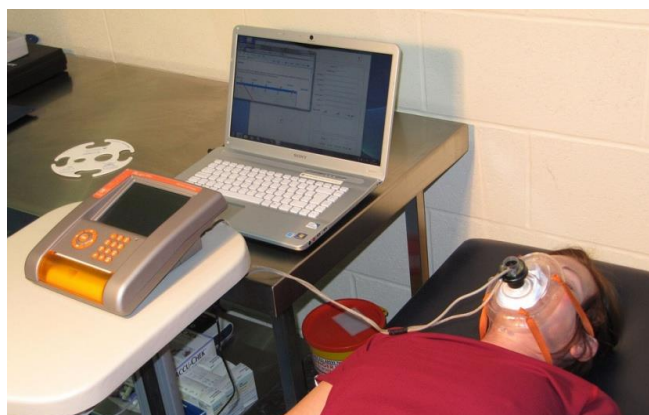




**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΑΤΕΙΘ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ**

ΤΙΤΛΟΣ:

«Συσχέτιση του BMI και του RMR με τον μεταβολισμό της γλυκόζης και τη βιταμίνη D σε ηλικιωμένα άτομα με προδιαβήτη και διαβήτη»



**ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΚΑΛΕΣΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΑΜ 4444**

ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΣΟΥΖΑΝΑ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, 2018

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Κατάλογος πινάκων	3
Κατάλογος γραφημάτων	4
Κατάλογος σχημάτων και εικόνων	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	8
ΜΕΡΟΣ 1^ο - ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο - ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟ ΚΑΙ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΝΟΣΟΙ	9
1.1 ΕΝΑΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΠΟΥ ΓΗΡΑΣΚΕΙ ΚΑΙ ΧΡΗΖΕΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	9
1.2 ΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΕΣ ΝΟΣΟΙ	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο - ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	13
2.1 Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΗΡΕΜΙΑΣ (RMR)	13
2.2 Ο ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (BMI)	16
2.3 Ο ΔΕΙΚΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ (HbA1c)	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο - Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	19
3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	19
3.2 ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	20
3.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΥΠΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	21
3.4 ΤΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο - Η ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	30
4.1 ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	30
4.2 ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	34
4.3 Η ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΟΥ ΣΔ ΜΕ ΤΗ Vit-D	36
ΜΕΡΟΣ 2^ο – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο – ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο – ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	60
1. Αποτελέσματα Εισαγωγικού μέρους	61
2. Αποτελέσματα Ειδικού Μέρους	62
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο – ΣΥΖΗΤΗΣΗ	63
1. Συσχέτιση του RMR με την ηλικία, το φύλο και το κάπνισμα	66
2. Συσχέτιση του RMR με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)	68
3. Συσχέτιση του RMR με το Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index – BMI)	70
4. Συσχέτιση της Βιταμίνης-D με την HbA1c, την V02, τον RMR και τον BMI	72
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	75
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	78

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

α/α			Σελίδα
2.1	Πίνακας 1	Διαφορές κατά τη μέτρηση BMR και RMR	14
2.1	Πίνακας 2	Παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολικό ρυθμό	15
2.3	Πίνακας 3	Τύποι και σύνθεση αιμοσφαιρίνης	18
2.3	Πίνακας 4	Τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης	18
3.3	Πίνακας 5	Τύποι ΣΔ	24
4.2	Πίνακας 6	Ποσότητες της βιταμίνης-D σε διάφορες τροφές	34
4.2	Πίνακας 7	Τα όρια της βιταμίνης-D	35
3 ^ο ΜΕΡΟΣ	Πίνακας 10	Σύνολα έρευνας	42

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

α/α			Σελίδα
2 ^ο ΜΕΡΟΣ	Σχήμα 1	Ποσόστωση φύλων	42

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΩΝ

α/α		Σελίδα
1.1	Εικόνα 1 Προβολή της μεταβολής του πληθυσμού άνω των 60	10
1.2	Εικόνα 2 Αιτιολογική βάση αύξησης χρόνιων και εκφυλιστικών νοσημάτων	12
2.2	Εικόνα 3 Το βάρος σύμφωνα με το δείκτη BMI σε δείγμα 852 ατόμων στη περιοχή της Θεσσαλίας, Ελλάδα, ανάμεσα στις ηλικιακές κλάσεις	17
3.3	Εικόνα 4 Κριτήρια κατάταξης ανάλογα με τις μετρούμενες τιμές	21
3.4	Εικόνα 5 Η φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα	25
3.4	Εικόνα 6 Ινσουλίνη και Γλυκόζη συνεργάζονται για τη μεταφορά της δεύτερης μέσα στο κύτταρο	27
3.4	Εικόνα 7 Η αποκάλυψη στη επιφάνεια των υποδοχέων GLUT- στα κύτταρα	28
3.4	Εικόνα 8 Σχηματική αναπαράσταση της καταστροφής των β-κυττάρων στο ΣΔ1	29
3.4	Εικόνα 9 Σχηματική αναπαράσταση της ανεπάρκειας απορρόφησης της γλυκόζης από κύτταρα (ΣΔ2)	29
4.1	Εικόνα 10 Οι πρόδρομες μορφές της βιταμίνης-D	30
4.1	Εικόνα 11 Η δομή του υποδοχέα VDR	32
4.1	Εικόνα 12 Η ενεργοποίηση του πυρηνικού μεταγραφικού συμπλόκου VDR-RXR από τη βιταμίνη-D	33
4.3	Εικόνα 13 Τα μονοπάτια με τα οποία εμπλέκεται η ανεπάρκεια της βιταμίνης-D	36
4.3	Εικόνα 14 Οι δράσεις της Vit-D είτε άμεσα είτε έμμεσα και τα αποτελέσματα ανεπάρκειά της	37
	Εικόνα 22 Η ήρεμη διαδικασία μέτρησης του RMR με το FitMate Pro	41

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία και ο διαβήτης είναι νόσοι που ο επιπολασμός τους συνεχώς αυξάνεται ενώ έχουν συσχετιστεί με μια σειρά από παθολογικούς δείκτες, όπως η έλλειψη της βιταμίνης D. Η παρούσα μελέτη αναζητά τις συσχετίσεις των παραπάνω παραμέτρων. Ογδόντα τέσσερα ηλικιωμένα άτομα άνω των 60 ετών επιλέχθηκαν και χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Η πρώτη αποτελείται από ασθενείς με ΣΔ, η δεύτερη από άτομα με προ-διαβήτη και η τρίτη είναι η ομάδα ελέγχου. Όλες οι ομάδες χαρακτηρίστηκαν σύμφωνα με το φύλο, τα επίπεδα βιταμίνης-D, HbA1c, RMR και VO₂. Από το σύνολο της έρευνας το 35% (29 άτομα) ήταν άντρες ενώ το 65% (55) ήταν γυναίκες. Κριτήριο αποκλεισμού από την έρευνα λήφθηκε η TSH για τα μη φυσιολογικά επίπεδα στους συμμετέχοντες. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιήθηκε το μηχάνημα Fitmate pro για να υπολογιστούν ο RMR και η VO₂. Τα αποτελέσματα συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS21.

Στατιστική σημαντικότητα με αρνητική συσχέτιση, αναδείχτηκε από τη σύνδεση των επιπέδων της βιταμίνης D με την HbA1c, το BMI και το RMR. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν την σημαντική σύνδεση της βιταμίνης D με τους γλυκαιμικούς δείκτες και το υπερβάλλον βάρος.

Λέξεις κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης, προ-διαβήτης, βιταμίνη-D, γλυκαιμικός έλεγχος, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας, VO₂.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο διαβήτης και ο προ-διαβήτης, σε σχέση με τη βιταμίνη D, το RMR και τη VO₂, αποτελεί θέμα μείζονος ενδιαφέροντος, αφενός λόγω της πιθανής επίδρασής τους στο μεταβολισμό της γλυκόζης και κατ' επέκταση στην κοινωνική ζωή του ατόμου και αφετέρου διότι δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί επιστημονικά ο ρόλος τους σε ελληνικό πληθυσμό ηλικίας άνω των 60 ετών. Σκοπός λοιπόν της παρούσας πτυχιακής εργασίας που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια ερευνητικής μελέτης, είχε σκοπό να διερευνήσει την ύπαρξη πιθανής συσχέτισης των επιπέδων της βιταμίνης D με μεταβολικούς παράγοντες (μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας-RMR, πρόσληψη οξυγόνου-VO₂) σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, ασθενών ή μη με ΣΔ.

Στην ανάπτυξη της εργασίας γίνεται μια συνοπτική παρουσίαση της νόσου του ΣΔ καθώς και των παραγόντων που μελετώνται για την αναζήτηση συσχετίσεων. Μέσα από τη βιβλιογραφία παρουσιάζεται η κατακτημένη γνώση αλλά και τα ερωτήματα που εγείρονται και δεν έχουν απαντηθεί, και που μια πρώτη προσέγγιση παρουσιάζεται μέσα από την έρευνα που διενεργήθηκε για λογαριασμό της πτυχιακής εργασίας. Παρατίθενται μοντέλα που χρησιμοποιούνται για την κατανόηση των νόσων, καθώς και οι συνδέσεις μεταξύ τους. Παρουσιάζονται τα στατιστικά στοιχεία και τα ευρήματα από την μελέτη και εξέταση ασθενών για τους μετρούμενους δείκτες. Τα οφέλη από τον προσδιορισμό αυτών των παραγόντων, καθιστούν σημαντική τη μελέτη αυτή, σε κοινωνικό επίπεδο, μιας ευπαθούς ομάδας του πληθυσμού, όπου το κόστος περίθαλψης αρκετά υψηλό για το Σύστημα Υγείας.

Στα πλαίσια της εργασίας που πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα της Διατροφής και Διαιτολογίας, του ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης, θέλω να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια κ. Παπαδοπούλου Σουζάνα για την εμπιστοσύνη και υπομονή που έδειξε στο πρόσωπό μου, αναθέτοντας σε εμένα την εκπόνηση της διπλωματικής αυτής εργασίας και να την ευχαριστήσω και για την επικουρική συμβολή με την καθοδήγησή της. Κλείνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω και όλους τους συμμετέχοντες και μη στην έρευνα που διεξήγαγα, για το ευπρόσδεκτο κλίμα που μου

προσέφεραν, καθώς και για την άποψη συνεργασία που είχαμε μαζί καθ' όλη τη διάρκεια των εξετάσεων.

ΜΕΡΟΣ 1^ο - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο - ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟ ΚΑΙ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΝΟΣΟΙ

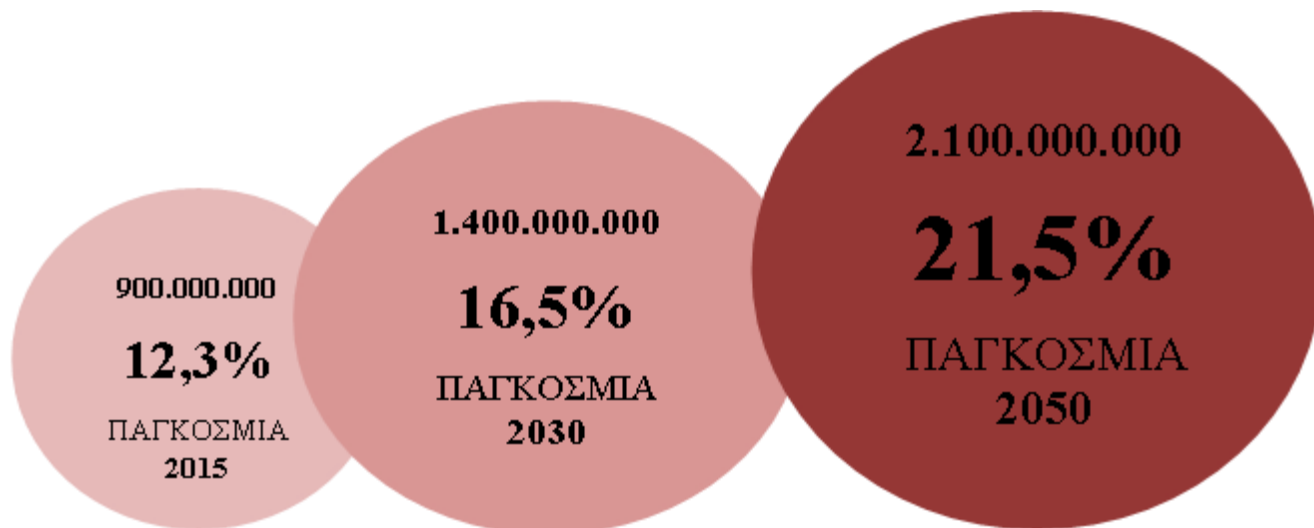
1.1 ΕΝΑΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΠΟΥ ΓΗΡΑΣΚΕΙ ΚΑΙ ΧΡΗΖΕΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

Στη σύγχρονη ιστορία, ο αναπτυγμένος αλλά και αναπτυσσόμενος κόσμος έχει επιδοθεί σε μια κούρσα ανάπτυξης και βελτίωσης όλων των δεικτών της καθημερινότητας. Δείκτες οικονομίας, επιστημονικής εξέλιξης, τεχνολογικής προόδου αλλά και υγείας σε συνδυασμό με τα προηγούμενα, οδήγησαν και οδηγούν σε μια καινούργια πραγματικότητα του δημογραφικού δείκτη ανά τον κόσμο. Η σύνθεση του πληθυσμού αλλάζει και συνδυάζεται με αύξηση του προσδόκιμου ζωής. Αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι η γήρανση του πληθυσμού.

Αν και η μελέτη του φαινομένου είναι πιο σύνθετη, δημογραφικά η γήρανση συνδέεται με τη γονιμότητα, τη θνησιμότητα και τη μετανάστευση. Οι παράγοντες αυτοί μέσα από τις δομές πρόνοιας, εκπαίδευσης, εργασίας αλλά και η συμβολή της επιστήμης και τεχνολογίας τόσο στην υγεία όσο και στην βελτίωση συνθηκών διαβίωσης, μετατόπισαν την ηλικιακή δομή σε μεγαλύτερες ηλικίες, αυξάνοντας παράλληλα το προσδόκιμο ζωής και όλα αυτά μέσα στον τελευταίο αιώνα. Συγκεκριμένα το δημογραφικό ως πρόβλημα λόγω γήρανσης είναι εντονότερο στις ανεπτυγμένες χώρες καθώς και λόγοι υπογονιμότητας, αναδιατάσσουν την ηλικιακή πυραμίδα προς υψηλότερες ηλικιακές κλάσεις.

Η ανάγνωση των στατιστικών αποκαλύπτει μια συνεχής αύξηση του πληθυσμού άνω των 60 ετών. Από τις μελέτες αυτές και τις προοπτικές εξέλιξης του δημογραφικού, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αλλά και κατά τόπους οργανισμοί όπως των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, της Ευρωπαϊκής Ένωσης κ.α., παρουσιάζουν ιδιαίτερα αυξημένα τα ποσοστά της ηλικιακής κλάσης των 60 ετών και άνω. Ενδεικτικά οι προβολές του Π.Ο.Υ. δείχνουν αύξηση από το 12% στο 22% των

άνω των 60 σε παγκόσμια κλίμακα¹ (Εικόνα 1), ενώ παράλληλα για το 2020 ο αριθμός τους θα είναι μεγαλύτερος από το σύνολο των παιδιών έως 5 ετών. Χώρες όπως η Κίνα, η Ινδία και η Βραζιλία θα γνωρίσουν απότομη αύξηση της ηλικιακής αυτής κλάσης τα επόμενα 30 χρόνια.



Εικόνα 1. Προβολή της μεταβολής του πληθυσμού άνω των 60

Στην Ελλάδα ο πληθυσμός αυτός εμφανίζει συνεχώς ανοδικές τάσεις. Η χώρα κατατάσσεται ανάμεσα στις γηραιότερες μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών. Το ποσοστό των ηλικιωμένων άνω των 60 σήμερα αγγίζει το 27%, ενώ οι προβλέψεις για το 2030 και το 2050 μιλούν για 33% και 40,8% αντίστοιχα του συνολικού πληθυσμού.

