθρεπτικών συστατικών, όταν εξετάστηκαν σταθμισμένα και μη σταθμισμένα GRS και μεμονωμένα SNP. Η ευαισθησία στο ΣΔ2, η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο ΔΜΣ δεν τροποποιήθηκαν από την πρόσληψη συγκεκριμένων συστάσεων μακροθρεπτικών συστατικών.

Στη μελέτη διατροφικής παρέμβασης των Schüller *et al.* (2017), όπου έγινε σε 46 ζευγάρια διδύμων, μελετήθηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ μιας υψηλής σε λίπος δίαιτας για 6 εβδομάδες και του SNP rs4343 ACE στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και ινσουλίνης νηστείας. Σύμφωνα

με τα αποτελέσματα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του SNP και της υψηλής σε λιπαρά διαίτας στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ($p=0.001$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά $0,5 \pm 0,1$ mmol/l ($p=0,009$) στου GG, ενώ δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στους AA/AG ($p=0,191$). Στην 1^η εβδομάδα της διαίτας οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης νηστείας αυξήθηκαν σημαντικά σε όλους τους γονότυπους (p AA/AG=0,038 και p GG=0,039), ενώ μετά την 6^η εβδομάδα ήταν αυξημένα μόνο στους ομόζυγους GG σε σύγκριση με τους AA/AG ($p = 0,003$ και $p = 0,042$). Στα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν οι συσχετίσεις ($p=0,012$), με τους γονότυπους GG, με πολυμορφισμό rs4343, να συνδέονται σημαντικά με τον ΣΔ2 στους συμμετέχοντες με υψηλή πρόσληψη λίπους $\geq 37\%$ (GG vs. AA/AG, OR 2,36 [1,02–5,49], $p = 0,045$).

Στη μελέτη των Alsulami *et al.* (2021), που έγινε σε 26.001 ενήλικες Ινδούς της νότιας Ασίας, μελετήθηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων *TCF7L2*, *FTO* και της διατροφής υψηλής ή χαμηλής σε φυτική πρωτεΐνη. Αποδείχθηκε ότι τα άτομα με ΣΔ2 είχαν υψηλότερο ΔΜΣ, ΠΜ, HbA1c, FPG και επίπεδα ινσουλίνης, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη ($p < 0,05$). Υπήρχαν επίσης, σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του 3-SNP GRS και της συνολικής πρόσληψης πρωτεΐνης σε FPG (Pinteraction = 0,011) και HbA1c (Pinteraction = 0,007). Μεταξύ των ατόμων με χαμηλότερη πρόσληψη φυτικής πρωτεΐνης (< 39 g/ημέρα), αυτά με > 1 αλληλόμορφο κινδύνου είχαν υψηλότερο FPG ($p = 0,001$) και HbA1c ($p = 0,00006$) από τα άτομα με ≤ 1 αλληλόμορφο κινδύνου. Επιπλέον, μεταξύ των ατόμων με υψηλότερη πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης (> 19 g/ημέρα), αυτά με > 1 αλληλόμορφο κινδύνου είχαν υψηλότερο FPG ($p = 0,008$) και HbA1c ($p = 0,001$) από τα άτομα με ≤ 1 αλληλόμορφο κίνδυνο. Καμία από τις αλληλεπιδράσεις δεν ήταν σημαντική μεταξύ GRS και των διατροφικών προσλήψεων στα μεταβολικά χαρακτηριστικά, εκτός από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του GRS και της πρόσληψης πρωτεΐνης σε HbA1c (Pinteraction = 0,032) και του 7-SNP GRS και της πρόσληψης υδατανθράκων στην ινσουλίνη νηστείας. Τέλος, μέσω της μελέτης βρέθηκε μια νέα αλληλεπίδραση πρόσληψης GRS-πρωτεΐνης όπου άτομα με > 1 αλληλόμορφο κινδύνου και χαμηλότερη πρόσληψη φυτικής πρωτεΐνης (< 39 g/ημέρα) είχαν υψηλότερα επίπεδα FPG και HbA1c.

Η μελέτη κοορτής των Merino *et al.* (2020), που πραγματοποιήθηκε σε 35.759 άντρες και γυναίκες, κυρίως Ευρωπαίους, στο Ηνωμένο Βασίλειο, εξετάζει την αλληλεπίδραση μεταξύ της ποιότητας διατροφής και του GRS στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2. Με βάση τα αποτελέσματα, ο σχετικός κίνδυνος για ΣΔ2 ήταν 1,29 (95% [CI] 1,25, 1,32, $P < 0,001$) ανά

SD αύξηση στην παγκόσμια πολυγονιδιακή βαθμολογία και 1,13 (1,09, 1,17, $P < 0,001$) ανά 10 μονάδες μείωση στον δείκτη AHEI. Επιπλέον, ανεξάρτητα από τον γενετικό κίνδυνο, η χαμηλή ποιότητα διατροφής, σε σύγκριση με την υψηλή ποιότητα διατροφής, συσχετίστηκε με περίπου 30% αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2 ($P_{\text{interaction}}=0,69$). Τέλος, η συσχέτιση χαμηλής ποιότητας διατροφής και αυξημένου γενετικού κινδύνου ήταν σχεδόν ίδια με το άθροισμα του κινδύνου για κάθε παράγοντα ξεχωριστά ($P_{\text{interaction}} = 0,30$).