Όλες οι παραπάνω στατιστικές έχουν μπει στο μικροσκόπιο ανάλυσης διαφόρων επιστημών. Μία από αυτές είναι και οι επιστήμες υγείας και περίθαλψης. Υπό αυτό το πρίσμα, προκύπτουν προκλήσεις για περίθαλψη, προληπτικές εξετάσεις και παρεμβάσεις προς τη κατεύθυνση της υγείας και πρόνοιας ως αντιστάθμιση της δημοσιονομικής μεταβολής. Γίνεται σαφές πως τα ευρήματα αυτά αποτελούν μια σημαντική πρόκληση για τη φροντίδα αυτού του κομματιού του πληθυσμού διατηρώντας την καλή του υγεία είτε ακόμη και βελτιώνοντάς την. Προκλήσεις προσαρμογής του συστήματος υγείας είναι εντονότερες από ποτέ για τις ανάγκες του πληθυσμού που γηράσκει, όπου πρέπει να αναζητηθούν εκείνα τα εργαλεία για βελτιστοποίηση των εξετάσεων, της διαδικασίας διάγνωσης και περίθαλψης τόσο σε χρόνο όσο και σε κόστος καθώς και των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας όπως και της ποιότητάς τους στην ευαίσθητη τρίτη ηλικία. Αρωγός σε αυτό μαζί με τις δράσεις της

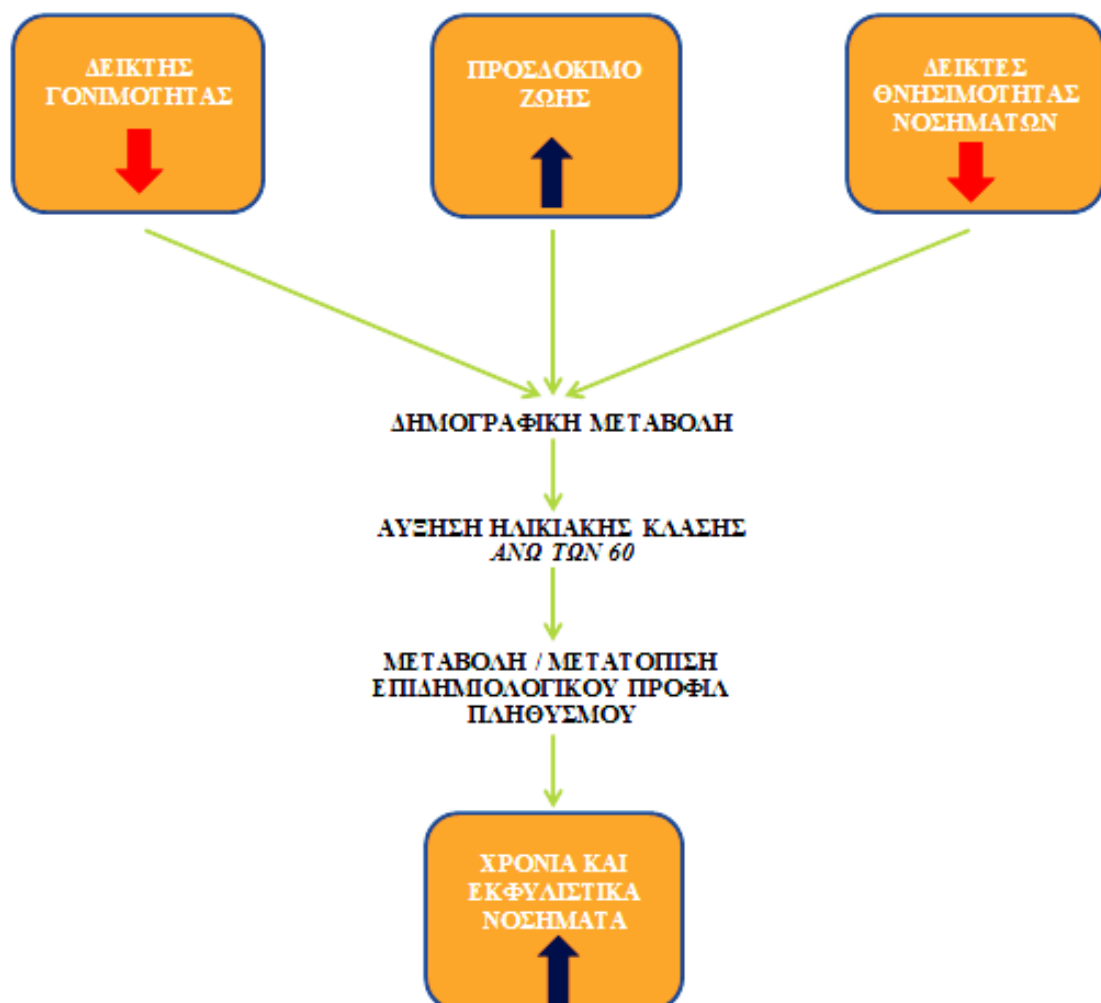
επιστημονικής κοινότητας είναι και η Ευρωπαϊκή Ένωση για βελτίωση της υγείας και διαβίωσης των ηλικιωμένων ομάδων.

1.2 ΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΕΣ ΝΟΣΟΙ

Η σταδιακή γήρανση του πληθυσμού και αύξηση του προσδόκιμου ζωής, έχει ως αποτέλεσμα και την εμφάνιση ολοένα και μεγαλύτερων ποσοστών χρόνιων νόσων και νόσων φθοράς. Με τον όρο φθορά ή εκφυλισμό χαρακτηρίζεται η αλλοίωση σε κυτταρικό επίπεδο ή τμήματος του οργανισμού σε βαθμό που παρεμποδίζεται η φυσική λειτουργία, ενώ ως χρόνιες παθήσεις λογίζονται η κατάσταση, ή οι καταστάσεις που αντιμετωπίζει ένας οργανισμός και εξελίσσονται με το πέρασμα του χρόνου, επηρεάζοντας το σύνολο του οργανισμού. Τα αίτια και των δύο μπορεί να είναι κληρονομικά, περιβαλλοντικά αλλά και ηλικιακά. Εξαιρώντας τα κληρονομικά αίτια, γίνεται κατανοητό πως η ηλικία και κυρίως η ηλικιακή κλάση άνω των 60 ετών εμφανίζει όλο και περισσότερο τις συγκεκριμένες νόσους, εκφρασμένες μέσα από διάφορες παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η νεφρική ανεπάρκεια, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, διαταραχές μνήμης, άνοια, αρθρικά, διάφοροι τύποι καρκίνου κ.α.

Συνδυάζοντας τα παραπάνω με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής, οι άνθρωποι ζουν πλέον περισσότερο και παρατηρείται ο παγκόσμιος πληθυσμός να γερνάει. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αλλάζει και το επιδημιολογικό προφίλ του πληθυσμού, όπου και παρατηρείται αύξηση και των περιστατικών αλλά και της διάρκειας αυτών των νοσημάτων (Εικόνα 2). Ασθένειες με όψιμες διαταραχές όπως η νόσος του Πάρκινσον και η νόσος του Αλτσχάιμερ, θα τείνουν να επηρεάζουν όλο και περισσότερα άτομα, ενώ ασθένειες όπως ο ΣΔ και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, έχουν ήδη αναρριχηθεί στη κορυφή της λίστας των χρόνιων νοσημάτων με τον επιπολασμό τους σε αυτές τις ηλικίες να εξελίσσονται επί τα χείρω. Χαρακτηριστικό είναι πως ενώ ο ΣΔ μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις ηλικιακές κλάσεις, εντούτοις ο ΣΔ τύπου 2 εντοπίζεται κυρίως στις μεγαλύτερες ηλικιακές κλάσεις, ενώ αν προσμετρηθούν και οι μορφές του ως προ-διαβήτης (IGT), οι εκτιμήσεις κατ' απόλυτο αριθμό ασθενών προσεγγίζουν ανησυχητικές τιμές. Παρόμοια τάση εκδηλώνουν και οι εκτιμήσεις για τις δύο νευροεκφυλιστικές ασθένειες του Πάρκινσον και του Αλτσχάιμερ, που τυπικά εμφανίζονται αργά κατά τη διάρκεια της ζωής και συνήθως μετά τα 50 έτη.

Μέσα από όλα αυτά τα δεδομένα που προκύπτουν, δίνουν το στίγμα ώστε η συνεχιζόμενη ιατρική έρευνα να κατευθυνθεί με εντατικότερους ρυθμούς προς τις νέες ανάγκες που ανακύπτουν και θα μεγαλώσουν στο άμεσο μέλλον. Ανάγκες για πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία που να προσαρμόζεται με τα νέα δεδομένα. Μείωση χρόνου διαφοροδιάγνωσης, γρηγορότερης και αποτελεσματικότερης θεραπείας μέσα από νέους δείκτες βιολογικούς και γενετικούς που να συσχετίζονται με τις παραπάνω διαταραχές της τρίτης ηλικίας. Ανακάλυψη και δημιουργία νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων για την αντιμετώπιση των παθήσεων. Ανάγκες για να διερευνηθούν οι σύγχρονοι ρόλοι του υγειονομικού προσωπικού (ιατρικού, νοσηλευτικού, επικουρικού) για τη φροντίδα ασθενών αλλά και την εκπαίδευση των οικογενειών του ασθενή στα πλαίσια ολοκληρωμένης φροντίδας που να καλύπτει όλες τις πτυχές της νόσου, να δίνει τη βέλτιστη ποιότητα ζωής αλλά και να εμπνέει την αισιοδοξία και την ελπίδα τόσο στους ασθενείς όσο και στις οικογένειές τους.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο - ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

2.1 Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΗΡΕΜΙΑΣ (RMR)

Ο μεταβολισμός ορίζεται ως το άθροισμα των χημικών κατεργασιών που λαμβάνουν χώρα στα ζωικά κύτταρα και ακολουθούν δυο κατευθύνσεις, του αναβολισμού όπου αποθηκεύεται ενέργεια, είτε του καταβολισμού όπου απελευθερώνεται ενέργεια. Μεγάλο μέρος αυτών των χημικών διεργασιών προέρχονται από τις θερμίδες που καταναλώνει ο οργανισμός για να διατηρήσει τις ζωτικές λειτουργίες του (καρδιακός ρυθμός, λειτουργία εγκεφάλου, αναπνοή) κατά τη διάρκεια της ημέρας σε κατάσταση εγρήγορσης αλλά και ηρεμίας.

Για τις ανάγκες διατήρησης του οργανισμού, στο σύνολο ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης για τη διατήρηση της ζωής, απαιτείται ένα ποσό δαπάνης που είναι το άθροισμα τριών παραγόντων:

- BMR, Βασικού Μεταβολικού Ρυθμού, που αναφέρεται είτε ως, είτε ως RMR που στη πραγματικότητα έχουν μικρή διαφορά
- Food Thermogenesis και αποτελούν τις θερμίδες που καίγονται κατά την επεξεργασία της τροφής από τον οργανισμό
- Activity Thermogenesis και αποτελούν τις θερμίδες που καίγονται από τη σωματική δραστηριότητα και συγκαταλέγονται από δύο μέρη, αυτό της καθαρά παραγόμενης άσκησης και της καθημερινής κινητικής δραστηριότητας που όμως δεν εμπίπτει στην καθαρή παραγόμενη άσκηση.

Με τον Βασικό Μεταβολικό Ρυθμό (BMR - Basal Metabolic Rate) ορίζονται οι ενεργειακές ανάγκες ενός ατόμου εντός εικοσιτετραώρου που απαιτούνται προκειμένου να λειτουργούν τα ζωτικά του όργανα ο οποίος μετράται σε ευχάριστο άνετο περιβάλλον μετά από καθεστώς 12ωρης νηστείας και πριν ο εξεταζόμενος εμπλακεί σε οποιαδήποτε μορφής σωματικής άσκησης.

Μια πιο ελαστική μορφή των παραπάνω προϋποθέσεων αποτελεί η έκφραση του Μεταβολικού Ρυθμού Ηρεμίας (RMR - Resting Metabolic Rate) που ομοίως αντιπροσωπεύει τις θερμίδες που Περιλαμβάνει τις θερμίδες που χρειάζεται να καταναλώσει ο οργανισμός για να λειτουργήσουν τα διάφορα όργανα και ιστοί όπως για παράδειγμα η διατήρηση του μυϊκού τόνου, η καρδιά, οι νεφροί, το ήπαρ, κ.ά. ώστε να παραμένει στη ζωή, χωρίς να προσμετρείται η ενέργεια που καταναλώνει λόγω της φυσικής του δραστηριότητας. Οι διαφορές του BMR με τον RMR έγκειται στις προϋποθέσεις μέτρησης με τη τιμή RMR να είναι λίγο ψηλότερη από BMR κατά ένα περίπου 3%. Μια συνοπτική εικόνα των διαφορών εμφανίζεται στο παρακάτω πίνακα^{2,3,4} (Πίνακας 1).



Πίνακας 1. Διαφορές κατά τη μέτρηση BMR και RMR

BMR	RMR
Μέτρηση κάτω από αυστηρές συνθήκες	Μέτρηση κάτω από πιο ελαστικές συνθήκες
Χρειάζεται εξειδικευμένος χώρος με ελεγχόμενη θερμοκρασία	Ο χώρος δεν χρειάζεται να είναι ειδικός
Ο εξεταζόμενος πρέπει να κοιμηθεί τουλάχιστον 8ωρο	Ο εξεταζόμενος δεν χρειάζεται να κοιμηθεί απλά να είναι σε ανάπαυση
Να τελεί σε νηστεία	Δεν απαιτείται νηστεία
Μεγαλύτερο κόστος στήσιμο πρωτοκόλλου και εξέτασης	Πολύ πιο χαμηλό κόστος για μέτρηση
Οι θερμίδες μετρούνται ελαφρά χαμηλότερα	Οι θερμίδες μετρούνται ελαφρά υψηλότερα

Η βιοχημική εικόνα του RMR συνίσταται από τη διάσπαση σύνθετων οργανικών συστατικών στο σώμα για την απελευθέρωση ενέργειας και αποτελεί το 60–75% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα πλήθος ερευνών να έχει επιστρατευτεί στην αναζήτηση της συμπεριφοράς των κριτηρίων και των παραγόντων που μπορεί να επηρεάζουν τον RMR και που να εμπλέκονται με παθολογικές καταστάσεις. Οι έρευνες αυτές παρουσιάζουν παράγοντες που

επηρεάζουν τον μεταβολικό ρυθμό να ποικίλουν^{5,6,7,8}. Ορισμένοι από αυτούς έχουν θετική και άλλοι αρνητική ανάδραση πάνω του. Ενδεικτικά κάποιοι ποιο από αυτούς εμφανίζονται στο παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2):

Πίνακας 2. Παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολικό ρυθμό

Παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολικό ρυθμό		Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν ποικιλοτρόπως το Μεταβολικό ρυθμό
Θετικά (Αυξάνοντας)	Αρνητικά (Μειώνοντας)	
 <ul style="list-style-type: none"> Άσκηση & Ανάπτυξη Το ύψος (όσο μεγαλύτερο) Το άγχος Η πέψη Το αρσενικό φύλο 	<ul style="list-style-type: none"> Η καθιστική ζωή Η ηλικία (όσο μεγαλύτερη) Ο ύπνος Οι συνθήκες νηστείας Το θηλυκό φύλο 	<ul style="list-style-type: none"> Κλιματολογικές συνθήκες Ομοιόσταση (Παθολογική ή μη κατάσταση) Γενετικό προφίλ (Πολυμορφισμοί κ.α.)

Εμπειρικά ο Μεταβολικός Ρυθμός υπολογίζεται με τη βελτιωμένη εξίσωση των Harris and Benedict και είναι αυτή που ευρέως χρησιμοποιείται⁹, είναι για τους άντρες και τις γυναίκες αντίστοιχα:

Άρρεν:

$$BMR = (10 \times weight \text{ in kg}) + (6,25 \times height \text{ in cm}) - (5 \times age \text{ in years}) + 5$$

Θήλυ:

$$BMR = (10 \times weight \text{ in kg}) + (6,25 \times height \text{ in cm}) - (5 \times age \text{ in years}) - 161$$

Παρατηρώντας τις εξισώσεις, είναι χαρακτηριστικό ότι υπολογίζεται το βάρος, το ύψος καθώς και η ηλικία των εξεταζομένων προς μέτρηση για το δείκτη. Παρουσιάζεται λοιπόν μια πρώτη εικόνα των σημαντικών μεταβολικών παραγόντων με τους οποίους ασχολείται και η παρούσα ερευνητική μελέτη με τα επόμενα βήματα να είναι ο δείκτης μάζας σώματος (BMI - Body Mass Index) και Περιφέρειας μέσης, και μαζί της HbA1c για τη συσχέτιση της βιταμίνης D με τις παραπάνω μεταβολικές παραμέτρους για το ΣΔ και τη γνωστική λειτουργία στο μελετώμενο πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων.

2.2 Ο ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (BMI) – ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ

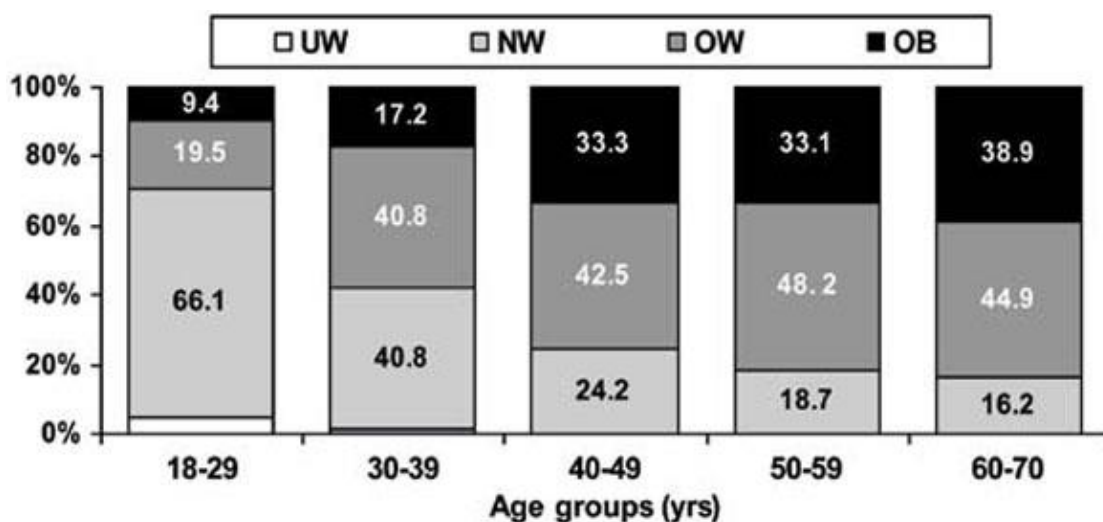
Ο BMI αποτελεί το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και μέχρι σήμερα θεωρείται ως ο πιο ενδεδειγμένος τρόπος μέτρησης της παχυσαρκίας και για τα δύο φύλα. Ο υπολογισμός γίνεται εμπειρικά διαιρώντας το βάρος (σε κιλά) με το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). Κατ' αυτό τον τρόπο διαπιστώνεται εάν το σωματικό βάρος βρίσκεται σε φυσιολογικά όρια. Αν και ο δείκτης BMI δεν συνυπολογίζει παράγοντες που επηρεάζουν το βάρος όπως ο σκελετικός και μυϊκός ιστός, ωστόσο θεωρείται αξιόπιστος και έχει διεθνή αναγνώριση. Με βάση αυτή την αρχή οι μετρήσεις κατηγοριοποιήθηκαν και για το γενικό πληθυσμό, και με μικρές παραλλαγές, χαρακτηρίζεται κάποιος από ολιγοβαρής έως παθολογικά υπέρβαρος όταν αντίστοιχα η τιμή του BMI κυμαίνεται από:

Ολιγοβαρής (Underweight)	≤ 18.5
Φυσιολογικό βάρος (Normal weight)	$= 18.5-24.9$
Υπέρβαρος (Overweight)	$= 25-29.9$
Παχύσαρκος (Obesity)	≥ 30

Παράλληλα με το ΔΜΣ, είναι χρήσιμη και η μέτρηση της Περιφέρειας Μέσης (Waist Circumference) που παρουσιάζει τη κατανομή του λίπους στο σώμα, έτσι ώστε να καταγράφεται σε ποια σημεία υπάρχει μεγαλύτερη συγκέντρωση λίπους. Η επιδημιολογική μελέτη καταδεικνύει ότι η συσσώρευση λίπους στη κοιλιακή περιοχή αποτελεί και το σημείο με την υψηλότερη επικινδυνότητα για την υγεία. Το ενδοκοιλιακό λίπος με τις ορμόνες του λιπώδους ιστού αλλά και περαιτέρω έκκριση άλλων μη φυσιολογικών μορίων, έχει ως αποτέλεσμα δυσμενείς μεταβολικές διαταραχές. Αυτή η συγκέντρωση του λίπους σχετίζεται άμεσα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιοπαθειών, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μορφών καρκίνου αλλά και άλλων σοβαρών νόσων και χρόνιων παθήσεων. Αντίθετα εμφανίζεται ότι η

συσσώρευση λίπους σε άλλα σημεία όπως μηροί και γλουτοί δεν φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με τις παραπάνω επικίνδυνες παθήσεις.