Η συγχρονική μελέτη των Hruby *et al.* (2013), σε 52.684 ευρωπαίους, αφορά την αλληλεπίδραση των γονιδίων TRPM6, SVC30A8, CNNM2 με την πρόσληψη μαγνησίου. Η πρόσληψη μαγνησίου συσχετίστηκε αντιστρόφως με τις συγκεντρώσεις FG και FI. Ανά ημερήσια αύξηση 50 mg διατροφικού μαγνησίου, η FG ήταν 0,009 mmol/L χαμηλότερη [$\beta = -0,009$ mmol/L (95% CI: -0,013, -0,005), $P < 0,0001$] και το FI ήταν 0,020 ln-pmol/L χαμηλότερο [$\beta = -0,020$ ln-pmol/L (95% CI: -0,024, -0,017), $P < 0,0001$]. Μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση με της FG παρατηρήθηκε ανά επιπλέον αλληλόμορφο G στο rs2274924 TRPM6 [$\beta = -0,013$ (95% CI: -0,024, -0,001) mmol/L, $P = 0,03$]. Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του SNP rs11558471 SVC30A8 και των επιπέδων FG. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ισχυρότερη μείωση της γλυκόζης με υψηλότερη πρόσληψη μαγνησίου σε εκείνους με το αλληλόμορφο κινδύνου A [αλληλεπίδραση $\beta = -0,0045$ (95% CI: 8, -00). -0,0008) mmol/L ανά αλληλόμορφο A και 50 mg/ημέρα αύξηση σε μαγνήσιο, $P = 0,02$]. Τέλος, το SNP rs3740393 κοντά στο CNNM2, που σχετίζεται με τη μεταφορά/ομοιοστάση μαγνησίου, παρουσίασε μικρότερη αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης μαγνησίου και του FG σε εκείνους με το αλληλόμορφο κινδύνου G.

Η επιδημιολογική μελέτη των Kim *et al.* (2018) μελετάει την αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων CDKAL1, KCNQ1, IDE, HHEX, ABCA1 και της δυτικού τύπου διατροφής, υψηλή σε υδατάνθρακες, στον κίνδυνο για ΣΔ2. Επιλέχθηκαν 10 γενετικές παραλλαγές 5 γονιδίων που εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης (CDKAL1, KCNQ1, IDE, HHEX και ABCA1) από τις μελέτες GWAS για να υπολογιστούν οι βαθμολογίες γενετικού κινδύνου (GRS) σε 8842 Κορεάτες ενήλικες. Αναλύθηκε, επίσης, η αλληλεπίδραση μεταξύ της βαθμολογίας γενετικού κινδύνου και της πρόσληψης διατροφής. Οι γενετικές παραλλαγές συσχετίστηκαν θετικά με τον ΣΔ2 ακόμη και όταν προσαρμόστηκαν για συμμεταβλητές. Τα άτομα με μεσαίο και υψηλό είχαν υψηλότερο κίνδυνο ΣΔ2 κατά 1,68 και 2,17 φορές, αντίστοιχα σε σύγκριση με εκείνα με χαμηλό GRS. Ο αυξημένος κίνδυνος συσχετίστηκε κυρίως με χαμηλότερο HOMA-B, δείκτη ικανότητας έκκρισης ινσουλίνης, αλλά όχι με HOMA-IR, δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη.

Τα άτομα με υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων και μέτριο GRS δεν είχαν υψηλότερο κίνδυνο ΣΔ2 και ο κίνδυνος μετριάστηκε εν μέρει στην ομάδα βαθμολογίας υψηλού γενετικού κινδύνου. Το 72% του πληθυσμού είχε βαθμολογίες GRS μεσαίου ή υψηλού γενετικού κινδύνου για μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, που διπλασίασε περίπου τον κίνδυνο ΣΔ2 και ο κίνδυνος επιδεινώθηκε με την κατανάλωση δίαιτας δυτικού τύπου με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες.

Η μελέτη περίπτωσης- κοορτής των Meidtnet *et al.* (2017), σε 12.301 ενήλικες Ευρωπαίους, αναφέρεται στην πρόσληψη κρέατος η οποία σχετίζεται θετικά με τον ΣΔ2. Η μελέτη εξετάζει τις αλληλεπιδράσεις γενετικών και διατροφικών παραγόντων που επηρεάζουν την κατάσταση του σιδήρου του σώματος σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2. Τα SNPs επιλέχθηκαν από μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος για βιοδείκτες κατάστασης σιδήρου και μελέτες υποψήφιων γονιδίων και κατασκευάστηκε ένα GRS που σχετίζεται με τη φερριτίνη. Η υψηλότερη πρόσληψη σιδήρου αίμης συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα φερριτίνη ($\beta = 0,113$ [95% CI 0,082; 0,144]), αλλά όχι με τρανσφερρίνη (-0,019 [-0,043; 0,006]) ή κορεσμό τρανσφερρίνης16 (00. [-0,006, 0,037]). Πέντε SNP που βρίσκονται σε τέσσερα γονίδια (rs1799945 [HFE H63D], rs1800562 [HFE C282Y], rs236918 [PCK7], rs744653 [SLC40A1] και rs855791 [TMPRSS6 V736Afer] συσχετίστηκαν με το TMPRSS6 V736MAfer. Δεν εντοπίστηκε αλληλεπίδραση του σιδήρου αίμης και του GRS σχετικά με τον κίνδυνο ΣΔ2 στο συνολικό πληθυσμό (Padd = 0,16, Pmult = 0,21), αλλά εντοπίστηκε μια τάση προς μια αρνητική αλληλεπίδραση στους άνδρες (Padd = 0,04, Pmult = 0,03). Δεν βρέθηκαν στοιχεία που συνδέουν την αλληλεπίδραση διατροφικών και γενετικών παραγόντων με την κατάσταση σιδήρου του σώματος που σχετίζεται με κίνδυνο ΣΔ2 πάνω από το επίπεδο που αναμένεται από το άθροισμα ή το προϊόν των δύο μεμονωμένων εκθέσεων.