Τα φυσιολογικά όρια του δείκτη της περιφέρειας μέσης έχουν σαφή διαφοροποίηση ανάλογα με το φύλο. Γενικά θεωρείται ότι οι φυσιολογικές τιμές για τις γυναίκες ότι είναι κάτω από τα 88cm ενώ για τους άνδρες κάτω από τα 102cm. Ένας φυσιολογικός ΔΜΣ σε συνδυασμό με μια φυσιολογική τιμή για τη περιφέρεια μέσης λογίζεται ως υγιής κατάσταση. Ωστόσο μέσα από έρευνες δείχνουν πως ακόμη και ολιγοβαρής σύμφωνα με τον BMI δείκτη άτομα είχαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας λόγω υψηλών τιμών περιφέρειας μέσης σε δείγμα ηλικιωμένου πληθυσμού¹⁰. Αυτό είναι απόρροια και του ρόλου που έχουν διάφοροι παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν τη Περιφέρεια μέσης όπως είναι και η ηλικία.



Εικόνα 3. Το βάρος σύμφωνα με το δείκτη BMI σε δείγμα 852 ατόμων στη περιοχή της Θεσσαλίας, Ελλάδα, ανάμεσα στις ηλικιακές κλάσεις (UW: under weight, NW: normal weight, OW: overweight, OB: obesity)¹¹

2.3 Ο ΔΕΙΚΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ (HbA1c)

Η αιμοσφαιρίνη είναι πρωτεΐνη που βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος. Διακρίνεται σε τέσσερις μορφές: HbA1, HbA2, HbF HbA1c. Η κάθε μία έχει επιμέρους διαφορετικές τιμές και λειτουργίες (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Τύποι και σύνθεση αιμοσφαιρίνης

ΤΥΠΟΣ ΑΙΜΟΑΣΦΑΙΡΙΝΗΣ	ΣΥΝΘΕΣΗ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ % ΣΥΝΟΛΙΚΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΥΓΙΟΥΣ ΑΤΟΜΟΥ
<i>HbA1</i>	$\alpha 2\beta 2$	90%
<i>HbA2</i>	$\alpha 2\delta 2$	<5%
<i>HbF</i>	$\alpha 2\gamma 2$	<2%
<i>HbA1c</i>	$\alpha 2\beta 2$ -glucose	3-6%

Από αυτές η HbA1c ονομάζεται γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Ο χαρακτηρισμός αυτός της HbA1c προκύπτει γιατί η γλυκόζης κυκλοφορώντας ελεύθερη στο αίμα έρχεται σε επαφή με τα ερυθρά αιμοσφαίρια τα οποία έχουν τη τάση να την συνδέουν μέσω της αιμοσφαιρίνης, απουσίας χημικής αντίδρασης, και χρησιμοποιείται ως δείκτης ρύθμισης του σακχάρου. Οι φυσιολογικές τιμές για τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη κυμαίνονται από 3-4% και φτάνουν έως το 5,7% (Πίνακας 4). Υψηλότερες τιμές έως 6,4% (και άλλοτε έως 7% ανάλογα με τη διαβητολογικά εταιρεία αναφοράς) είναι ενδείξεις παθολογικής κατάστασης αυξημένου σακχάρου στο αίμα, γνωστή ως προδιαβήτης. Πιο υψηλές τιμές αποτελούν ισχυρές αποδείξεις για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Για λόγο αυτό η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη ζωή των αιμοσφαιρίων (περίπου 3 μήνες) ώστε να επαναλαμβάνεται η μέτρηση για να καταγράφεται η εκ νέου σύνδεση της γλυκόζης.

Πίνακας 4. Τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης

	Νηστείας (8h)	Μετά το γεύμα (2h μετά)	Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη
Φυσιολογικές τιμές	70-110mg/dl	100-140mg/dll	4-5,7%
ΣΔ	>126mg/dl	>200mg/dl	>6,5%

Προ-διαβήτης	100-125mg/dl	140-199mg/dl	5,8-6,4%
--------------	--------------	--------------	----------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο - Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Με το μεταβολισμό, ο οργανισμός μέσω της πέψης κατευθύνει τις τροφές που καταναλώνει σε εκείνα τα μονοπάτια για διάσπασή τους σε μόρια γλυκόζης που αποτελούν και το βασικό καύσιμο του οργανισμού για την απόδοση ενέργειας. Η γλυκόζη κυκλοφορεί στο αίμα και προσλαμβάνεται από τα κύτταρα με την βοήθεια της ινσουλίνης που παράγεται από το πάγκρεας. Αυτή τη γλυκόζη χρησιμοποιούν τα κύτταρα ως καύσιμη ύλη για να παράγουν ενέργεια και να φέρουν σε πέρας τις μεταβολικές λειτουργίες του κυττάρου, κατ' επέκταση του ιστού αλλά και στη συμβολή για την εύρυθμη λειτουργία και ομοιόσταση του οργανισμού.

Αυτή η μεταβολική διαταραχή, που αναφέρεται και ως σύνδρομο, ονομάζεται Σακχαρώδης Διαβήτης και περιγράφει την δυσλειτουργία της εκκρινόμενης ή μη ινσουλίνης, όπου το πάγκρεας είτε δεν την παράγει είτε παράγει μειωμένη ποσότητα της αλλά και όταν ο ίδιος ο οργανισμός για διάφορες αιτιολογικές βάσεις δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει σωστά την ινσουλίνη. Διαταραχή όπου και την κατατάσσει και στα νοσήματα διαταραχής του μεταβολισμού.

Η ύπαρξη μιας ποσότητας γλυκόζης στο αίμα κάτω από 100mg/dl όταν το άτομο είναι σε νηστεία, είναι μια φυσιολογική τιμή. Καθώς όμως όταν η γλυκόζη είναι αυξημένη στη κυκλοφορία του αίματος στο ΣΔ, ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά που εμφανίζονται είναι η γλυκοζουρία. Επιπλέον πολυδιψία, πολυφαγία λόγω μειωμένης απορρόφησης γλυκόζης, θολή όραση, ατονία, εύκολη κόπωση κ.α. Ωστόσο είναι σημαντικό να τονιστεί πως μια μεγάλη πλειοψηφία διαβητικών διαγνωσμένων αλλά και μη, δεν παρουσιάζουν κανένα σύμπτωμα και η διάγνωσή τους γίνεται συνήθως μετά από κάποιο τυχαίο γεγονός όπου και αποκαλύπτεται η ύπαρξη της νόσου η οποία μπορεί να υφίσταται ήδη εδώ και καιρό στον ασθενή.

Η σύγχρονη ιατρική αλλά σε συνδυασμό με την βούληση του ασθενή, μπορούν να προσφέρουν μια απόλυτα φυσιολογική διαβίωση του ασθενή με ΣΔ. Συγκεκριμένες δράσεις όπως κίνηση με άσκηση, χαμηλή πίεση, σωστή διατροφή και

παράλληλη απώλεια βάρους είναι από τα βασικά βήματα για μια ρυθμισμένη γλυκόζη, δηλαδή του σακχάρου.

3.2 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η επίδραση και εξάπλωση του ΣΔ στις κοινωνίες, ώθησε τα Ηνωμένα Έθνη το 2006 να συντάξουν το άρθρο 61/225 το οποίο αναφέρει μεταξύ άλλων πως:

“..ο διαβήτης είναι μια χρόνια, καταστροφική νόσος που στοιχίζει και σχετίζεται με σοβαρές επιπλοκές, που θέτει σε ιδιαίτερο κίνδυνο οικογένειες, κράτη αλλά και ολόκληρο τον κόσμο, και αποτελεί πρόκληση για διεθνή δράση συμπεριλαμβανομένων των στόχων για ανάπτυξη της Χιλιετηρίδος (Millennium Development Goals)..”

Ο ΣΔ έχει μεγαλύτερη εμφάνιση στα δυτικά κράτη και κυρίως ο ΣΔ2 όπου και συσχετίζεται με το σύγχρονο τρόπο ζωής, τις διατροφικές συνήθειες, την έλλειψη άσκησης κ.α. Ωστόσο αν και αναφέρεται συχνά ως πάθηση του ανεπτυγμένου δυτικού κόσμου, σχετίζεται άμεσα και με φτωχότερα κράτη με τα περιστατικά να αυξάνονται συνεχώς. Συνολικά ο ΣΔ εμφανίζει ολοένα και μεγαλύτερη συχνότητα παγκοσμίως. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υπολογίζει ότι το 2,8% του πληθυσμού έχει διαγνωστεί με ΣΔ, ενώ αναμένεται το ποσοστό αυτό να διπλασιαστεί μέχρι το 2030. Πιο αναλυτικά τα περίπου 170 εκατομμύρια ασθενών το 2000, θα ξεπεράσουν τα 360 εκατομμύρια το 2030. Τα νούμερα αυτά αποτελούν και μετριοπαθείς υπολογισμοί καθώς δε λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στην νόσο και δεν προσμετρούνται οι προδιαβητικοί και μη διαπιστωμένοι ασθενείς. Ο ΣΔ1 και ο ΣΔ2 αποτελούν το σύνολο των περιστατικών, με τον ΣΔ2 να παρουσιάζεται στο 80-90% των διαγνωσμένων ασθενών. Ο διαβήτης κύησης έχει μικρότερα ποσοστά και κυμαίνονται περίπου σε 2-4 στις 100 εγκύους.

Το ποσοστό των ηλικιωμένων άνω των 65 με ΣΔ στις ανεπτυγμένες χώρες είναι το μεγαλύτερο ανάμεσα στις ηλικιακές κλάσεις. Η αύξηση του ορίου ηλικίας, οι διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης αλλά και η ανοχή στη γλυκόζη λόγω γήρατος, επιδεινώνονται και μετατρέπονται σε ΣΔ στη τρίτη ηλικία.

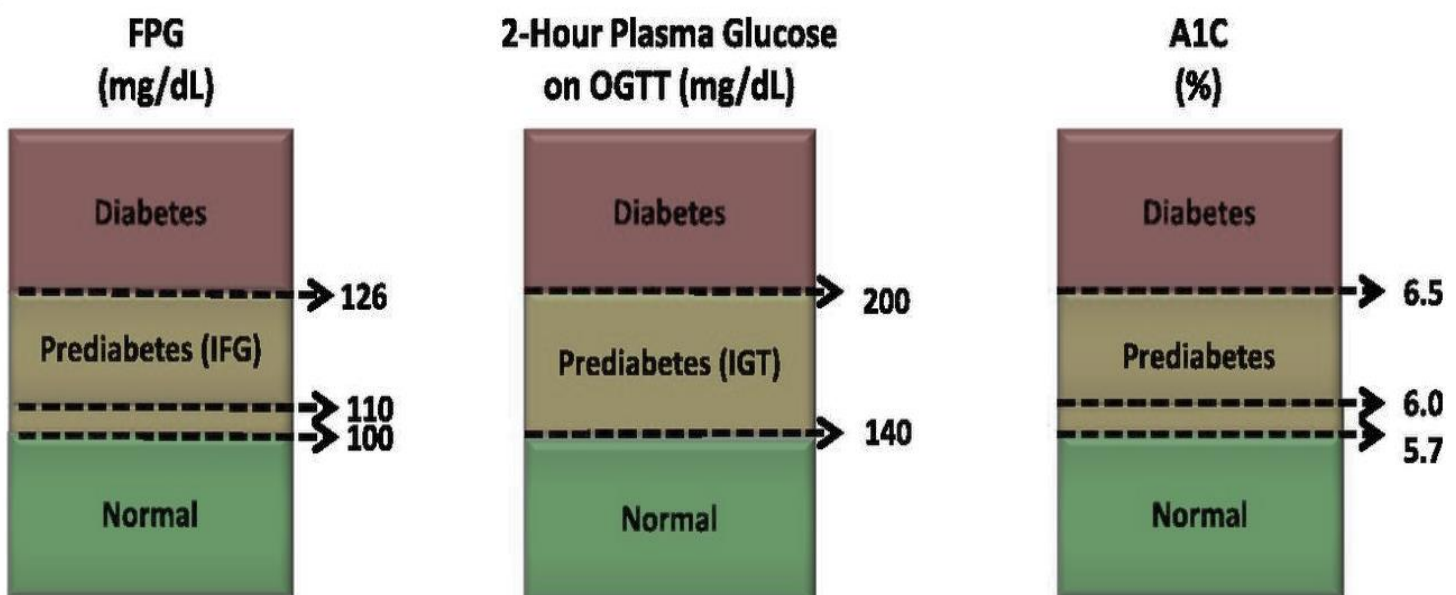
Στην Ελλάδα, η Ελληνική διαβητολογική Εταιρεία (ΕΔΕ), υπολογίζει ότι σήμερα ένα ποσοστό μεταξύ του 8% – 9% του πληθυσμού (περίπου αντιστοιχεί σε 800 – 900 χιλιάδες) ότι πάσχει από τη νόσο του διαβήτη. Σημαντικά υψηλό είναι και το ποσοστό 3% – 4 % του πληθυσμού που εκτιμάται ότι πάσχει από τη νόσο ενώ δεν

το γνωρίζει, ενώ ακόμη πιο ανησυχητικές είναι και οι προβλέψεις της εξέλιξης του ΣΔ για το άμεσο μέλλον στη χώρα.

3.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΥΠΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ταξινόμηση των τύπων της νόσου του ΣΔ, ανάλογα με την αιτιολογική βάση και τις επιπλοκές που επιφέρουν, έχουν ως έναρξη τα επίπεδα γλυκόζης και της ινσουλίνης από τη φυσιολογική κατάσταση έως την παθολογική του ΣΔ. Η ενδιάμεση κατάσταση και οι τιμές της, αποτελεί κι αυτή μια «εν δυνάμει» τάση για ΣΔ. Αυτή η διαταραχή ανάμεσα στα φυσιολογικά όρια και τα παθολογικά όρια, στη πρώιμη φάση εκδήλωσης της νόσου, χαρακτηρίζεται από τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) ως διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) με επίπεδα 100-126mg/dl και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) με σάκχαρο 140-199mg/dl ή και αυξημένη τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) ^{12,13} (Εικόνα 4). Και οι δύο (IGT και IFG) αναφέρονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη με μια μικρή διαφοροποίηση ευαισθησία που επιδεικνύουν.

Η πρώιμη αυτή κατάσταση χαρακτηρίζεται ο προδιαβήτης και είναι εξίσου σημαντικός με το ΣΔ καθώς οι γλυκαιμικοί δείκτες της δυναμικής της νόσου εμφανίζουν πως θα εξελιχθεί σε διαβήτη αλλά και σε ασθένειες με άμεση σύνδεση με το διαβήτη όπως καρδιαγγειακές νόσοι. Ο προδιαβήτης είναι ουσιαστικά μια ασθένεια «εν υπνώσει» καθώς είναι πολύ μεγάλο το μέρος του πληθυσμού που πάσχει από το τη πρώιμη μορφή διαβήτη χωρίς να το γνωρίζει, χωρίς δηλαδή να είναι διαγνωσμένοι.



Εικόνα 4. Κριτήρια κατάταξης ανάλογα με τις μετρούμενες τιμές¹⁴

Η διαγνωσμένη παθολογική κατάσταση αποτελεί τον Σακχαρώδη Διαβήτη. Ο ΣΔ είναι κυρίως γνωστός με τους δύο κύριους τύπους του, το ΣΔ τύπου 1 και το ΣΔ τύπου 2. Ωστόσο μέσα από διάφορες κλινικές εικόνες και καταστάσεις, η ταξινόμηση του συνδρόμου μπορεί να γίνει στις εξής γενικές κατηγορίες¹⁵:

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1

Στον τύπο αυτό δεν παράγεται καθόλου ινσουλίνη, ενώ παλαιότερα ορίζονταν ως ινσουλινο-εξαρτώμενος και Νεανικός ΣΔ. Η παθοφυσιολογία του τύπου έγκειται στα β-κύτταρα του παγκρέατος που είναι υπεύθυνα για την έκκριση ινσουλίνης. Τα κύτταρα αυτά καταστρέφονται προοδευτικά έως ότου η ινσουλίνη ελαττώνεται μέχρι που παρατηρείται παντελής έλλειψη. Η καταστροφή αυτή οφείλεται σε αυτοάνοση διαδικασία του οργανισμού που στρέφεται ενάντια των β-κυττάρων του παγκρέατος. Ωστόσο η συχνότητα και ο ρυθμός καταστροφής ποικίλλει, καθώς σε μικρότερες ηλικίες τείνει να είναι ταχύτατος, ενώ σε ηλικιωμένους εκδηλώνεται βραδέως και μπορεί να διαρκέσει για αρκετά χρόνια. Παράγοντες τις ασθένειας αποτελούν τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί. Η πρώτη κλινική εκδήλωση την νόσου είναι η κετοξέωση.

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

Αποτελεί τη συντριπτική πλειοψηφία των περιστατικών εκδήλωσης ΣΔ και αναφέρονταν ως ινσουλινο-ανεξάρτητος ή μη ινσουλινο-εξαρτώμενος και ΣΔ των ενηλίκων. Έχει ως χαρακτηριστικό την διαταραχή δράσης της ινσουλίνης και παράλληλα σχετική ανεπάρκεια έκκρισή της, με αποτέλεσμα την παραγωγή μειωμένης ινσουλίνης για τα κύτταρα και τους ιστούς και το μη φυσιολογικό μηχανισμό δράσης της, εμφανίζοντας αντίσταση στις ανάγκες των κυττάρων για ινσουλίνη ώστε να προσλαμβάνουν περισσότερη γλυκόζη. Τα αίτια του ΣΔ2 ποικίλλουν ωστόσο δεν παρατηρείται σε αυτό το τύπο αυτοάνοση αντίδραση. Τα συμπτώματα δεν είναι ευδιάκριτα με αποτέλεσμα μια βαθμιαία υπεργλυκαιμία να εδραιώνεται στον οργανισμό με τη πάροδο του χρόνου και να οδηγεί σε ΣΔ2. Η κακή διατροφή, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI), η απουσία άσκησης κ.α. είναι μερικοί από τους παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση του ΣΔ2 στους ενήλικες και ηλικιωμένους.

**Σακχαρώδης
Διαβήτης Κόησης
(GDM)**

Συγκεκριμένος τύπος ΣΔ που εμφανίζεται σε γυναίκες για πρώτη φορά κατά τη κύηση. Αποτελεί και αυτός μια διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων και παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία που μοιάζει με τον ΣΔ2 αλλά είναι αναστρέψιμος μετά τον τοκετό, ωστόσο συνδέεται με πιθανές επιπλοκές τόσο στην υγεία της μητέρας όσο και του νεογνού.

**Ειδικόί Τύποι
Σακχαρώδους
Διαβήτη**

Στο τύπο αυτό εντοπίζονται όλοι οι υπόλοιποι τύποι που εμφανίζονται και αποτελούν τις διάφορες γενετικές διαταραχές (MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young). Επιπλέον εμπεριέχει τις διάφορες παθήσεις του παγκρέατος, ενδοκρिनοπάθειες, λοιμώξεις, σπάνιες μορφές, φάρμακα κ.α. Περισσότερες μορφές καθώς και ασθένειες όπως και σύνδρομα που ενέχονται στις περιπτώσεις αυτές αναφέρονται αναλυτικότερα στο παρακάτω πίνακα¹⁶:

Ο ΣΔ1 και ΣΔ2 είναι χρόνιες παθολογικές καταστάσεις. Στο σύνολο των τύπων η εικόνα της υπεργλυκαιμίας προσδίδει και τη σοβαρότητα της νόσου και κατ' επέκταση την αποτελεσματικότητα της δράσης του θεραπευτικού σχήματος που χρησιμοποιείται. Η ρύθμιση του ΣΔ κυρίως του τύπου 2 είναι και το κλειδί για την αποφυγή εκδήλωσης επιπλοκών. Η άσκηση, ένα ισορροπημένο διαιτολόγιο, κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή όπου κρίνεται αναγκαίο, ενέσεις ινσουλίνης (στον ΣΔ1) και συστηματική παρακολούθηση του σακχάρου μπορούν να αποτελέσουν ικανά θεραπευτικά σχήματα που αν και πρέπει να διαρκούν για το υπόλοιπο της ζωής, ωστόσο παρέχουν στον ασθενή μια φυσιολογική και υψηλής ποιότητας διαβίωση.

1. ΣΔ τύπου 1

Αιτία | Καταστροφή β-κυττάρων, που οδηγεί σε ανεπάρκεια ινσουλίνης

2. ΣΔ τύπου 2

Αιτία | Ινσουλινο-αντίσταση με ανεπάρκεια ή μη ινσουλίνης

3. ΣΔ κύησης

Αιτία | Εγκυμοσύνη

4. Ειδικοί τύποι ΣΔ (Α)

A. Γενετικές λειτουργικές διαταραχές β-κυττάρων

- I. Χρωμόσωμα 12, HNF-1α (MODY3)
- II. Χρωμόσωμα 7, ανεπάρκεια γλυκοκινάσης (MODY2)
- III. Χρωμόσωμα 20, HNF-4α (MODY1)
- IV. Χρωμόσωμα 13, προαγωγέας ινσουλίνης (MODY4)
- V. Χρωμόσωμα 17, HNF-1β (MODY5)
- VI. Χρωμόσωμα 2, NeuroD1 (MODY6)
- VII. MitDNA
- VIII. Άλλες γενετικές διαταραχές

B. Γενετικές λειτουργικές διαταραχές ινσουλίνης

- a. Αντίσταση ινσουλίνης τύπου A
- b. Λέπρα
- c. Σύνδρομο Rabson-Mendenhall
- d. Λιποτροφικός διαβήτης
- e. Άλλες μορφές

4. Ειδικοί τύποι ΣΔ (B)

Γ. Παθήσεις εξωκρινής μοίρας παγκρέατος

- i. Παγκρεατίτιδα
- ii. Νεοπλασία
- iii. Κυστική ίνωση
- iv. Αιμοχρωμάτωση
- v. Άλλες παθήσεις

Δ. Ενδοκρινοπάθειες

- i. Ακρομεγαλία
- ii. Σύνδρομο Cushing
- iii. Φαιοχρωματοκύττωμα
- iv. Άλλες παθήσεις

Ε. Φαρμακευτικός ή Χημικός ΣΔ

- i. Πενταμιδίνη
- ii. Γλυκοκορτικοειδή
- iii. β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές
- iv. Άλλοι παράγοντες

ΣΤ. Λοιμώξεις

- i. Κυτταρομεγαλιος
- ii. Άλλες

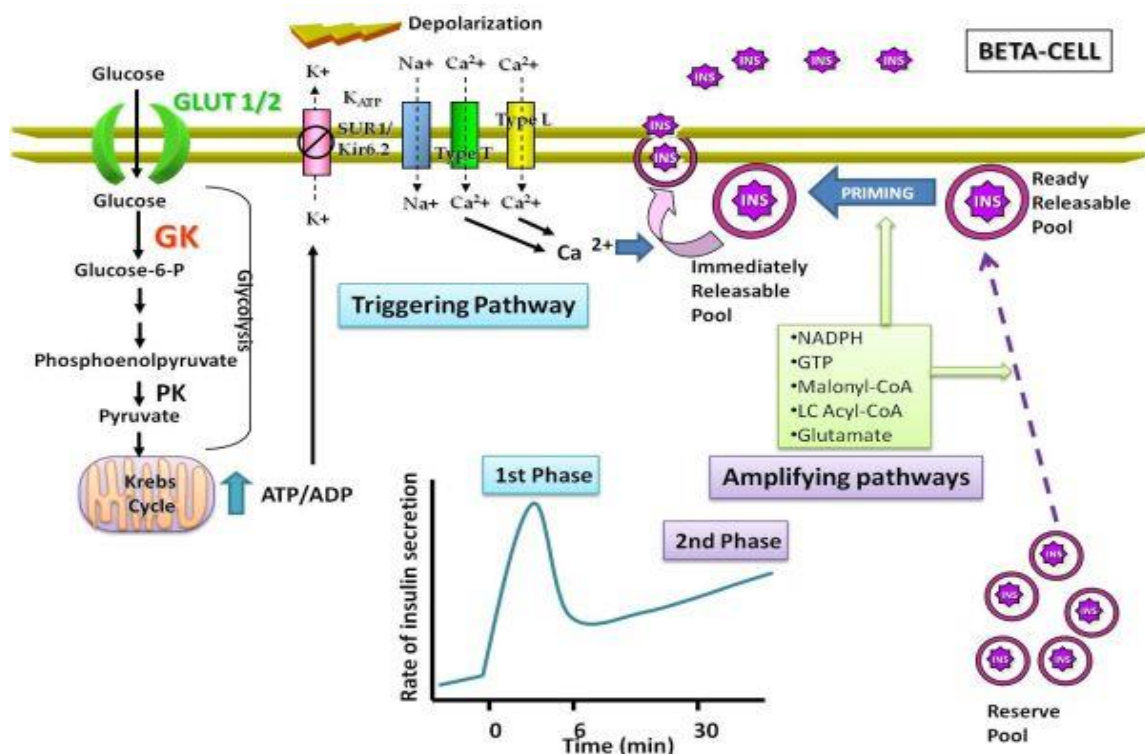
Z. Σπάνιες μορφές αυτοάνοσου ΣΔ

H. Άλλα γενετικά σύνδρομα συσχετιζόμενα με ΣΔ

3.4 ΤΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο ΣΔ αποτελεί μια μεταβολική ασθένεια που έχει αρκετές αιτιολογικές βάσεις, ωστόσο κυρίως χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, δηλαδή την αυξημένη συγκέντρωση σακχάρου στο αίμα, από τη διατάραξη του μεταβολισμού της γλυκόζης, αλλά και ως αποτέλεσμα μειωμένης έκκρισης και ευαισθησίας της ινσουλίνης στα κύτταρα των ιστών του σώματος. Αυτές οι μεταβολικές πορείες ενέχουν κάποιους μηχανισμούς που αποτελούν και τη μοριακή αλλά και φυσιολογική βάση της νόσου, όπου και εμπλέκονται στη δυσλειτουργία του μεταβολισμού και εμφάνιση του ΣΔ.

Η τροφή που προσλαμβάνεται από τον οργανισμό, περνάει μέσα από τη διαδικασία της πέψης. Εκεί οι τροφές όπως λίπη, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες κ.α. διασπώνται σε μικρότερα μόρια για να απορροφηθούν. Από τη διάσπαση παράγεται γλυκόζη η οποία απορροφάται και περνά στη κυκλοφορία του αίματος για να κατευθυνθεί προς του ιστούς και στα κύτταρα ως τελικοί παραλήπτες. Παρόμοια, ένα άλλο μόριο-ορμόνη, η ινσουλίνη, που παράγεται από το πάγκρεας, απελευθερώνεται επίσης στη κυκλοφορία του αίματος. Η ορμόνη αυτή εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος μετά το φαγητό¹⁷ (Εικόνα 5).

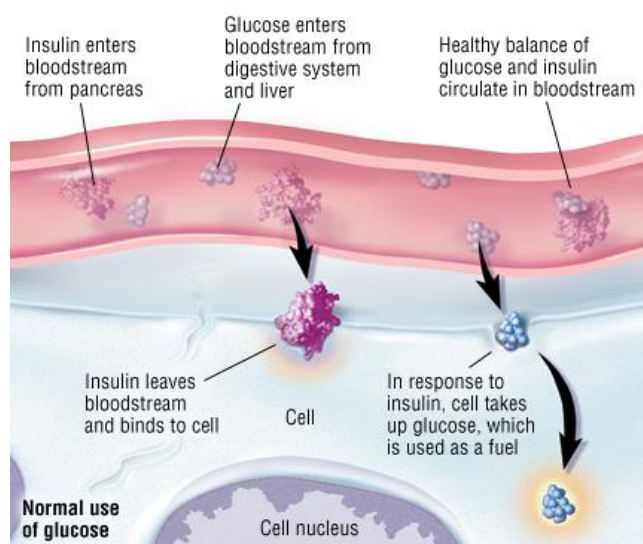


Εικόνα 5. Η φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα

Η κυκλοφορούσα γλυκόζη πρέπει να περάσει μέσα στα κύτταρα ώστε να ακολουθήσει η μεταβολική τύχη της. Η είσοδος της γλυκόζης δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης στα ζωικά κύτταρα γίνεται μέσω των μεταφορέων γλυκόζης (GLUT-). Η οικογένεια των μεταφορέων γλυκόζης έχει 5 μέλη με διακριτούς ρόλους. Οι GLUT-1 και GLUT-3 υπάρχουν σχεδόν σε όλα τα κύτταρα των θηλαστικών και είναι υπεύθυνα για τη βασική πρόσληψη της γλυκόζης. Οι μεταφορείς επιτρέπουν την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα των ιστών με σταθερή ταχύτητα. Ο μεταφορέας γλυκόζης GLUT-4 μεταφέρει γλυκόζη στα μυϊκά κύτταρα και στα κύτταρα του λιπώδη ιστού^{18,19}. Η μεταγευματική κατάσταση διεγείρει στην αύξηση των μεμβρανικών υποδοχέων στους μυς για την απορρόφηση της γλυκόζης. Η ποσότητα των μεταφορέων αυξάνεται στις μυϊκές ίνες με δραστηριότητα ασκήσεων αντοχής. Ο GLUT-5 βρίσκεται στο λεπτό έντερο και η κύρια λειτουργία του είναι η μεταφορά φρουκτόζης. Τέλος ο υποδοχέας GLUT-2 απαντάται στο ήπαρ και τα β κύτταρα του παγκρέατος στους επίμυς, ενώ στο πάγκρεας εμφανίζεται μόνο μέχρι την ηλικία των 2 ετών και στη συνέχεια αντικαθίστανται από τον GLUT-1. Το πάγκρεας μπορεί να αντιληφθεί την τα επίπεδα γλυκόζης οπότε και να ρυθμίσει αντίστοιχα την έκκριση ινσουλίνης. Η ρύθμιση αυτή είναι σημαντική καθώς η γλυκόζη πρέπει να απορροφηθεί για να υπάρχει ισορροπία, ενώ η παραμονή της στη κυκλοφορία είναι σήμα δυσλειτουργίας που μπορεί να δείχνει προδιαβήτη. Η μεταφορά της γλυκόζης εσωτερικά του κυττάρου των ιστών του οργανισμού ακολουθεί μεταβολικές διεργασίες όπου μέσα από αυτές της γλυκόλυσης, του κύκλου του Krebs και της αναπνευστικής αλυσίδας θα παραχθεί ATP, δηλαδή ενέργεια. Ωστόσο ένα μέρος της στα β-κύτταρα του παγκρέατος θα χρησιμοποιηθεί για να κλείσουν τα κανάλια Καλίου και αντίστοιχα να αναδιαμορφωθούν έτσι ώστε να ανοίξουν τα κανάλια Νατρίου και Ασβεστίου με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου και που δίνει το σήμα της εξωκυττάρωσης των άμεσων ποσοτήτων ινσουλίνης του β-κυττάρου^{18,19}. Ο παραπάνω μηχανισμός είναι και η πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης και ακολουθείται από μια δεύτερη φάση διέγερσης όπου και μέσα από ένα καταρράκτη αντιδράσεων ενεργοποιούνται οι αποθηκευμένες ποσότητες της ορμόνης. Παρόμοια, για περαιτέρω ανάγκες, μεταγραφικοί παράγοντες επεκτείνουν τη σύνθεσή της μέσω πρωτεινοσύνθεσης. Η ινσουλίνη αυτή που απελευθερώνεται περνάει στη κυκλοφορία μειώνοντας και τη ποσότητα του σακχάρου στο αίμα. Στις καταστάσεις όπου το πάγκρεας δεν ανταποκρίνεται στη απαιτούμενη παραγωγή ινσουλίνης ή η ινσουλίνη που παράγεται δεν επιτελεί σωστά τη λειτουργία της, έχει

ως αποτέλεσμα η γλυκόζη να μην εισέρχεται στα κύτταρα προκαλώντας τους δυσλειτουργία αλλά και να παραμένει στη κυκλοφορία αυξάνοντας τα επίπεδα σακχάρων οδηγώντας σε εκδήλωση της παθολογικής κατάστασης, εν προκειμένου του ΣΔ.