Τέλος, στη συγχρονική μελέτη των López-Portillo *et al.* (2021), οι ερευνητές μελέτησαν την αλληλεπίδραση μεταξύ της κατανάλωσης αναψυκτικών με ζάχαρη (SSBs) και της γενετικής ευαισθησίας στο ΣΔ2 στις τιμές γλυκόζης νηστείας. Με βάση 16 SNPs κατασκεύασαν ένα GRS σε 3.321 Χιλιανούς που δεν είχαν ΣΔ2. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, υπήρχε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της γλυκόζης νηστείας και της πρόσληψής SSB. Συγκεκριμένα, η γλυκόζη νηστείας αυξανόταν ανά μονάδα GRS ($\beta = 0,02 \pm 0,006$, $p = 0,00002$) και με την πρόσληψη ≥ 2 μερίδων SSB ($\beta = 0,04 \pm 0,01$, $p = 0,0001$), σε σύγκριση με αυτούς που είχαν πρόσληψη 0 μερίδες/ημέρα. Η υψηλότερη συσχέτιση παρατηρήθηκε στα άτομα με το υψηλότερο GRS και την υψηλότερη πρόσληψη SSB ($\beta = 0,05 \pm 0,02$, $p = 0,02$). Επίσης,

παρουσιάστηκαν αθροιστικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τόσο του SNP rs7903146 TCF7L2 ($\beta = 0.05 \pm 0.01$, $p = 0.002$), όσο και του γονότυπο G/G του rs10830963 MTNRB1B ($\beta = 0,10 \pm 0,10$) με την πρόσληψη SSB.

4. Συζήτηση

Η παρούσα πτυχιακή πραγματοποιήθηκε με σκοπό να αξιολογήσει τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις γονιδίων-διατροφής στο ΣΔ2. Βασικός στόχος της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης είναι να αποτυπωθεί το πως τα γονίδια και η διατροφή αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ2, καθώς και πως μπορεί να αντιμετωπιστεί η νόσος. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των τελευταίων 10 ετών, η οποία αξιολόγησε 17 μελέτες που αναφέρονται στον τομέα των αλληλεπιδράσεων γονιδίων-διατροφής στο ΣΔ2 και αποδεικνύουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών των παραγόντων.

Μέχρι και σήμερα, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες στον τομέα των αλληλεπιδράσεων γονιδίων-διατροφής για τον ΣΔ2, που προσφέρουν αμέτρητες ευκαιρίες για πρόσβαση σε δεδομένα γενετικής και διατροφής, που μπορούν να βελτιώσουν την αντιμετώπιση του ΣΔ2. Η μελέτη των Corella *et al.*(2016), έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ του CLOCK-rs4580704 SNP και της επίπτωσης του ΣΔ2 μπορεί να μετριάσει από την MD. Δηλαδή, τα άτομα με το αλληλόμορφο κινδύνου G που ήταν στην ομάδα παρέμβασης (MD) προστατεύονταν από τον ΣΔ2 όσο μεγαλύτερη ήταν η προσκόλληση τους στην MD. Προηγούμενες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους και μελέτησαν τα ίδια ή άλλα SNP, συμφωνούν με αυτά τα αποτελέσματα και είχαν ήδη δηλώσει ότι οι συγκεκριμένες παραλλαγές αλληλόμορφων συσχετίζονται με την επίπτωση του ΣΔ2 (Uemura *et al.*, 2015). Παρόλο που οι μηχανισμοί που εξηγούν αυτή την αλλαγή στην επίπτωση του ΣΔ2 λόγω της αλληλεπίδρασης γονιδίου-διατροφής παραμένουν άγνωστοι, καθώς το SNP CLOCK-rs4580704 εντοπίζεται σε ένα εσώνιο και η λειτουργία του δεν είναι ακόμα γνωστή, πρόσφατα δεδομένα προτείνουν την μεθυλίωση του DNA ως ένα πιθανό μηχανισμό που οδηγεί στην πλαστικότητα του κικαδίου ρολογιού (Azzi *et al.*, 2014). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και σε άλλη μελέτη που εξέτασε την επίδραση της MD σε αλληλεπίδραση με τα γονίδια FTO-rs9939609(T) και MC4R-rs17782313(C), αποδεικνύοντας ότι όσο μεγαλύτερη είναι η προσκόλληση των συμμετεχόντων στην MD, τόσο μειώνεται και ο κίνδυνος για ΣΔ2 στα άτομα που φέρουν το αλληλόμορφο

κινδύνου (Ortega-Azorín *et al.*, 2012). Παρόλο που στην παρούσα μελέτη οι ερευνητές δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ των δύο SNPs και του ΣΔ2, σε σύνολο πληθυσμού κατάφεραν να αποδείξουν ότι ένας διατροφικός παράγοντας, στην προκειμένη περίπτωση η MD, μπορεί να επηρεάσει την επίδραση ενός γονιδίου. Όσον αφορά το γονίδιο MC4R, σε μια συστηματική ανασκόπηση όπου ερευνήθηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ των SNPs του MC4R και της MD, βρέθηκε ότι η συμμόρφωση των ατόμων που έφεραν αλληλόμορφα κινδύνου για αυτά τα SNPs μπορούσε να μετριάσει τον κίνδυνο για ΣΔ2 (Koouchakroor *et al.*, 2016). Αυτή η υψηλή προστατευτική δράση που προσφέρει η MD, είναι αποτέλεσμα των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFAs), τα οποία βρίσκονται σε υψηλή περιεκτικότητα στην MD, όπου θεωρείται ο βασικός παράγοντας που συμβάλλει στην προστατευτική δράση ενάντια στην επίπτωση του ΣΔ2 στα άτομα με το αλληλόμορφο κινδύνου στις ομάδες παρέμβασης (Salas-Salvadó *et al.*, 2011).

Ακριβώς όπως για την MD, η ίδια επίδραση βρέθηκε και για την φυτοφαγική διατροφή EAT-Lancet diet (Zhang *et al.*, 2023). Δηλαδή, η υψηλή προσκόλληση στην EAT-Lancet δίαιτα μείωνε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 με δόσοεξαρτώμενο τρόπο στα άτομα υψηλού γενετικού κινδύνου, ενώ ένα χαμηλό σκορ στην EAT-Lancet δίαιτα συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2. Επιπλέον, επειδή η συσχέτιση μεταξύ διαίτας και επίπτωσης ΣΔ2 είναι αντίστροφη, κάποιες από τις περιπτώσεις ΣΔ2 μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί εάν οι συμμετέχοντες με την χαμηλή προσκόλληση στην δίαιτα άλλαζαν σε υψηλή προσκόλληση στην δίαιτα, αφού με την αύξηση του δείκτη EAT-Lancet diet μειωνόταν και η επίπτωση. Αυτό σημαίνει ότι η υψηλή γενετική προδιάθεση για ΣΔ2 μπορεί να υπερβληθεί από έναν ανθυγιεινό τρόπο ζωής, αφού οι συμμετέχοντες με υψηλό PRS και χαμηλό σκορ EAT-Lancet είχαν και τον υψηλότερο κίνδυνο για ΣΔ2. Σε μια παρόμοια μελέτη των Merino *et al.* (2022), όπου μελετήθηκε η ποιότητα της διατροφής σε σχέση με το GRS, βρέθηκε ότι τα άτομα που είχαν χαμηλή ποιότητα διατροφής και υψηλό GRS είχαν και τον μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΔ2, σε σχέση με αυτούς με χαμηλό GRS και υψηλή ποιότητας διατροφής.