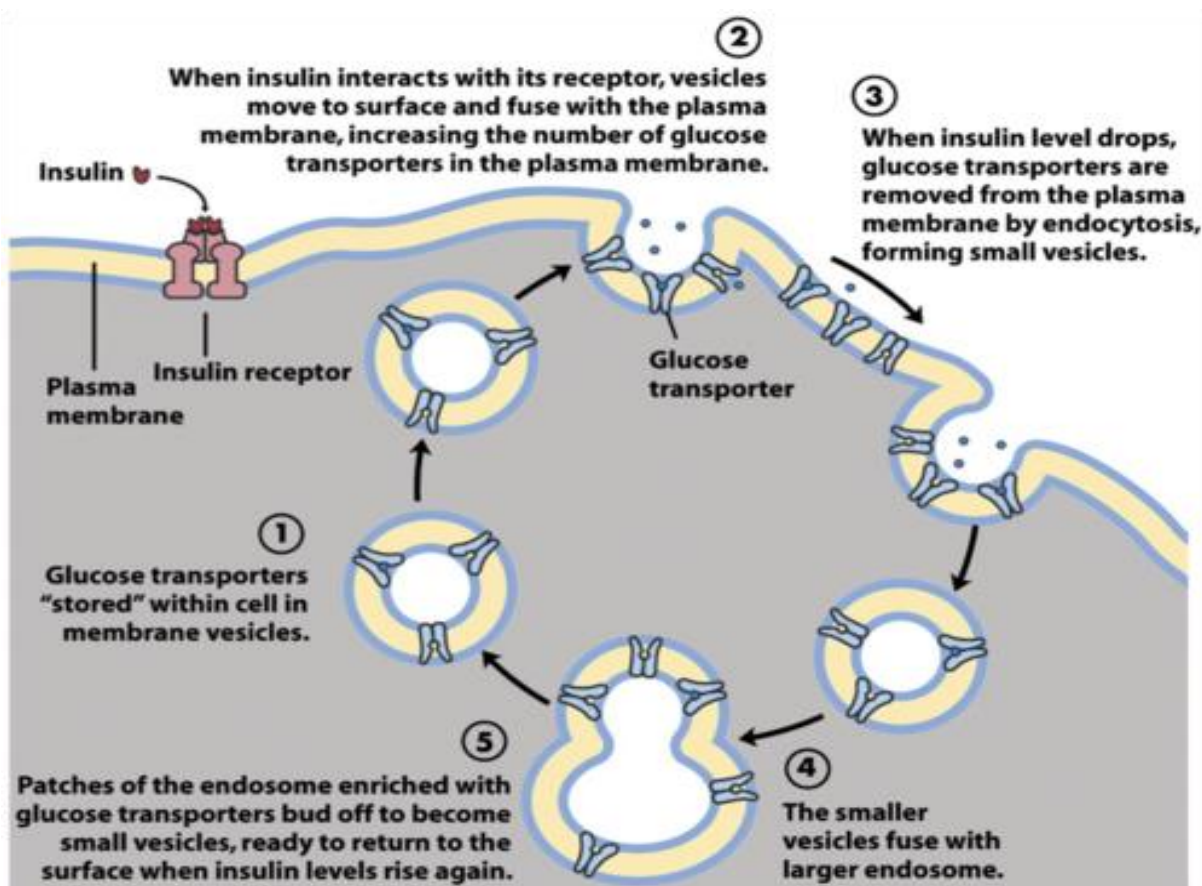
Μετά την έκκριση ινσουλίνης ακολουθεί στην φυσιολογική αλυσίδα των γεγονότων είναι η απορρόφηση από τα κύτταρα του οργανισμού της γλυκόζης με σκοπό την μετατροπή της σε ενέργεια, για να καλύψουν τις ανάγκες λειτουργίας και ανάπτυξή τους (εικόνα 6). Ωστόσο, η γλυκόζη δεν μπορεί να εισχωρήσει στα κύτταρα χωρίς την παρουσία της ινσουλίνης. Αυτό επιτυγχάνεται με τη συνεργασία της ινσουλίνης, του υποδοχέα της ινσουλίνης στα κύτταρα, της γλυκόζης και του μεταφορέα γλυκόζης στα κύτταρα.



Εικόνα 6. Ινσουλίνη και Γλυκόζη συνεργάζονται για τη μεταφορά της δεύτερης μέσα στο κύτταρο²⁰

Η ινσουλίνη συνδέεται στο κύτταρο μέσω των υποδοχέων ινσουλίνης και τους ενεργοποιεί. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης μέσω σηματοδοτικού καταρράκτη αντιδράσεων διεγείρει την μετακίνηση των μικρών εγκλείστων με τους μεταφορείς γλυκόζης προς τη πλασματική μεμβράνη όπου και συντήκονται. Κατά τη διαδικασία αυτή η ινσουλίνη με την πρόσδεσή της ενεργοποιεί τον υποδοχέα μέσα από φωσφορυλίωση. Ενδοκυτταρικά ο υποδοχέας έχει θέσεις σύνδεσης άλλων υποστρωμάτων όπως το υπόστρωμα υποδοχέων της ινσουλίνης (Insulin-Receptor Substrates, IRS) που επίσης ενεργοποιούνται με φωσφορυλίωση και με τη σειρά τους ενεργοποιούν, τη PIP₃ η οποία φωσφορυλιώνει ενεργοποιεί περαιτέρω κινάσες όπως τη Akt²¹. Η ενεργή Akt δεν δεσμεύεται στη μεμβράνη και έχει την ικανότητα να

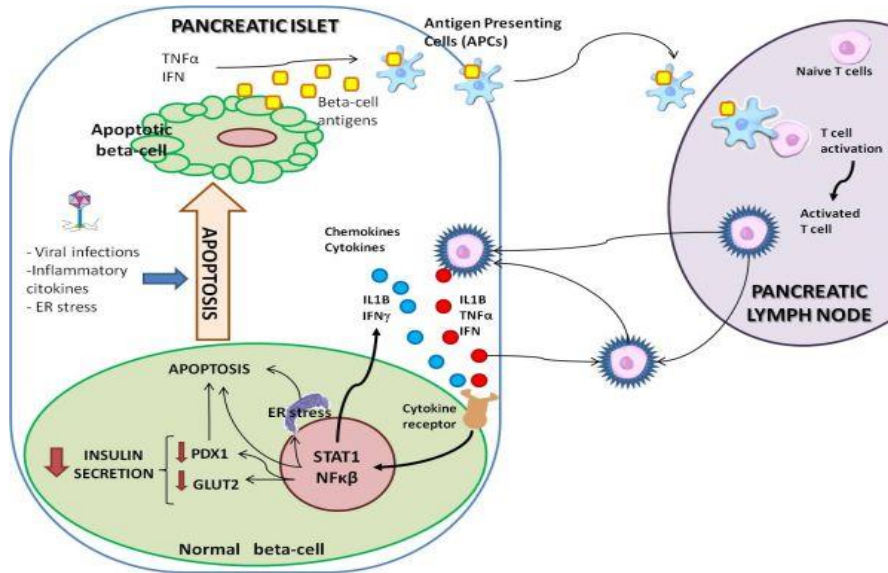
διαχέεται μέσα στο σύνολο της έκτασης του κυττάρου. Με τον τρόπο αυτό φωσφορυλιώνει στόχους που εμπλέκονται στην μετακίνηση των υποδοχέων GLUT-στη μεμβράνη, αλλά και διεγείρει ένζυμα για τη σύνθεση του γλυκογόνου. Μετά την ενεργοποίησή τους, οι μεταφορείς γλυκόζης προς τη πλασματική μεμβράνη και με την σύντηξη στη μεμβράνη, οι μεταφορείς είναι ενεργοί να μεταφέρουν εσωτερικά την εξωκυττάρια γλυκόζη. Μόλις τα επίπεδα της γλυκόζης μειωθούν οι υποδοχείς επαναδιαμορφώνουν τα ενδοσώματα μέσα στο κυτταρόπλασμα, ώστε να επανέλθουν στην επιφάνεια για την είσοδο γλυκόζης στο κύτταρο (Εικόνα 7)²².



Εικόνα 7. Η αποκάλυψη στη επιφάνεια των υποδοχέων GLUT- στα κύτταρα

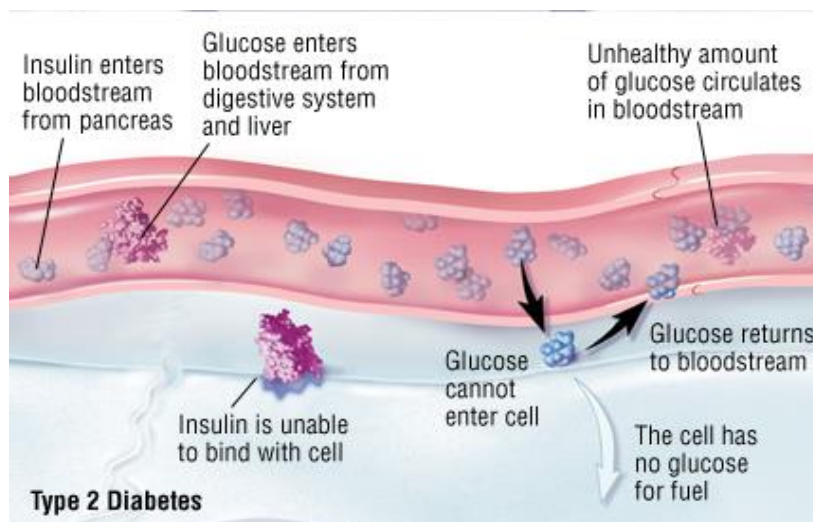
Κατά το μη φυσιολογικό μηχανισμό όπου εκδηλώνεται ο ΣΔ, τα ποσοστά γλυκόζης εξωκυτταρικά στο αίμα είναι αυξημένα (υπεργλυκαιμία). Με τον ΣΔ1 τα β-κύτταρα καταστρέφονται και οδηγούνται σε απόπτωση μέσω αυτοάνοσου μηχανισμού οπότε παρατηρείται ανεπάρκεια ινσουλίνης και η γλυκόζη δεν μπορεί να απορροφηθεί από τα κύτταρα. Σύμφωνα με αυτό φλεγμονώδης κυτοκίνες παράγονται από τα ενεργά T-κύτταρα, όπως ο TNF-α, η IL-18, ο INF και άλλοι και οδηγούν σε

ενεργοποίηση παραγόντων όπως ο NFκβ και οSTAT-1 που προχωρούν τη διαδικασία της απόπτωσης¹⁷. Κατά τη καταστροφή των β-κυττάρων παράγονται εκ νέου φλεγμονώδης κυτοκίνες με αποτέλεσμα η διαδικασία να συνεχίζεται και να ενισχύεται περαιτέρω στα πλαίσια της αυτοάνοσης παθολογικής κατάστασης (Εικόνα 8).



Εικόνα 8. Σχηματική αναπαράσταση της καταστροφής των β-κυττάρων στο ΣΔ1

Με τον ΣΔ2 εντοπίζεται ανεπάρκεια ινσουλίνης με ινσουλινοαντίσταση και δεν γίνεται σύνδεσή της στα κύτταρα με σκοπό να μην ενεργοποιούνται οι Glut4 υποδοχείς και η γλυκόζη να παραμένει στον εξωκυττάριο χώρο (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Σχηματική αναπαράσταση της ανεπάρκειας απορρόφησης της γλυκόζης από κύτταρα (ΣΔ2)²⁰

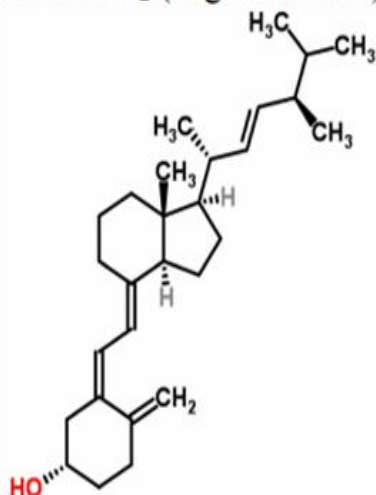
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο - Η ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

4.1 Η ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

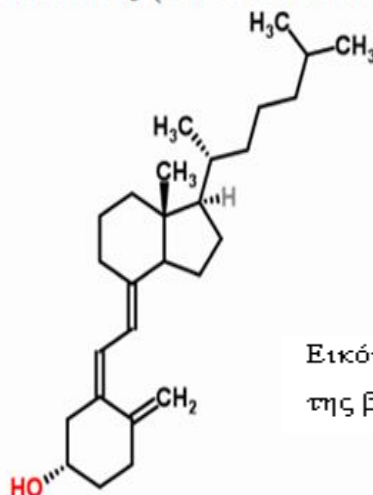
Η μελέτη της βιταμίνης D έχει εξελιχθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Ο πρωταρχικός φυσιολογικός ρόλος της βιταμίνης-D στη συμβολή της στο μεταβολισμό του ασβεστίου και των οστών για διατήρηση της σταθερότητας εξωκυτταρικών και ενδοκυτταρικών συγκεντρώσεων ασβεστίου και φωσφόρου, όπως έχει αποδειχτεί στην νόσο της ραχίτιδας, έχει επεκταθεί και σε άλλες εξίσου σημαντικές δράσεις της βιταμίνης D για την διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του οργανισμού²³⁻²⁵. Η σύνδεσή της με ανεπάρκεια και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις έστρεψαν το ενδιαφέρον μελέτης της και σε άλλα βιοχημικά μονοπάτια. Νοσήματα όπως αυτοάνοσα, καρδιαγγειακά, νευρολογικές διαταραχές κ.α. είναι μερικές μόνο από τις ενοχοποιημένες διαταραχές όπου συσχετίστηκαν με τα μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης-D. Από αυτά τα καρδιαγγειακά αλλά και τα προβλήματα παχυσαρκίας όπως και του μεταβολικού συνδρόμου εμφάνισαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω και της εξέλιξης των παραπάνω σε ΣΔ^{26,27}.

Η βιταμίνη D συντίθεται κάτω από το δέρμα με την επίδραση τη ακτινοβολίας UVB. Ωστόσο μέχρι την ενεργή δομή της βιταμίνης-D, προηγούνται στάδια που ξεκινούν από τα πρόδρομα μόρια της βιταμίνης D₂ ή εργοκαλσιφερόλη που υπάρχει σε φυτά και μύκητες και της βιταμίνης D₃ ή χοληκαλσιφερόλη που εκτός από το σχηματισμό της μέσω της ακτινοβολίας μπορεί να γίνει και πρόληψή της μέσω διατροφής καθώς υπάρχει σε αυγά, ιχθυέλαια και δημητριακά (εικόνα 10).

Vitamin D₂ (Ergocalciferol)



Vitamin D₃ (Cholecalciferol)



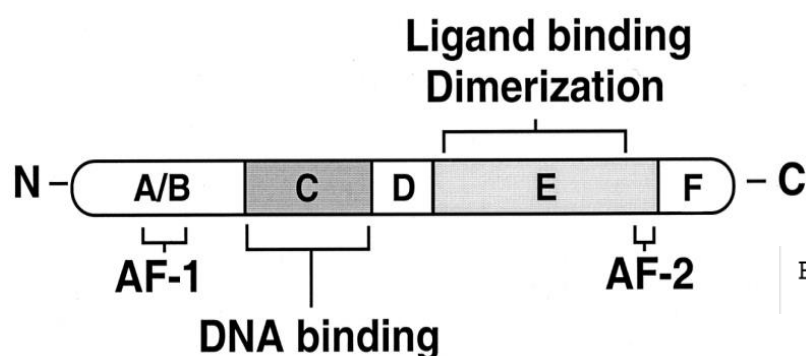
Εικόνα 10.Οι πρόδρομες μορφές της βιταμίνης D^{28,29}

Η αρχική της μορφή 7- διυδροχοληστερόλη, σχηματίζει τη προβιταμίνη D₃ όταν ηλιακή υπεριώδης ακτινοβολία που επιδρά στο δέρμα, προκαλεί φωτόλυση και μέσω θερμικής ισομερίωσης σε βιταμίνη-D₃³⁰. Έπειτα προωθείται μέσω των υδρόφοβων αλυσίδων λιπαρών οξέων εξωκυτταρικά και από εκεί μεταβαίνει στα τριχοειδή του δέρματος. Φτάνοντας στο ήπαρ, η D₃ υδροξυλιώνεται στον άνθρακα της 25 θέσης της πλάγια αλυσού μέσω ενζύμου που βρίσκεται στα μιτοχόνδρια και στα μικροσώματα των ηπατικών κυττάρων. Από το ένζυμο αυτό της 25-υδροξυλάσης, η CYP2R1 προκύπτει η 25-υδροξυ-βιταμίνη D [25(OH)D]. Το προϊόν αυτό είναι και ο κύριος μεταβολίτης στη κυκλοφορία και ο χρόνος ημιζωής του είναι 2 βδομάδες. Είναι επίσης λιποδιαλυτή και αποθηκεύεται στους μυς και το λιπώδη ιστό. Η 25(OH)D είναι και ο καλύτερος δείκτης της βιταμίνης D που αποκτάται είτε από την σύνθεση έσω ακτινοβολίας είτε μέσω πρόσληψης από τη διατροφή. Στο τελευταίο στάδιο, η 25(OH)D που καταλήγει στους νεφρούς, μετατρέπεται μετά από δεύτερη υδροξυλίωση σε 1,25-διυδροξυ-βιταμίνη-D που αποτελεί και το ενεργό μόριο της βιταμίνης-D. Την αντίδραση στους νεφρούς την καταλύει το ένζυμο 1α-υδροξυλάση (CYP27B1). Στα νεφρά δημιουργείται και μια δεύτερη λιγότερο ενεργή μορφή, η 24,25(OH)₂D από την 24 υδροξυάση, τη CYP24. Η ενεργότητα του ενζύμου της υδροξυλάση εξαρτάται μέσω διέγερσης από τη παραθυροειδή ορμόνη (PTH) καθώς και από τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό^{31,32} και καταστέλλεται από τις ενεργές μορφές της βιταμίνης-D.

Η ενεργή βιταμίνη μεταφέρεται από τους νεφρούς στους διάφορους στόχους ασκώντας τοπική αλλά και συστηματική δράση. Η πρωτεΐνη σύνδεσης της βιταμίνης-D αλλά και των μεταβολιτών της (όπως και τη 25[OH]D) στη κυκλοφορία του αίματος, η VDBP (vitamin d binding protein), είναι πρωτεΐνη υψηλής πολυμορφίας και η παρουσία της ρυθμίζεται από ένα γονίδιο υψηλού πολυμορφισμού πλούσιο σε GC³³. Κατά την τοπική της δράση ενεργεί σε μακροφάγα και μονοκύτταρα όπου και έχει ρόλο κυτοκίνης. Συνδέεται επίσης και με μια σειρά στερολών και έχει ρόλο στη φλεγμονή και ανοσία ενώ ανεπάρκειά της έχει συσχετιστεί με αυτοάνοσα³⁴ νοσήματα όπως και ο ΣΔ1. Συστηματικά η ενεργός βιταμίνη-D μεταφέρεται για να δράσει στα κύτταρα στόχους. Εκεί εισέρχεται μέσα στο κύτταρο όπου και συνδέεται με τον υποδοχέα VDR (Vitamin D Receptor) και που βρίσκεται στο πυρήνα του κυττάρου. Ο VDR είναι μέλος της οικογένειας πυρηνικών υποδοχέων στερολών-θυρεοειδών ορμονών.