Όσον αφορά το γονίδιο TCF7L2, η μελέτη των Lopez-Portillo *et al.* (2021), το συσχετίζει άμεσα με την κατανάλωση SSBs σε συχνότητα τουλάχιστον δύο μερίδων/ημέρα και τον κίνδυνο για ΣΔ2, λόγω της υψηλής περιεκτικότητας τους σε σάκχαρα που οδηγούν στην απότομη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Με βάση προηγούμενη μελέτη, το γονίδιο TCF7L2 είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που έχει συσχετιστεί με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και φαίνεται να επηρεάζει την ρύθμιση της γλυκόζης μέσω μιας οδού σηματοδότησης

(Jin, 2016). Η συγκεκριμένη μελέτη βρήκε, επίσης, θετική συσχέτιση, όπως και για το rs7903146 TCF7L2, μεταξύ του rs10830963 MTNR1B και SSB, με την μεγαλύτερη επίδραση να εμφανίζεται μεταξύ των ομόζυγων για τα αλληλόμορφα κινδύνου και με την υψηλότερη κατανάλωση SSB (Lopez-Portillo *et al.*, 2021). Αντίθετα, η μελέτη των Alsulami *et al.* (2021), δείχνει ότι η πρόσληψη φυτική πρωτεΐνης μπορεί να μειώσει την επίδραση του γονιδίου TCF7L2, με αποτέλεσμα να θεωρείται ως αποτελεσματική προσέγγιση για την αντιμετώπιση του ΣΔ2. Επίσης, σχετικά με το γονίδιο TCF7L2, έχουν εντοπιστεί ορισμένες πιθανές συσχετίσεις με την πρόσληψη καφέ, με τους φορείς του αλληλόμορφου T να επωφελούνται περισσότερο από την πρόσληψη καφέ σε σχέση με αυτούς που δεν το φέρουν (Feskens and Kuijsten, 2016). Συσχετίσεις μεταξύ SNPs του γονιδίου TCF7L2 και διατροφικών παραγόντων έχουν υπάρξει και στο παρελθόν, αλλά όχι για τον καφέ. Συγκεκριμένα, το SNP rs12255372-TCF7L2 ήταν το μόνο που συσχετίστηκε αντίστροφα με τον καφέ και ήταν πιο ισχυρό στα άτομα που έφεραν το αλληλόμορφο κινδύνου. Δηλαδή, τα άτομα υψηλού γενετικού κινδύνου είχαν μικρότερο ρίσκο να εμφανίσουν ΣΔ2 με την πρόσληψη καφέ, ενώ αυτή η προστατευτική δράση δεν υπήρχε στα άτομα με χαμηλό GRS ή που δεν έφεραν το αλληλόμορφο κινδύνου T. Συνεπώς, όσο αυξάνονταν τα αλληλόμορφα κινδύνου για τον ΣΔ2, που έφερε κάποιος, τόσο μικρότερη ήταν και η πιθανότητα να εμφανίσει ΣΔ2 λόγω της προστατευτικής δράσης του καφέ στα άτομα αυτά.

Όσον αφορά τα μακροθρεπτικά συστατικά και την αλληλεπίδραση τους με τα γονίδια, στη μελέτη των Schüller *et al.* (2017), αποδείχθηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ του SNP rs4343 ACE και της πρόσληψης λιπαρών από την διατροφή στην ανοχή στη γλυκόζη. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος για ΣΔ2 είναι υψηλότερος όταν τα άτομα καταναλώνουν λιπαρά $\geq 37\%$ των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών. Το SNP rs4343 ACE θεωρείται ένας νέος δείκτης για τον κίνδυνο ΣΔ2 με ευαισθησία στα θρεπτικά συστατικά. Στη μελέτη των Kim *et al.* (2018), που επίσης αναφέρεται στην αλληλεπίδραση των μακροθρεπτικών συστατικών με τα γονίδια CDKAL1, KCNQ1, IDE, HHEX, ABCA1, υπάρχει συσχέτιση του ΣΔ2 με χαμηλότερο HOMA-B, δηλαδή με τον δείκτη ικανότητας έκκρισης ινσουλίνης, αλλά δεν υπάρχει συσχέτιση με HOMA-IR, δηλαδή με το δείκτη αντίστασης ινσουλίνης. Άτομα με υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων που ακολουθούν διατροφή δυτικού τύπου και μέση βαθμολογία γενετικού κινδύνου, δεν παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο. Ενώ, στη μελέτη των Li *et al.* (2018), με διατροφικό παράγοντα τα μακροθρεπτικά συστατικά, φαίνεται πως δεν υπάρχει αλληλεπίδραση των GRS και της πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών. Τέλος, στη μελέτη των Shin and Herschorn (2021), η οποία ασχολήθηκε μόνο με την αλληλεπίδραση μεταξύ των

CHO και των γενετικών παραλλαγών του γονιδίου AMY1 βρήκε ότι 3 από τα 6 SNPs που μελετήθηκαν, είχαν άμεση σχέση με την επίπτωση του ΣΔ2 όταν η πρόσληψη CHO>65%. Επίσης, οι γυναίκες που έφεραν το αλληλόμορφο κινδύνου για οποιοδήποτε από τους 3 πολυμορφισμούς ήταν πιο επιρρεπής στον ΣΔ2 όταν είχαν πρόσληψη CHO>65%, ενώ στους άνδρες κανένα από αυτά τα αποτελέσματα δεν επαληθεύτηκαν. Το γεγονός ότι αυτές οι συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μόνο στις γυναίκες έχει να κάνει πιθανώς με κάποιον μηχανισμό ειδικό για το φύλο και με τις ορμόνες του φύλου. Το γονίδιο AMY1 κωδικοποιεί την σιαλική α-αμυλάση, που εμπλέκεται στη ρύθμιση της πέψης του αμύλου και στο μεταβολισμό των υδατανθράκων (Alberti *et.al.*, 2015). Επειδή οι CHO ίσως επηρεάζουν την ανάπτυξη του ΣΔ2 επιδρώντας στη γλυκόζη αίματος και στην έκκριση ινσουλίνης, τα άτομα με γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο AMY1 είναι και πιο ευάλωτα στους CHO. Άτομα που είχαν υψηλές συγκεντρώσεις σιαλικής αμυλάσης και κατανάλωσαν CHO είχαν χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος και υψηλά επίπεδα ινσουλίνης, αφού η διαδικασία πέψης του αμύλου ήταν γρηγορότερη σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν χαμηλά επίπεδα σιαλικής αμυλάσης (Mandel and Breslin., 2012).

Τα αποτελέσματά της μελέτης των Hruby *et al.* (2013), υποδεικνύουν ότι η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη μαγνησίου σχετίζεται αντιστρόφως με FG και FI σε άτομα χωρίς διαβήτη, γενικά ανεξάρτητα από τη γενετική διαφοροποίηση στους τόπους που σχετίζονται με τη γλυκαιμία και το μαγνήσιο που ερευνήθηκαν. Στοιχεία για την επίδραση ενός τόπου TRPM6 στο FG και για την αλληλεπίδραση μαγνησίου με τους τόπους στο SLC30A8 και το CNRM2 στο FG υποδεικνύουν ότι η μελλοντική έρευνα, συμπεριλαμβανομένων των μελετών GWAS, είναι απαραίτητη και μπορεί να αποκαλύψει γονιδιωματικές περιοχές που επηρεάζουν ισχυρότερα τις συσχετίσεις μεταξύ της πρόσληψης μαγνησίου και των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με ομοιόσταση γλυκόζης. Αντίθετα, στη μελέτη των Meidtner *et al.* (2017), δεν βρέθηκαν αρκετά στοιχεία που να επιβεβαιώνουν ότι η αλληλεπίδραση διατροφικών και γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την κατάσταση σιδήρου του σώματος συσχετίζεται με κίνδυνο ΣΔ2 πάνω από το επίπεδο που αναμένεται από το άθροισμα ή το προϊόν των δύο μεμονωμένων εκθέσεων. Θα απαιτηθούν μελέτες μεγάλης κλίμακας πολλών κοορτών για να εξεταστεί η τάση που παρατηρείται εδώ ότι ο κίνδυνος διαβήτη μπορεί να είναι ακόμη χαμηλότερος από τον αναμενόμενο από το άθροισμα ή το προϊόν των δύο μεμονωμένων εκθέσεων.

Η υψηλή κατανάλωση ΦΡ&ΛΑΧ είναι ένας ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας για τον ΣΔ2 και συστήνεται για την πρόληψη και αντιμετώπιση του (Siegel *et.al.*, 2018). Όπως αποδείχθηκε και στην μελέτη των Qian *et al.* (2020), η επίδραση του γονιδίου SOCS3 στον ΣΔ2 μπορεί να τροποποιηθεί από την πρόσληψη ΦΡ&ΛΑΧ. Στην ομάδα με την χαμηλή πρόσληψη ΦΡ&ΛΑΧ υπήρχε μια στατιστικά σημαντική δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ του αριθμού αλληλόμορφων κινδύνου για το γονίδιο SOCS3 και ΣΔ2. Συμπεραίνουμε δηλαδή, ότι η δράση των ΦΡ&ΛΑΧ φαίνεται μόνο όταν η πρόσληψη τους είναι χαμηλή και όσο αυξάνεται η γενετική ευαισθησία των ατόμων, δηλαδή όσα περισσότερα αλληλόμορφα κινδύνου έχει το άτομο γι' αυτόν τον γενετικό τόπο, τόσο μεγαλύτερο κίνδυνο για ΣΔ2 έχει όταν η πρόσληψη ΦΡ&ΛΑΧ είναι χαμηλή. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στην μελέτη των Jia *et al.* (2021), αν και μελέτησαν μόνο την επίδραση της πρόσληψης φρούτων στον κίνδυνο για ΣΔ2. Ωστόσο, όπως και στην προηγούμενη μελέτη έτσι και σε αυτήν, τα άτομα με υψηλό GRS και χαμηλή πρόσληψη φρούτων είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔ2, ενώ το αποτέλεσμα αυτό μπορούσε να αντιστραφεί με την αύξηση της πρόσληψης φρούτων. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα και με προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν στο κομμάτι αυτό, επιβεβαιώνοντας ότι η πρόσληψη φρούτων συσχετίζεται αντιστρόφως με τον κίνδυνο για ΣΔ2 (Dietrich *et al.*, 2019).