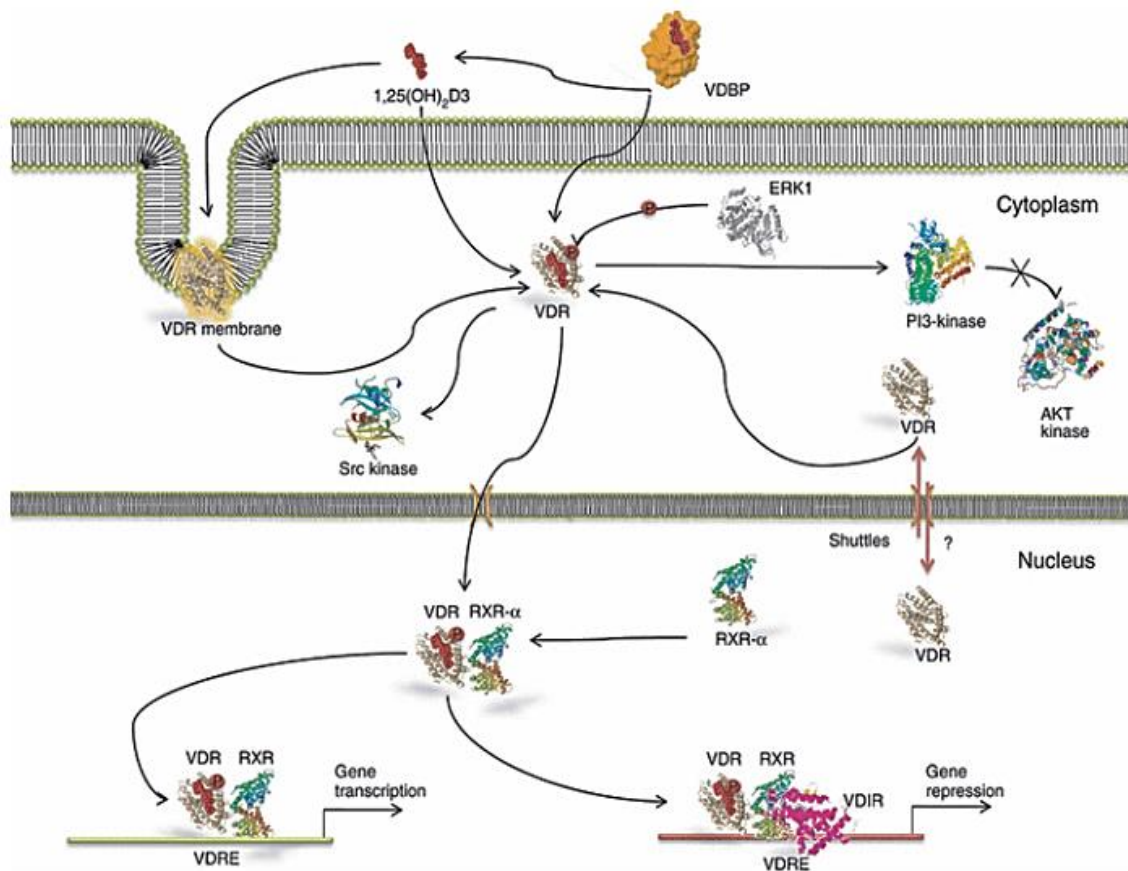
Ο φυσιολογικός ρόλος της καλσιτριόλης (βιταμίνης-D), είναι η διέγερση της απορρόφησης και χρήσης του ασβεστίου και του φωσφόρου από το ερειστικό σύστημα., ενώ συνεργαζόμενη με της παραθυρεοειδείς ορμόνες αλλά και τη καλσιτονίνη επιτυγχάνεται ρύθμιση του ασβεστίου στο αίμα ανάλογα με τις απαιτήσεις του οργανισμού καθώς και για ρύθμιση των διαφόρων διαδικασιών των οστών όπως η πρόσληψη ή απομάκρυνση του ασβεστίου. Αυτή η διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου επεκτείνεται και στο έντερο, στους νεφρούς όπως και σε άλλους ιστούς και όργανα. Η μείωση στα επίπεδα ασβεστίου στο πλάσμα, έχει ως αποτέλεσμα την διέγερση της PTH που ενεργοποιεί τη παραγωγή καλσιτριόλης από το κυκλοφορούν παράγωγο, τη 25(OH)D της κυκλοφορίας του αίματος.

Μέσα στο κύτταρο, η ενεργή μορφή της βιταμίνης-D, η 1,25(OH)2D, ενώνεται με τους υποδοχείς της VDR. Η σύνδεση ολοκληρώνεται με τη δημιουργία ενεργού συμπλόκου που το αποτελούν η βιταμίνη-D, ο VDR και ο υποδοχέας του ρετινοειδούς X, RXR (Retinoid X Receptor). Μαζί δημιουργούν ένα ετεροδιμερές σύμπλοκο που ενεργεί ως μεταγραφικός παράγοντας., εντοπίζοντας τα στοιχεία πάνω στο γενετικό υλικό του πυρήνα που υπόκεινται σε μεταγραφή από το σύμπλοκο³⁵. Ως μεταγραφικός παράγοντας ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που έχουν διάφορες δράσεις και βιοχημικά μονοπάτια. Ο υποδοχέας VDR περιλαμβάνει έξι τμήματα, τα A, B, C, D, E και F όπου τα C και E είναι τα λειτουργικά. Αυτοί οι δύο τύποι αποτελούν και τις δύο διακριτές περιοχές όπου στη C που εντοπίζεται στο αμινοτελικό άκρο (N-terminal), υπάρχει ο DNA-Binding Domain (DBD) και προσδένεται στη περιοχή στόχο του γενετικού υλικού, ενώ στην E προς το καρβοξυτελικό άκρο (C-terminal) βρίσκεται ο Ligand-Binding Domain (LDB) όπου προσδένει τη 1,25-(OH)2-Vit D3 (εικόνα 11)³⁶. Αυτή η δεύτερη σύνδεση στο LDB παρουσιάζει υψηλή συγγένεια για τη πρόσδεση της βιταμίνης-D, ενώ επάγει και τη σύνδεση με τον RXR. Οι VDR υποδοχείς έχουν εντοπιστεί σχεδόν σε κάθε ιστό του ανθρώπινου σώματος^{37,38}.



Εικόνα 11. Η δομή του υποδοχέα VDR

Το γονίδιο του υποδοχέα βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12 θέση q12-q14 και πολυμορφισμοί (Restriction Fragment Length Polymorphisms - RFLPs) που έχουν εντοπιστεί σε αυτό έχουν ενοχοποιηθεί ότι εμπλέκονται σε διάφορες ασθένειες, όπου ο υποδοχέας της βιταμίνης-D υπολειτουργεί μέχρι ακόμη να έχει χάσει πλήρως τη λειτουργία του^{39,40}. Το ενεργό σύμπλοκο με τη σειρά του αναγνωρίζει συγκεκριμένες αλληλουχίες στο γονιδίωμα όπου και προσδένεται. Η λειτουργία του ως μεταφραστικός παράγοντας του συμπλόκου, ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση είτε επάγοντας είτε αναστέλλοντας στην μεταγραφή της αλληλουχίας. Οι αλληλουχίες αυτές ονομάζονται VDREs (Vitamin D Responsive Elements) και η πρόσδεση γίνεται στη περιοχή του επαγωγέα (promoter) των γονιδίων^{41,42}. Για τα οστά, η ενεργή μορφή της βιταμίνης-D, η 1,25(OH)₂D₃ εντοπίζεται από τους υποδοχείς της στους οστεοκλάστες. Η σύνδεσή της προκαλεί τη διέγερση έκφρασης του ενεργοποιητή υποδοχέα της NFκB ligand (RANKL - Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B Ligand) ο οποίος είναι από τους κύριους ρυθμιστές της οστεοκλαστικής οστικής απορρόφησης⁴³(εικόνα 12)⁴⁴.



Εικόνα 12. Η ενεργοποίηση του πυρηνικού μεταγραφικού συμπλόκου VDR-RXR από τη βιταμίνη-D

4.2 ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Η κύρια πηγή της βιταμίνης-D αποτελεί η ηλιακή ακτινοβολία, ωστόσο εκτός από τη σύνθεσή της μπορεί να προσληφθεί και μέσω της τροφής⁴⁵. Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία του δέρματος είναι η κύρια πηγή σύνθεσης της βιταμίνης D3 ή χοληκαλσιφερόλης. Ωστόσο η ποσότητα που συντίθεται εξαρτάται από μια σειρά παράγοντες όπως από την διάρκεια και επιφάνειας έκθεσης του δέρματος, την ηλικία του ατόμου κ.α. Η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, αν ο χρόνος έκθεσης εξαρτάται και από το γεωγραφική θέση, είναι αρκετή για το οργανισμός καθώς ένα διάστημα 15-20 λεπτών μεταξύ 10 με 2 δηλαδή τις μεσημεριανές ώρες, είναι αρκετό ώστε να παραχθούν από 1000 έως 2000 μονάδες (IU) βιταμίνης-D. Από τη διατροφή, οι μεγαλύτερες ποσότητες συγκέντρωσης της βιταμίνης-D απαντώνται σε ιχθυοτροφές πλούσιες σε λιπαρά όπως ο σολομός, οι σαρδέλες, το σκουμπρί αλλά και τροφές όπως το συκώτι και τα αυγά. Στις υπόλοιπες υπάρχουν ίχνη βιταμίνης-D (πίνακας 6)⁴⁶⁻⁴⁸.

Πίνακας 6. Ποσότητες της βιταμίνης-D σε διάφορες τροφές

Food	IUs per serving*	Percent DV**
Cod liver oil, 1 tablespoon	1,360	340
Salmon, cooked, 3.5 ounces	360	90
Mackerel, cooked, 3.5 ounces	345	90
Tuna fish, canned in oil, 3 ounces	200	50
Sardines, canned in oil, drained, 1.75 ounces	250	70
Milk, nonfat, reduced fat, and whole, vitamin D-fortified, 1 cup	98	25
Margarine, fortified, 1 tablespoon	60	15
Ready-to-eat cereal, fortified with 10% of the DV for vitamin D, 0.75-1 cup (more heavily fortified cereals might provide more of the DV)	40	10
Egg, 1 whole (vitamin D is found in yolk)	20	6
Liver, beef, cooked, 3.5 ounces	15	4
Cheese, Swiss, 1 ounce	12	4

Η πρόσληψη βιταμίνης-D μέσω της διατροφής υπολογίζεται μόνο στο 10% των ημερήσιων αναγκών ενώ μέσω της σύνθεσης από τον οργανισμό μπορεί να ξεπεράσει και το 90%. Αυτό είναι σε είναι δυνατόν να προκαλέσει έλλειψη σε άτομα συγκεκριμένων γεωγραφικών περιοχών με μικρή ηλιοφάνεια. Επιπλέον μια σειρά παθολογικών καταστάσεων αλλά η απουσία άσκησης όπως και η φύση της εργασίας

δημιουργούν τις συνθήκες ανεπάρκειας για τη βιταμίνη-D. Η ραχίτιδα είναι η πρώτη ασθένεια που συνδέθηκε ευθέως με έλλειψη της βιταμίνης-D, ωστόσο το ενδιαφέρον για τις ευεργετικές επιδράσεις της βιταμίνης-D είναι πως αυτή η παραμορφωτική νόσος για τις νεότερες ηλικίες στις εκβιομηχανισμένες δυτικές κοινωνίες, αναστράφηκε ύστερα από διαρκής έκθεση πολλών μηνών στην ηλιακή ακτινοβολία⁴⁹. Σήμερα ένα τεράστιο κομμάτι του πληθυσμού παγκοσμίως που αγγίζει το ένα δισεκατομμύριο εμφανίζει μειωμένη, ανεπαρκής έως και έλλειψη σύνθεσης ή και πρόσληψης της βιταμίνης-D από τον οργανισμό⁵⁰⁻⁵².

Για την μέτρηση της βιταμίνης-D δεν χρησιμοποιείται η ενεργή μορφή της αλλά γίνεται μέσω των συγκεντρώσεων της 25(OH)D που κυκλοφορεί στο αίμα. Ο υπολογισμός των επιπέδων της 25(OH)D αποτελεί και μια καλή καταγραφή της συνολικής παραγωγής ενεργή βιταμίνης-D είτε μέσω σύνθεσης είτε μέσω πρόσληψης ποσότητας που απορροφάται στο έντερο από τη διατροφή⁵³.

Τα επίπεδα της βιταμίνης-D στον οργανισμό μετρώνται είτε ως ng/ml είτε ως nmol/l και αναφέρονται ως τιμές της 25(OH)D στον ορό στον παρακάτω πίνακα⁵⁴⁻⁵⁶:

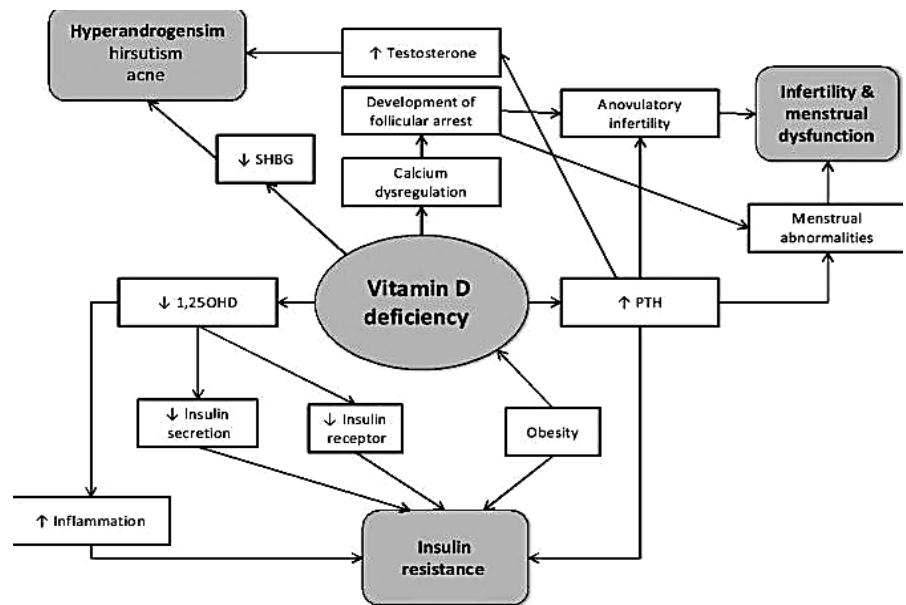
Πίνακας 7. Τα όρια της βιταμίνης-D

nmol/L	ng/mL	Κλινική Εικόνα
< 75	< 20	Παρατηρείται από έλλειψη έως σοβαρή έλλειψη της βιταμίνης-D
50-75	21-29	Αναφέρεται ως ανεπάρκεια της βιταμίνης-D
75-250	30-100	Αναφέρεται ως επάρκεια της βιταμίνης-D
>250	>100	Παρατηρείται τοξικότητα της βιταμίνης-D για τον οργανισμό

4.3 Η ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΟΥ ΣΔ ΜΕ ΤΗ Vit-D

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης-D εμφανίζεται όλο και πιο συχνά σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες και παρουσιάζει συσχέτιση με διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Μία από αυτές είναι η και η σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο χαμηλό επίπεδο χαμηλής βιταμίνης-D και παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου όπως παχυσαρκία, υπέρταση κ.α. όπως αυτές αναφέρονται σε διάφορες μελέτες (Diabetes Care 2009,32,127, BMC Medicine 2011, 9:85). Πράγματι τα τελευταία χρόνια μελέτες συσχετίζουν τη παχυσαρκία και το υψηλό BMI με τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης-D (Patrick, JCEM 2004, Cheug, Diabetes, 2010) (εικόνα 13)⁵⁷. Παρατηρήθηκε η βιταμίνη-D να είναι ουσιαστικά παγιδευμένη μέσα στο λιπώδη ιστό όπου και επιτείνεται λόγω μειωμένης κινητικότητας και λιγότερης έκθεσης στον ήλιο⁵⁸. Φαίνεται λοιπόν να σχετίζεται ο αυξημένος BMI με ελάττωση της βιταμίνης-D, ενώ αντίθετα η χαμηλή βιταμίνη να μην επηρεάζει τόσο τον BMI (PLOS Medicine 2013, 10 (2):54-66).