Στη μελέτη των Eriksen *et al.* (2019), αποδείχθηκε ότι τα άτομα υψηλού γενετικού κινδύνου είχαν υψηλότερο %HbA1c και μεγαλύτερο κίνδυνο για ΣΔ2, και ότι η υψηλή κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως δρα ευεργετικά στην τροποποίηση του γενετικού κινδύνου. Δηλαδή, οι συμμετέχοντες που είχαν υψηλή γενετική προδιάθεση για ΣΔ2 και ακολουθούσαν μια δίαιτα υψηλή σε δημητριακά ολικής αλέσεως, ήταν και αυτοί που είχαν τα περισσότερα οφέλη από αυτή την δίαιτα αφού εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα HbA1c. Αποτελέσματα από αλληλεπιδράσεις μεταξύ δημητριακών ολικής αλέσεως και SNPs που σχετίζονται με γλυκαιμικούς παράγοντες στον ΣΔ2 έχουν δημοσιευτεί και στο παρελθόν από την EPIC, η οποία κατέγραψε ότι η πρόσληψη ολικής αλέσεως τροποποίησε αντιστρόφως τη συσχέτιση μεταξύ του TCF7L2-rs7903146 και του κινδύνου για ΣΔ2 (Corella *et al.*, 2013). Ένας προτεινόμενος μηχανισμός, που μπορεί να ερμηνεύσει την επίδραση αυτή είναι ότι η υψηλή κατανάλωση φυτικών ινών, που περιέχονται στα ολικής αλέσεως, πιθανώς αναστέλλει την α-αμυλάση και επιβραδύνει τον χρόνο εντερικής διέλευσης, οδηγώντας σε παράταση και μείωση της εντερικής απορρόφησης γλυκόζης και επομένως σε χαμηλότερη μεταγευματική απαίτηση έκκρισης ινσουλίνης (Bodinhams *et.al.*, 2012). Την ίδια επίδραση στις τιμές της HbA1c βρήκαν και οι Zhuang *et al.* όταν μελέτησαν την ποιότητα διατροφής ατόμων υψηλού γενετικού

κινδύνου. Όσο καλύτερη ήταν η ποιότητα διατροφής των ατόμων με υψηλό γενετικό κίνδυνο, τόσο μικρότερη ήταν η τιμή της HbA1c και η επίπτωση του ΣΔ2. Ωστόσο, σε δυο άλλες μεγάλες μελέτες δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ποιότητας της διατροφής και του GRS (Langenberg *et.al.*, 2014; Qi *et.al.*, 2009). Βέβαια, οι μελέτες αυτές πραγματοποιήθηκαν σε μικρότερο πληθυσμό και το GRS που κατασκευάστηκε βασίστηκε σε λιγότερα SNPs.

Αυτή η πτυχιακή εργασία υπογραμμίζει την σημαντική επίδραση της διατροφής ως ένα χαμηλού κόστους μέτρο για τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2. Ωστόσο, υπήρχαν αρκετοί περιορισμοί στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, καθώς τα αποτελέσματα δεν επαληθεύονταν πάντα ή οι μελέτες είχαν πραγματοποιηθεί σε έναν μόνο πληθυσμό, με συνέπεια τα αποτελέσματα να μην είναι αντιπροσωπευτικά για τον γενικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά, η παρούσα ανασκόπηση είχε και αρκετά δυνατά σημεία, αφού πραγματοποιήθηκε από δυο ερευνητές και συνεπώς έγινε ταυτοποίηση των υπό μελέτη άρθρων που συμπεριλήφθηκαν προκειμένου να μην χαθούν τα δεδομένα. Επιπλέον, συμπεριλήφθηκαν 17 μελέτες οι οποίες μελετούσαν αρκετά διαφορετικά γονίδια και διατροφικούς παράγοντες και έτσι, καλύφθηκε μεγαλύτερο εύρος από την ήδη υπάρχουσα γνώση.

5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της πτυχιακής μας εργασίας παρέχει αρκετά δεδομένα που αποδεικνύουν και επιβεβαιώνουν την αλληλεπίδραση μεταξύ διαφόρων γονιδίων και διατροφικών παραγόντων στον ΣΔ2. Η ήδη υπάρχουσα γνώση στον τομέα αυτό μπορεί να αξιοποιηθεί από την επιστημονική και κλινική κοινότητα στην εξατομίκευση της διατροφικής αντιμετώπισης στα άτομα με ΣΔ2. Ωστόσο μελλοντικά είναι απαραίτητη η πραγματοποίηση περαιτέρω μελετών με μεγαλύτερη στατιστική ισχύ αλλά και η πραγματοποίηση παρόμοιων μελετών σε παγκόσμιο επίπεδο που να αντιπροσωπεύουν τον γενικό πληθυσμό.

Βιβλιογραφία:

- Alberti, G. *et al.* (2015) “Glycemic Response after Starch Consumption in Relation to Salivary Amylase Activity and Copy-number Variation of AMY1 Gene,” *Journal of Food and Nutrition Research*, 3(8), pp. 558–563. Available at: <https://doi.org/10.12691/jfnr-3-8-11>.
- Al-Mrabeh, A. (2020) “Pathogenesis and remission of type 2 diabetes: what has the twin cycle hypothesis taught us?,” *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*, 9(4), pp. 132–142. Available at: <https://doi.org/10.1097/xce.0000000000000201>.
- Alsulami, S. *et al.* (2021) “Lower Dietary Intake of Plant Protein Is Associated with Genetic Risk of Diabetes-Related Traits in Urban Asian Indian Adults,” *Nutrients*, 13(9), p. 3064. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu13093064>.
- American Diabetes Association: ADA | *Diagnosis* (2017). Available at: <https://diabetes.org/diabetes/a1c/diagnosis>.
- Bellou, V. *et al.* (2018) “Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses,” *PLOS ONE*, 13(3), p. e0194127. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194127>.
- Berná, G. *et al.* (2014) “Nutrigenetics and Nutrigenomics Insights into Diabetes Etiopathogenesis,” *Nutrients*, 6(11), pp. 5338–5369. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu6115338>.
- Bodinham, C.L. *et al.* (2012) “Dietary fibre improves first-phase insulin secretion in overweight individuals,” *PLOS ONE*, 7(7), p. e40834. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040834>.
- Chen, Z. *et al.* (2018) “Plant versus animal based diets and insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study,” *European Journal of Epidemiology*, 33(9), pp. 883–893. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0414-8>.