Εικόνα 13. Τα μονοπάτια με τα οποία εμπλέκεται η ανεπάρκεια της βιταμίνης-D

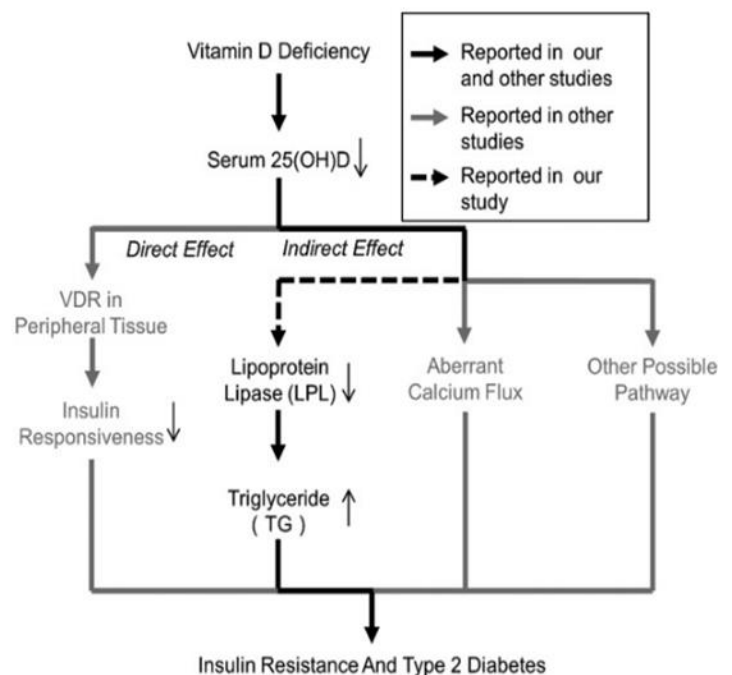
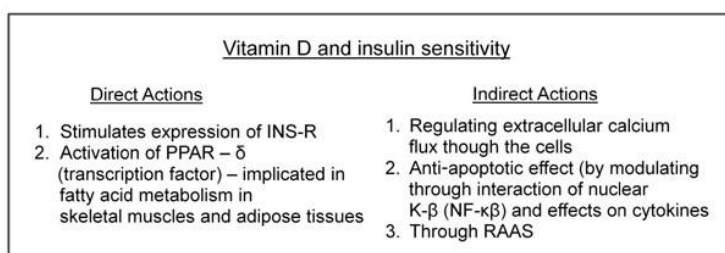
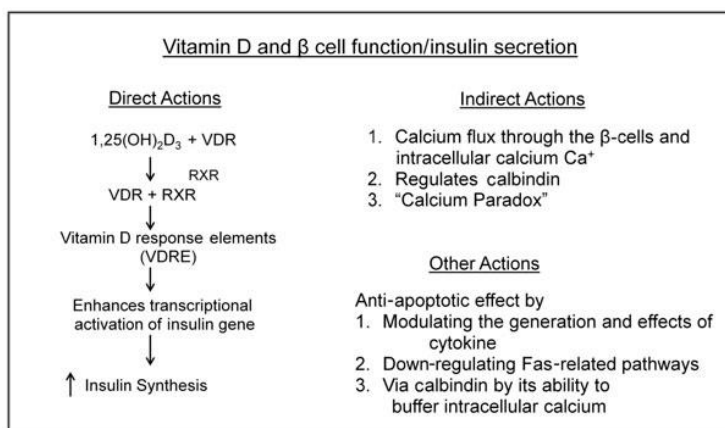


Μέσα από τις μελέτες αυτές για την σχέση έλλειψης βιταμίνης-D και οι κίνδυνοι για εκδήλωση παθολογικών καταστάσεων όπως του μεταβολικού συνδρόμου αλλά και μορφών ΣΔ, έστρεψαν την έρευνα προς αυτή τη κατεύθυνση. Η βιοχημική έρευνα και η μελέτη των μονοπατιών δράσης της βιταμίνης-D αποκάλυψε την ύπαρξη υποδοχέων VDR για τη βιταμίνη-D στα β-κύτταρα του παγκρέατος, που εμπλέκονται με τη δράση τους στη φυσιολογική παραγωγή της ινσουλίνης. Μέσα από πειραματικά δεδομένα και κυρίως από ζωικά μοντέλα, ανιχνεύτηκε ο υποδοχέας στο πάγκρεας. Με

το μηχανισμό όπως και στους περισσότερους ιστούς της συστηματικής δράσης της ενεργής μορφής της βιταμίνης-D, σημειώθηκε πως η έλλειψή της μετέβαλλε καθοδικά τα επίπεδα της ινσουλίνης^{59,60}. Αυτή η διερεύνηση έδειξε πως η βιταμίνη-D ενεργοποιεί το σύμπλοκο VDR-RXR και ως μεταγραφικός παράγοντας εντοπίζει στο γονιδίωμα συγκεκριμένα VDREs που με την έκφρασή τους μέσα από διάφορες μεταβολικές δράσεις, επηρεάζουν και την σύνθεση της ινσουλίνης⁶¹ (εικόνα 9).

Αυτή η σχέση, συνδέθηκε περαιτέρω με τις χαμηλές συγκεντρώσεις της βιταμίνης-D να ακολουθούνται από τη διαταραχή λειτουργίας των β-κυττάρων για την έκκριση της ινσουλίνης. Η χαμηλή συγκέντρωση της βιταμίνης-D σε επίπεδα μικρότερα από τα 30ng/ml, αυξάνουν κατά 2,5 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας και υπέρτασης. Παρόμοια ο κίνδυνος εκδήλωσης μεταβολικού συνδρόμου και ΣΔ2 σε αυτά τα επίπεδα παρουσιάζει αύξηση κατά 4 φορές⁶². Στον αντίποδα σε επίπεδα μεγαλύτερα των 32ng/ml, ο κίνδυνος αυτός για εκδήλωση ΣΔ μειώνεται κατά 42%.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η βιταμίνη-D δρα για την ρύθμιση της ινσουλίνης ακολουθεί δύο διαδρομές, την άμεση και την έμμεση. Κατά την άμεση το μόριο διέρχεται από τις κυτταρικές μεμβράνες στα β-κύτταρα, που εκτός από πυρηνικούς υποδοχείς (nVDR) εντοπίζονται και μεμβρανικοί (mVDR)⁶³⁻⁶⁷, το ενεργό σύμπλοκο διεγείρει συγκεκριμένα VDREs, τα οποία γονίδια με τη σειρά τους ενισχύουν τη μεταγραφική ενεργοποίηση του γονιδίου έκφρασης της ινσουλίνης.



Εικόνα 14. Οι δράσεις της Vit-D είτε άμεσα είτε έμμεσα και τα αποτελέσματα ανεπάρκειά της^{68,69}

Παρόμοια η μείωση των επιπέδων στο ορό της 25(OH)D, έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη συγκέντρωση της ενεργής βιταμίνης-D και μείωσης της διέγερσης έκφρασης της ινσουλίνης. Κατά τη έμμεση, η έκκριση της ινσουλίνης περνά μέσα από ασβεστιο-εξαρτώμενη διαδικασία και επηρεάζεται από την ροή του ασβεστίου ως άμεση απόκριση (Rapid Response, RR) μέσω της κυτταρικής μεμβράνης⁷⁰. Η βιταμίνη-D ρυθμίζει την καλμπινδίνη (calbindin)⁷¹ της πρωτεΐνης που συνδέεται με το ασβέστιο (calcium binding protein - CaBP) και βρίσκεται στα β-κύτταρα. Αυτή η δράση ρυθμίζει την διέγερση της ινσουλίνης μέσω της απελευθέρωσης του ενδοκυτταρικού ασβεστίου. Εκτός από τη ρύθμιση του ασβεστίου είναι η πιο γνωστή, πιστεύεται πως και άλλοι οδοί εμπλέκονται με τη βιταμίνη-D όπου και η έλλειψή της αυξάνει το κίνδυνο για ινσουλινοατνίσταση και ΣΔ2.

ΜΕΡΟΣ 2^ο – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο– ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σκοπός της έρευνας είναι η διερεύνηση μιας σειράς ερωτημάτων για την αποκάλυψη του ρόλου της Vit-D σε δείγμα ασθενών με ΣΔ, σε προ-διαβητικούς και σε υγιή δείγμα, ώστε να αναζητηθεί ο ρόλος της σε συσχέτιση με τους δείκτες παχυσαρκίας, BMI και RMR.. Για τις ανάγκες της έρευνας, μελετήθηκαν ο η βιταμίνη D, ο RMR, ο BMI, η HbA1c, ο VO₂, και πραγματοποιήθηκε επιμέρους διαχωρισμός ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και το κάπνισμα.

Οι τρεις ομάδες ελέγχθηκαν μεταξύ τους για τις παραμέτρους του φύλου, ηλικίας και του καπνίσματος σε σχέση με τον RMR και τον BMI και τη περίμετρο μέσης. Ο έλεγχος αυτός πραγματοποιήθηκε τόσο μεταξύ των παραμέτρων μιας ομάδας όσο και ανάμεσα στις ομάδες. Τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν είναι:

Υποθετικά ερωτήματα / σκοπός:

- Η διερεύνηση της συσχέτισης του RMR με το BMI και την περίμετρο μέσης
- Να διαπιστωθεί αν ο RMR συνδέεται με τη HbA1c σε πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων
- Να εκτιμηθεί ο καθορισμός της σχέσης των παραπάνω παραμέτρων ξεχωριστά σε διαφορετικές ομάδες αλλά και στο σύνολο του δείγματος
- Να διαπιστωθεί εάν επιπρόσθετοι παράγοντες όπως το φύλο, το κάπνισμα και η ηλικιακή κλάση επιδρούν στο RMR
- Του ρόλου των επιπέδων της Vit-D και του επιπέδων της HbA1c
- Της σύνδεσης της Vit-D και του VO₂, δηλαδή της ικανότητας πρόσληψης οξυγόνου στους ιστούς
- Του ρόλου των επιπέδων της Vit-D και της τιμής του RMR, δηλαδή του βασικού μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας, του εξεταζομένου
- Της σχέσης της τιμής Vit-D και του BMI

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο – ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η έρευνα διεξήχθη στα Κ.Α.Π.Η. της Περαίας, Επανωμής και Νέων Επιβατών του Ν. Θεσσαλονίκης. Για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης αξιολογήθηκαν 84 ευθυρεοειδικά άτομα άνω των 60 ετών, τα οποία χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Στην πρώτη ομάδα κατατάχθηκαν 42 άτομα με προδιαβήτη (IGT), στη δεύτερη 21 άτομα με ΣΔ και στη 21 άτομα στην ομάδα ελέγχου που τη αποτελούσαν άτομα χωρίς προδιαβήτη ή ΣΔ. Οι συμμετέχοντες κληθήκαν να απαντήσουν σε ερωτηματολόγια για το κλινικό προφίλ τους και καταγράφηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά.

Στην παρούσα μελέτη λήφθηκε υπόψη για πρώτη φορά η τιμή της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) λόγω της σχέσης που εμφανίζει με το μεταβολικό ρυθμό στον οργανισμό. Η TSH αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού για τις παθολογικές τιμές της, είναι κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα σε όλους τους συμμετέχοντες. Από τους μελετώμενους παράγοντες, η αναζήτηση σύνδεσης του RMR με τον BMI και τους μεταβολικούς δείκτες, είναι στοιχείο διερεύνησης αρκετών ερευνητών με παρατήρηση της συμπεριφοράς σε διάφορα πληθυσμιακά δείγματα με ΣΔ ή χωρίς.

Φυσική Ιατρική εξέταση

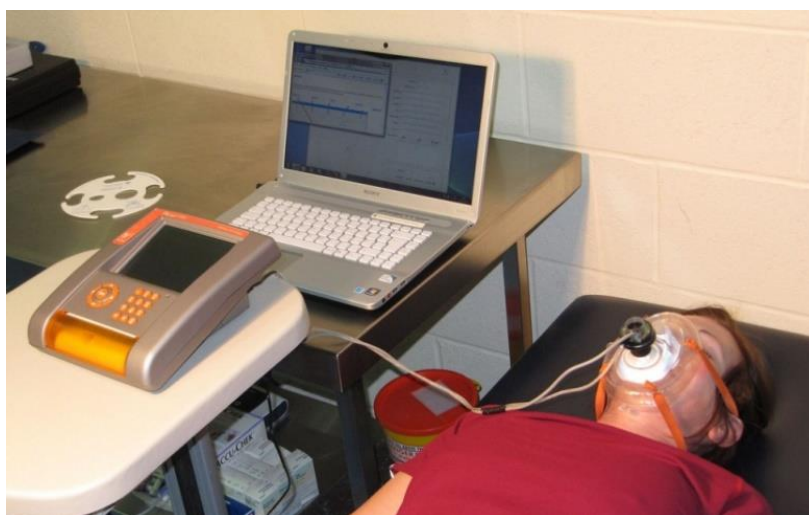
Για την διερεύνηση των επιστημονικών ερωτημάτων χρησιμοποιήθηκε η φυσική ιατρική εξέταση για το BMI καθώς και έγιναν και αιματολογικές μετρήσεις για τον HbA1c και εξέταση για το κριτήριο αποκλεισμού TSH. Κριτήριο αποκλεισμού από την έρευνα αποτέλεσε η τιμή TSH. Σε περιπτώσει όπου η μέτρησή της καταγραφόταν σε μη φυσιολογικά επίπεδα, ο εξεταζόμενος αποκλειόταν από την έρευνα. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκαν το επιτραπέζιο μεταβολικό σύστημα «Fitmate pro» (Serinth) για την εκτίμηση του RMR.

Το Επιτραπέζιο μεταβολικό σύστημα *Fitmate Pro*

Το Fitmate Pro επιτρέπει την εκτέλεση τεστ του Μεταβολικού Ρυθμού Ηρεμίας (RMR) και VO₂ εύκολα, γρήγορα και με μεγάλη ακρίβεια. Οι εξεταζόμενοι ακολουθούν τις οδηγίες του ιατρού πριν την μέτρηση και όπως και για την πλειοψηφία των ιατρικών εξετάσεων είναι απαραίτητο να μην έχουν καταναλώσει φαγητό για τουλάχιστον 4 ώρες πριν τη μέτρηση, να μην έχουν καταναλωθεί υγρά

(νερό, καφές, ροφήματα κτλ.) για τουλάχιστον 2 ώρες πριν τη μέτρηση, να μην έχει προηγηθεί έντονη φυσική δραστηριότητα ή άσκηση την ημέρα της μέτρησης και οι γυναίκες δεν πρέπει να βρίσκονται σε κύκλο εμμηνόρροιας.

Η διαδικασία περιλαμβάνει τον εξεταζόμενο να ξαπλώνει ήρεμος σε ένα κρεβάτι ή να κάθεται σε καρέκλα ή πολυθρόνα για 10-15 λεπτά και να αναπνέει μέσα από μία μάσκα. Το Fitmate Pro εμφανίζει τα αποτελέσματα και σχετικά μηνύματα ελέγχου ποιότητας (διαρροή μάσκας, μη αποδεκτό μοτίβο αναπνοής κλπ) για την ακρίβεια και πιστότητα της μέτρησης. Τα αποτελέσματα της μέτρησης τυπώνονται αυτόματα από τον ενσωματωμένο θερμικό εκτυπωτή και τίθενται άμεσα στη διακριτή ευχέρεια του ιατρού για να αναλύσει τις καταγεγραμμένες μετρήσεις. Το Fitmate Pro διαθέτει ένα πολύ δυνατό λογισμικό για τον υπολογιστή το οποίο τρέχει σε περιβάλλον Windows XP. Η εξέταση με το Fitmate Pro έχει κριθεί για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της και αναφέρεται όπως και χρησιμοποιείται σε πολλές μετρήσεις ρουτίνας όπως και ερευνητικά πρωτόκολλα⁷².



Εικόνα 22. Η ήρεμη διαδικασία μέτρησης του RMR με το FitMate Pro

Στατιστικό πακέτο SPSS 21

Τη συλλογή και αποθήκευση των δεδομένων και μετρήσεων, ακολούθησε η επεξεργασία και παραετροποίησή τους. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS 21 για την αναζήτηση των συσχετίσεων μεταξύ των ερευνητικών ερωτημάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Το σύνολο του δείγματος που αποτέλεσε την έρευνα αποτελούταν από 84 άτομα χωρισμένα σε τρεις ομάδες. Την ομάδα του Προ-διαβήτη (IGT) με 21 άτομα, την ομάδα του Διαβήτη (DM) με 21 άτομα και την ομάδα Ελέγχου (Control) με 42 άτομα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

Πίνακας 10. Σύνολα έρευνας

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Ομάδα ελέγχου	21	121,7619	26,64377	5,81415	109,6338	133,8900	38,00	167,00
Προδιαβήτης	42	120,1429	23,99042	3,70180	112,6669	127,6188	69,00	162,00
Διαβήτης	21	117,3333	41,93010	9,14990	98,2470	136,4197	63,00	209,00
Σύνολο	84	119,8452	29,69138	3,23960	113,4018	126,2887	38,00	209,00

Στην έρευνα συμμετείχαν συνολικά 29 άντρες και 55 γυναίκες.



Σχήμα 1. Ποσόστωση φύλων

Από την επεξεργασία των τιμών προέκυψαν οι παρακάτω συσχετίσεις ανά ομάδα μελέτης για τις παραμέτρους που μελετήθηκαν. Για τον έλεγχο χρησιμοποιήθηκε η δκιμασία T-Test

1. Ομάδα Προ-διαβήτη (IGT)

a. Σύνδεση RMR με το φύλο

ΦΥΛΟ

	Φύλο	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RMR	Άνδρες	10	117,9000	30,34780	9,59682
	Γυναίκες	32	120,8438	22,17396	3,91982

INDEPENDENT SAMPLES TEST

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
RMR	Equal variances assumed	1,579	,216	-,335	40	,739	-2,94375	8,78701	-20,70295	14,81545
	Equal variances not assumed			-,284	12,155	,781	-2,94375	10,36649	-25,49842	19,61092

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Μ.Ο του RMR μεταξύ ανδρών και γυναικών (P sig. 2(tailed) > 0.05).

b. Σύνδεση RMR με την ηλικία

ΗΛΙΚΙΑ

	Ηλικία	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RMR	<75	28	116,2857	23,93952	4,52414
	>75	14	127,8571	22,99450	6,14554

INDEPENDENT SAMPLES TEST

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
RMR	Equal variances assumed	,002	,961	-1,496	40	,143	-11,57143	7,73687	-27,20823	4,06537
	Equal variances not assumed			-1,516	27,079	,141	-11,57143	7,63122	-27,22726	4,08440

Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Μ.Ο του RMR μεταξύ των ατόμων που ήταν κάτω των 75 ετών και αυτών που ήταν από 75 ετών και άνω (P sig. 2(tailed) > 0.05).

ε. Σύνδεση RMR με το κάπνισμα

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

	Κάπνισμα	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RMR	ναι	5	102,6000	18,52836	8,28613
	όχι	37	122,5135	23,84979	3,92088

INDEPENDENT SAMPLES TEST

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
RMR	Equal variances assumed	,591	,446	-1,788	40	,081	-19,91351	11,13625	-42,42071	2,59368
	Equal variances not assumed			-2,172	5,959	,073	-19,91351	9,16697	-42,38213	2,55510

Δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Μ.Ο του RMR μεταξύ καπνιστών και μη (P sig. 2(tailed) > 0.05).

d. Σχέση RMR με BMI και Περιφέρεια Μέσης

ΟΜΑΔΑ ΠΡΟ-ΔΙΑΒΗΤΗ

		RMR	BMI	Περ. Μέσης
RMR	Pearson Correlation	1	-,163	,047
	Sig. (2-tailed)		,301	,769
	N	42	42	42
BMI	Pearson Correlation	-,163	1	-,314*
	Sig. (2-tailed)	,301		,043
	N	42	42	42
Περ. Μέσης	Pearson Correlation	,047	-,314*	1
	Sig. (2-tailed)	,769	,043	
	N	42	42	46

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Επιπλέον ελέγχτηκε με δοκιμασία συσχέτισης (Correlations) αν υπάρχει σχέση μεταξύ RMR, BMI, και Περιφέρεια Μέσης ανά δύο μέσα στη ομάδα του Προ-διαβήτη. Στατιστική σημαντικότητα με $p=0.043$ ($P \text{ sig. } 2(\text{tailed}) < 0,05$) έδωσε μόνο η σχέση του BMI με τη Περιφέρεια Μέσης με αρνητική συσχέτιση. Για της υπόλοιπες δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα ($P \text{ sig. } 2(\text{tailed}) > 0.05$).