- Christensen, A.R. and Gannon, M. (2019) “The Beta Cell in Type 2 Diabetes,” *Current Diabetes Reports*, 19(9). Available at: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1196-4>.
- Cook, J.M. and Morris, A.P. (2016) “Multi-ethnic genome-wide association study identifies novel locus for type 2 diabetes susceptibility,” *European Journal of Human Genetics*, 24(8), pp. 1175–1180. Available at: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.17>.
- Corella, D. *et al.* (2016) “CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial,” *Cardiovascular Diabetology*, 15(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0327-8>.
- Eizirik, D.L., Pasquali, L. and Cnop, M. (2020) “Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure,” *Nature Reviews Endocrinology*, 16(7), pp. 349–362. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0355-7>.
- Eriksen, R. *et al.* (2019) “Gene-diet quality interactions on haemoglobin A1c and type 2 diabetes risk: The Airwave Health Monitoring Study,” *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 2(4). Available at: <https://doi.org/10.1002/edm2.74>.
- Fenech, M. *et al.* (2011) “Nutrigenetics and Nutrigenomics: Viewpoints on the Current Status and Applications in Nutrition Research and Practice,” *Lifestyle Genomics*, 4(2), pp. 69–89. Available at: <https://doi.org/10.1159/000327772>.
- Feskens, E.J.M. and Kuijsten, A. (2016) “Investigation of gene–diet interactions in the incretin system and risk of type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study,” *Diabetologia*, 59(12), pp. 2613–2621. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4090-5>.
- Franzago, M. *et al.* (2020) “Genes and Diet in the Prevention of Chronic Diseases in Future Generations,” *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), p. 2633. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21072633>.

- Grant, S.F.A. (2019) “The *TCF7L2* Locus: A Genetic Window Into the Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes,” *Diabetes Care*, 42(9), pp. 1624–1629. Available at: <https://doi.org/10.2337/dci19-0001>.
- Greece diabetes report 2000 — 2045 (2021). Available at: <https://diabetesatlas.org/data/en/country/79/gr.html>.
- Hruby, A. *et al.* (2013) “Higher Magnesium Intake Is Associated with Lower Fasting Glucose and Insulin, with No Evidence of Interaction with Select Genetic Loci, in a Meta-Analysis of 15 CHARGE Consortium Studies,” *Journal of Nutrition*, 143(3), pp. 345–353. Available at: <https://doi.org/10.3945/jn.112.172049>.
- Hu, F.B. (2011a) “Globalization of diabetes,” *Diabetes Care*, 34(6), pp. 1249–1257. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc11-0442>.
- Hu, F.B. (2011b) “Globalization of diabetes,” *Diabetes Care*, 34(6), pp. 1249–1257. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc11-0442>.
- IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas (2021). Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- International Diabetes Federation (2023) *Type 2 Diabetes | International Diabetes Federation*. Available at: <https://idf.org/about-diabetes/type-2-diabetes/>.
- Jia, X. *et al.* (2021) “Fruit intake, genetic risk and type 2 diabetes: a population-based gene–diet interaction analysis,” *European Journal of Nutrition*, 60(5), pp. 2769–2779. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02449-0>.
- Jin, T. (2016) ‘Current understanding on role of the WNT signaling pathway effector *TCF7L2* in glucose homeostasis,’ *Endocrine Reviews*, 37(3), pp. 254–277. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1146>.

- Khera, A. *et al.* (2018) “Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations,” *Nature Genetics*, 50(9), pp. 1219–1224. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
- Kim, D.S. *et al.* (2018) “High genetic risk scores for impaired insulin secretory capacity doubles the risk for type 2 diabetes in Asians and is exacerbated by Western-type diets,” *Diabetes-metabolism Research and Reviews*, 34(1), p. e2944. Available at: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2944>.
- Koochakpoor, G. *et al.* (2016) “Effect of interactions of polymorphisms in the Melanocortin-4 receptor gene with dietary factors on the risk of obesity and Type 2 diabetes: a systematic review,” *Diabetic Medicine*, 33(8), pp. 1026–1034. Available at: <https://doi.org/10.1111/dme.13052>.
- Korat, A.V.A., Willett, W.C. and Hu, F.B. (2014) “Diet, Lifestyle, and Genetic Risk Factors for Type 2 Diabetes: A Review from the Nurses’ Health Study, Nurses’ Health Study 2, and Health Professionals’ Follow-Up Study,” *Current Nutrition Reports*, 3(4), pp. 345–354. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13668-014-0103-5>.
- Langenberg, C. *et al.* (2014) “Gene-Lifestyle interaction and Type 2 Diabetes: the EPIC InterAct Case-Cohort study,” *PLOS Medicine*, 11(5), p. e1001647. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001647>.
- Li, S. *et al.* (2018) “Interplay between genetic predisposition, macronutrient intake and type 2 diabetes incidence: analysis within EPIC-InterAct across eight European countries,” *Diabetologia*, 61(6), pp. 1325–1332. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4586-2>.
- Liatis, S. *et al.* (2016) “The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database,”

- Diabetes Research and Clinical Practice*, 118, pp. 162–167. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.018>.
- López-Portillo, M. *et al.* (2021) “The Association between Fasting Glucose and Sugar Sweetened Beverages Intake Is Greater in Latin Americans with a High Polygenic Risk Score for Type 2 Diabetes Mellitus,” *Nutrients*, 14(1), p. 69. Available at:
<https://doi.org/10.3390/nu14010069>.
- Magriplis, E. *et al.* (2021) “Prevalence of type 2 diabetes mellitus in a representative sample of Greek adults and its association with modifiable risk factors: results from the Hellenic National Nutrition and Health Survey,” *Public Health*, 197, pp. 75–82. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.10.002>.
- Mahajan, A. *et al.* (2018) “Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps,” *Nature Genetics*, 50(11), pp. 1505–1513. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0241-6>.
- Mandel, A.L. and Breslin, P. a. S. (2012) “High Endogenous Salivary Amylase Activity Is Associated with Improved Glycemic Homeostasis following Starch Ingestion in Adults,” *J Nutr*, 142(5), pp. 853–858. Available at:
<https://doi.org/10.3945/jn.111.156984>.
- Mars, N. *et al.* (2022) “Genome-wide risk prediction of common diseases across ancestries in one million people,” *Cell Genomics*, 2(4), p. 100118. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100118>.
- Martín-Peláez, S., Fitó, M. and Castañer, O. (2020) “Mediterranean diet effects on Type 2 diabetes prevention, disease progression, and related mechanisms. A review,” *Nutrients*, 12(8), p. 2236. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12082236>.

- Shin, D. and Herschorn, S. (2021) “Dietary carbohydrates interact with AMY1 polymorphisms to influence the incidence of type 2 diabetes in Korean adults,” *Scientific Reports*, 11(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96257-z>.
- Siegel, K.R. *et al.* (2018) “Prevalence of major behavioral risk factors for type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, 41(5), pp. 1032–1039. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc17-1775>.
- Taylor, R.W. (2013) “Type 2 Diabetes,” *Diabetes Care*, 36(4), pp. 1047–1055. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc12-1805>.
- Uemura, H. *et al.* (2015) “Variant of the clock circadian regulator (*CLOCK*) gene and related haplotypes are associated with the prevalence of type 2 diabetes in the Japanese population,” *Journal of Diabetes*, 8(5), pp. 667–676. Available at: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12344>.
- Wong, C.K. *et al.* (2022) “Polygenic risk scores for cardiovascular diseases and type 2 diabetes,” *PLOS ONE*, 17(12), p. e0278764. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278764>.
- World Health Organization: WHO (2021) “Obesity and overweight,” www.who.int [Preprint]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- World Health Organization: WHO (2022a) “Knowledgeable patients – are we ready for them? World Diabetes Day 2022,” *World Health Organization, Europe*, 11 November. Available at: <https://www.who.int/europe/news/item/11-11-2022-knowledgeable-patients---are-we-ready-for-them--world-diabetes-day-2022>.
- World Health Organization: WHO (2022b) “Noncommunicable diseases,” www.who.int [Preprint]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.

- McCarthy, M.I. (2010) “Genomics, Type 2 Diabetes, and Obesity,” *The New England Journal of Medicine*, 363(24), pp. 2339–2350. Available at:
<https://doi.org/10.1056/nejmra0906948>.
- Meidtner, K. *et al.* (2017) “Interaction of Dietary and Genetic Factors Influencing Body Iron Status and Risk of Type 2 Diabetes Within the EPIC-InterAct Study,” *Diabetes Care*, 41(2), pp. 277–285. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc17-1080>.
- Merino, J. *et al.* (2022) “Polygenic scores, diet quality, and type 2 diabetes risk: An observational study among 35,759 adults from 3 US cohorts,” *PLOS Medicine*, 19(4), p. e1003972. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003972>.
- Minteer, S.D. *et al.* (2014) “Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies,” *BMJ Open*, 4(11), p. e005497. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005497>.
- NCD Management-Screening, Diagnosis and Treatment (2016) “Global report on diabetes,” *www.who.int* [Preprint]. Available at:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>.
- Noncommunicable diseases (2020) “HEARTS D: diagnosis and management of type 2 diabetes,” *www.who.int* [Preprint]. Available at:
<https://www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1>.
- Ortega, Á. *et al.* (2017) “Gene-Diet Interactions in Type 2 Diabetes: The Chicken and Egg Debate,” *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), p. 1188. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms18061188>.
- Ortega-Azorín, C. *et al.* (2012) “Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low,” *Cardiovascular Diabetology*, 11(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-137>.

- Pan, A. *et al.* (2013) “Changes in red meat consumption and subsequent risk of type 2 diabetes mellitus,” *JAMA Internal Medicine*, 173(14), p. 1328. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6633>.
- Polfus, L.M. *et al.* (2021) “Genetic discovery and risk characterization in type 2 diabetes across diverse populations,” *HGG Advances*, 2(2), p. 100029. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2021.100029>.
- Qi, L. *et al.* (2009) “Genetic predisposition, Western dietary pattern, and the risk of type 2 diabetes in men,” *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(5), pp. 1453–1458. Available at: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27249>.
- Qian, X. *et al.* (2020) “Fruit and vegetable intake modifies the associations between suppressor of cytokine signaling 3 genetic variants and type 2 diabetes,” *European Journal of Nutrition*, 59(8), pp. 3441–3449. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02178-4>.
- Risk factors for diabetes-related complications | Diabetes | CDC* (no date). Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/risks-complications.html>.
- Salas-Salvadó, J. *et al.* (2011) “The role of diet in the prevention of type 2 diabetes,” *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21, pp. B32–B48. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.03.009>.
- Salas-Salvadó, J. *et al.* (2018) “Erratum. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. Diabetes Care 2011;34:14–19,” *Diabetes Care*, 41(10), pp. 2259–2260. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc18-er10>.
- Schüler, R. *et al.* (2017) “Dietary Fat Intake Modulates Effects of a Frequent ACE Gene Variant on Glucose Tolerance with association to Type 2 Diabetes,” *Scientific Reports*, 7(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08300-7>.

World Health Organization: WHO. NCD Data Portal (2019). Available at:

<https://ncdportal.org/CountryProfile/GHE110/GRC>.

World Health Organization: WHO and World Health Organization: WHO (2023) “Diabetes,”

[www.who.int](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes) [Preprint]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

Yao, B.-D. *et al.* (2014) “Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose–response

analysis of prospective studies,” *European Journal of Epidemiology*, 29(2), pp. 79–88.

Available at: <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9876-x>.

Yki-Järvinen, H. (2010) “Liver Fat in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2

Diabetes,” *Digestive Diseases*, 28(1), pp. 203–209. Available at:

<https://doi.org/10.1159/000282087>.

Zhang, S. *et al.* (2023) “Adherence to the EAT-Lancet diet, genetic susceptibility, and risk of

type 2 diabetes in Swedish adults,” *Metabolism-clinical and Experimental*, 141, p.

155401. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155401>.

Zhuang, P. *et al.* (2021) “Effect of Diet Quality and Genetic Predisposition on Hemoglobin

A1c and Type 2 Diabetes Risk: Gene-Diet Interaction Analysis of 357,419

Individuals,” *Diabetes Care*, 44(11), pp. 2470–2479. Available at:

<https://doi.org/10.2337/dc21-1051>.

Ελληνική Βιβλιογραφία:

Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία – Σακχαρώδης Διαβήτης – Ελληνική Εταιρεία Εσωτερικής Παθολογίας – Hellenic Diabetes Association (2023). Available at: <https://www.ede.gr/>.