2. Ομάδα Διαβήτη (DM)

a. Σύνδεση RMR με το φύλο

ΦΥΛΟ

	Φύλο	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RMR	Ανδρες	10	131,4000	47,50719	15,02309
	Γυναίκες	11	104,5455	33,27571	10,03300

INDEPENDENT SAMPLES TEST

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
RMR	Equal variances assumed	,715	,408	1,512	19	,147	26,85455	17,75818	-10,31375	64,02284
	Equal variances not assumed			1,487	15,961	,157	26,85455	18,06528	-11,44976	65,15885

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Μ.Ο του RMR μεταξύ των ανδρών και γυναικών (P sig. 2(tailed) > 0.05).

b. Σύνδεση RMR με την ηλικία

ΗΛΙΚΙΑ

	Ηλικία	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RMR	<75	11	110,5455	29,61204	8,92837
	>75	10	124,8000	53,05092	16,77617

INDEPENDENT SAMPLES TEST

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
RMR	Equal variances assumed	3,687	,070	-,770	19	,451	-14,25455	18,50986	-52,99612	24,48703
	Equal variances not assumed			-,750	13,822	,466	-14,25455	19,00410	-55,06347	26,55438

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Μ.Ο του RMR μεταξύ των ατομών που ήταν κάτω των 75 ετών και αυτών που ήταν από 75 ετών και άνω. (P sig. 2(tailed) > 0.05)

ε. Σύνδεση RMR με το κάπνισμα

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

	Κάπνισμα	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RMR	ναι	2	174,5000	48,79037	34,50000
	όχι	19	111,3158	37,68149	8,64473

INDEPENDENT SAMPLES TEST

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
RMR	Equal variances assumed	,077	,785	2,216	19	,039	63,18421	28,50647	3,51949	122,84893
	Equal variances not assumed			1,777	1,129	,304	63,18421	35,56658	-283,08187	409,45029

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Μ.Ο του RMR μεταξύ καπνιστών και μη (P sig. 2(tailed) > 0.05).

d. Σχέση RMR με BMI, Περιφέρεια Μέσης και HbA1c

ΟΜΑΔΑ ΔΙΑΒΗΤΗ

		RMR	BMI	Περ. Μέσης
RMR	Pearson Correlation	1	,304	,241
	Sig. (2-tailed)		,180	,307
	N	21	21	20
BMI	Pearson Correlation	,304	1	,529*
	Sig. (2-tailed)	,180		,016
	N	21	21	20
Περ. Μέσης	Pearson Correlation	,241	,529*	1
	Sig. (2-tailed)	,307	,016	
	N	20	20	20

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Έλεγχος έγινε και στην ομάδα του Διαβήτη (DM) με δοκιμασία συσχέτισης (Correlations) αν υπάρχει σχέση μεταξύ RMR, BMI, και Περιφέρεια Μέσης ανά δύο μέσα στη ομάδα. Στατιστική σημαντικότητα με $p=0.016$ (P sig. 2(tailed)<0,05) έδωσε μόνο η σχέση του BMI με τη Περιφέρεια Μέσης με ισχυρή θετική συσχέτιση. Για τις υπόλοιπες δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα (P sig. 2(tailed) > 0.05).

ΟΜΑΔΑ ΔΙΑΒΗΤΗ

		RMR	HbA1c
RMR	Pearson Correlation	1	-,323
	Sig. (2-tailed)		,154
	N	21	21
HbA1c	Pearson Correlation	-,323	1
	Sig. (2-tailed)	,154	
	N	21	21

Επιπλέον ελέγχθηκε και η σχέση μεταξύ του RMR και της HbA1c για τους εξεταζομένους της ομάδας του διαβήτη. Από τη δοκιμασία δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα (P sig. 2(tailed) > 0.05).

3. Ομάδα Ελέγχου (Control)

a. Σύνδεση RMR με το φύλο

ΦΥΛΟ

	Φύλο	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RMR	Άνδρες	9	119,6667	37,25587	12,41862
	Γυναίκες	12	123,3333	16,58221	4,78687

INDEPENDENT SAMPLES TEST

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
RMR	Equal variances assumed	3,600	,073	-,305	19	,764	-3,66667	12,02463	-28,83450	21,50116

Equal variances not assumed			-1,117	11,787	,286	-12,93333	11,57438	-38,20230	12,33564
-----------------------------	--	--	--------	--------	------	-----------	----------	-----------	----------

Δεν παρουσιάστηκε στατιστική σημαντικότητα οπότε και ούτε διαφοροποίηση μεταξύ των Μ.Ο του RMR ανάμεσα στα άτομα που ήταν κάτω των 75 ετών και αυτών που ήταν από 75 ετών και άνω (P sig. 2(tailed) > 0.05).

c. Σύνδεση RMR με το κάπνισμα

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

	Κάπνισμα	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RMR	ναι	3	128,0000	12,28821	7,09460
	όχι	18	120,7222	28,44976	6,70567

INDEPENDENT SAMPLES TEST

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	

									Lower	Upper
RMR	Equal variances assumed	,802	,382	,429	19	,673	7,27778	16,96499	-28,23035	42,78590
	Equal variances not assumed			,746	6,554	,482	7,27778	9,76214	-16,12811	30,68366

Δεν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των Μ.Ο του RMR ανάμεσα στους καπνιστές και μη της ομάδα ελέγχου (P sig. 2(tailed) > 0.05).

d. Σχέση RMR με BMI, Περιφέρεια Μέσης και HbA1c

ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

		RMR	BMI	Περ. Μέσης
RMR	Pearson Correlation	1	-,467*	-,353
	Sig. (2-tailed)		,033	,116
	N	21	21	21
BMI	Pearson Correlation	-,467*	1	,823**
	Sig. (2-tailed)	,033		,000
	N	21	21	21
Περ. Μέσης	Pearson Correlation	-,353	,823**	1
	Sig. (2-tailed)	,116	,000	
	N	21	21	21

*. Correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed).

Πραγματοποιήθηκε και έλεγχος για την ομάδα Ελέγχου με δοκιμασία συσχέτισης (Correlations) για το αν υπάρχει σχέση μεταξύ RMR, BMI, και Περιφέρεια Μέσης

ανά δύο μέσα στη ομάδα. Στατιστική σημαντικότητα με $p=0.033$ και $p= 0.000$ (P sig. 2(tailed) $<0,05$) έδωσαν οι σχέσεις μεταξύ BMI και RMR με αρνητική συσχέτιση και ο BMI με τη Περιφέρεια Μέσης με ισχυρή θετική συσχέτιση. Για τις υπόλοιπες δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα (P sig. 2(tailed) > 0.05).

ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ			
		RMR	HbA1c
RMR	Pearson Correlation	1	-,024
	Sig. (2-tailed)		,917
	N	21	21
HbA1c	Pearson Correlation	-,024	1
	Sig. (2-tailed)	,917	
	N	21	21

Ελέγχθηκε και η σχέση μεταξύ του RMR και της HbA1c για τους εξεταζόμενους της ομάδας ελέγχου. Από τη δοκιμασία δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα (P sig. 2(tailed) > 0.05).

4. Στο σύνολο του Δείγματος (Total)

a. Σύνδεση RMR με το φύλο

ΦΥΛΟ

	Φύλο	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RMR	Άνδρες	29	123,1034	38,15883	7,08592
	Γυναίκες	55	118,1273	24,31663	3,27885

INDEPENDENT SAMPLES TEST

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means
--	---	------------------------------

		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
RMR	Equal variances assumed	5,008	,028	,728	82	,469	4,97618	6,83317	-8,61717	18,56952
	Equal variances not assumed			,637	40,316	,528	4,97618	7,80776	-10,80004	20,75239

Δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση του φύλου στο σύνολο του δείγματος με τον RMR (P sig. 2(tailed) > 0.05).

b. Σύνδεση RMR με την ηλικία

ΗΛΙΚΙΑ

	Ηλικία	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RMR	<75	26	114,8846	28,40187	5,57006
	>75	16	127,1250	43,13989	10,78497

INDEPENDENT SAMPLES TEST

Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means
---	------------------------------

		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
RMR	Equal variances assumed	3,198	,081	-1,111	40	,273	-12,24038	11,01643	-34,50543	10,02466
	Equal variances not assumed			-1,008	23,084	,324	-12,24038	12,13842	-37,34557	12,86480

Δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση της ηλικίας στο σύνολο του δείγματος με τον RMR (P sig. 2(tailed) > 0.05).

ε. Σύνδεση RMR με το κάπνισμα

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

	Κάπνισμα	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
RMR	ναι	10	124,6000	35,73109	11,29916
	όχι	74	119,2027	29,00731	3,37203

INDEPENDENT SAMPLES TEST

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
RMR	Equal variances assumed	,017	,896	,537	82	,593	5,39730	10,04670	-14,58879	25,38338
	Equal variances not assumed			,458	10,664	,656	5,39730	11,79159	-20,65592	31,45052

Δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση καπνίσματος στο σύνολο του δείγματος με τον RMR (P sig. 2(tailed) > 0.05).

d. *Σχέση RMR και HbA1c*

ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

		RMR	HbA1c
RMR	Pearson Correlation	1	-,033
	Sig. (2-tailed)		,767
	N	84	84
HbA1c	Pearson Correlation	-,033	1
	Sig. (2-tailed)	,767	
	N	84	88

Ελέγχθηκε και η σχέση μεταξύ του RMR και της HbA1c για τους εξεταζομένους στο σύνολο του δείγματος. Από τη δοκιμασία δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα ($P \text{ sig. } 2(\text{tailed}) > 0.05$).

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ RMR ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Μεταξύ των ομάδων	213,369	2	106,685	,118	,888
Ανάμεσα στις ομάδες	72957,619	81	900,711		
Σύνολο	73170,988	83			

Για τη δοκιμασία αυτή χρησιμοποιήθηκε η ANOVA. Από τη μέτρηση, δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των RMR των τριών γκρουπ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Από την επεξεργασία των τιμών προέκυψαν οι παρακάτω συσχετίσεις ανά ομάδα μελέτης για τις παραμέτρους που μελετήθηκαν.

1. Ομάδα Προ-διαβήτη (IGT)

1.1 Συσχέτιση Vit-D

		HbA1c	VO2	RMR	BMI
Vit-D	<i>Pearson Correlation</i>	,101	,249	,201	,015

Sig. (2-tailed)	,557	,144	,240	,932
N	36	36	36	36

Από την δοκιμασία των αποτελεσμάτων δεν παρουσιάστηκε στατιστική σημαντικότητα ($p>0.05$), ανάμεσα στη βιταμίνη-D και τις παραμέτρους HbA1c, VO2, RMR.

2. Ομάδα Ελέγχου (Control)

2.1 Συσχέτιση Vit-D

		HbA1c	VO2	RMR	BMI
Vit-D	<i>Pearson Correlation</i>	,216	,047	,256	-,222
	Sig. (2-tailed)	,348	,890	,448	,511
	N	21	11	11	11

Από την δοκιμασία των αποτελεσμάτων δεν παρουσιάστηκε στατιστική σημαντικότητα ($p>0.05$), ανάμεσα στη βιταμίνη-D και τις παραμέτρους HbA1c, VO2, RMR.

3. Ομάδα ΣΔ (Diabetes Mellitus - DM)

3.1 Συσχέτιση Vit-D

		RMR	VO2	BMI	HbA1c
Vit-D	<i>Pearson Correlation</i>	-,058	,101	,225	<u>-,514*</u>
	Sig. (2-tailed)	,802	,664	,327	,017
	N	21	21	21	21

Παρατηρείται σύνδεση και της Vit-D με την HbA1C ωστόσο με αρνητική συσχέτιση

και είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$).

4. Σύνδεση στο συνολικό δείγμα μελέτης

4.1 Συσχέτιση Vit-D

		VO2	RMR	BMI	HbA1c
Vit-D	<i>Pearson Correlation</i>	,166	,109	,041	-,208
	Sig. (2-tailed)	,175	,378	,740	,068
	N	68	68	68	78

Στο συνολικό δείγμα αποτελεσμάτων δεν παρουσιάστηκε στατιστική σημαντικότητα ($p > 0,05$).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Για την αναζήτηση των συσχετίσεων, η μελέτη χωρίστηκε στο εισαγωγικό μέρος της έρευνας όπου από τη περιγραφική στατιστική μελέτη εξετάστηκαν οι βασικοί δείκτες του φύλου, της ηλικίας, του καπνίσματος, της περιφέρειας μέσης, του BMI και της HbA1c για τις συσχετίσεις που μπορεί να παρουσιάζουν με τον RMR. Στο δεύτερο κι ειδικό μέρος της έρευνας, παρουσιάζονται οι συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης-D με τις τιμές της HbA1c, την V02, τον RMR τον BMI. .

1. Αποτελέσματα Εισαγωγικού μέρους

Από το σύνολο της έρευνας το 35% (29 άτομα) ήταν άντρες ενώ το 65% (55) ήταν γυναίκες. Όπως για τη παράμετρο του φύλου οι τιμές χωρίστηκαν ανάμεσα σε αυτές των αντρών και αυτές των γυναικών, και η παράμετρος της ηλικίας χωρίστηκε ως μεγαλύτεροι των 75 ετών και μικρότεροι των 75 ετών, ενώ του καπνίσματος ως καπνιστές και μη. Για τις υπόλοιπες παραμέτρους καταγράφηκαν οι τιμές για να γίνουν συσχετίσεις μεταξύ τους. Για τον έλεγχο των παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε το Independent T-Test, Pearson Correlation και ANOVA.

Συγκεκριμένα από τις συσχετίσεις που έγιναν δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα στην ομάδα των 42 ατόμων, με 10 άντρες και 32 γυναίκες, του προδιαβήτη, μεταξύ του φύλου, της ηλικίας και του καπνίσματος με τον RMR (P sig. 2-tailed > 0.05). Εξερευνώντας τις σχέσεις στην ίδια ομάδα για τις σχέσεις μεταξύ RMR-BMI και RMR-Περιφέρειας Μέσης, επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα για τις σχέσεις μεταξύ τους (P sig. 2-tailed > 0.05). Η ομάδα του προδιαβήτη ωστόσο, είναι μια πολυσύνθετη ομάδα με ποικιλία χαρακτηριστικών που μπορεί να δώσει μπορεί και όχι ΣΔ. Επίσης η εμφάνιση των τιμών του προδιαβήτη δεν μπορεί να προσδιοριστεί εύκολα οπότε σε μελλοντική μελέτη για τις παραπάνω μεταβλητές χρειάζεται ένα πιο διευρυμένο δείγμα για τον προσδιορισμό ποιοτικών αποτελεσμάτων.

Για την ομάδα των ασθενών με διαβήτη, εξετάστηκαν οι ίδιες μεταβλητές. Οι συσχετίσεις μεταξύ του RMR με το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα και της HbA1c δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα ανάμεσά τους (P sig. 2-tailed > 0.05). Ομοίως και για τις σχέσεις μεταξύ RMR-BMI και RMR-Περιφέρειας Μέσης δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική σχέση (P sig. 2-tailed > 0.05).

Στην ομάδα ελέγχου τα αποτελέσματα των μετρήσεων έχουν την ίδια συμπεριφορά με την ομάδα των ασθενών με διαβήτη (P sig. 2-tailed > 0.05), ωστόσο εμφανίζεται μια διαφοροποίηση όσον αφορά τη σχέση μεταξύ RMR και BMI όπου και εμφανίζεται στατιστικά σημαντική σχέση με αρνητική συσχέτιση (P sig. 2-tailed < 0.05).

Η μελέτη έγινε και στο σύνολο του δείγματος για τις παραπάνω παραμέτρους καθώς και για συσχετίσεις ανάμεσα στις ομάδες αναφοράς. Οι σχέσεις των παραμέτρων δεν έδωσαν στατιστική σημαντικότητα (P sig. 2-tailed > 0.05), ενώ

ούτε ανάμεσα στις ομάδες με χρήση της δοκιμασίας ANOVA παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ τους (P sig. 2 –tailed = 0,888 > 0.05).

2. Αποτελέσματα Ειδικού Μέρους

Στο ειδικό μέρος της έρευνας, στο δείγμα των 84 ατόμων της έρευνας, εξερευνήθηκαν οι σχέσεις μεταξύ των αιτιολογικών παραγόντων εξέλιξης που οδηγούν στις παθολογικές καταστάσεις. Τα επίπεδα της βιταμίνης-D ελέγχθηκαν σε κάθε ομάδα με τις τιμές της HbA1c, την VO₂, τον RMR τον BMI.

Αρχικά στην ομάδα του προδιαβήτη, ελέγχου και συνολικού δείγματος, η μελέτη της σύνδεσης της Vit-D με τις παραμέτρους HbA1c, VO₂, RMR, BMI δεν εμφάνισε στατιστική σημαντικότητα με κάποια από τις μεταβλητές (P sig. 2 –tailed > 0.05). Ωστόσο παρατηρείται σύνδεση και της Vit-D με την HbA1c με αρνητική συσχέτιση και είναι στατιστικά σημαντική (p<0,05)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μέσα από τις κλινικές μελέτες αναζητήθηκαν αρχικά οι δείκτες που θα αποτελούσαν και τα κριτήρια αποκλεισμού για τη παρούσα μελέτη. Αν και από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση δεν εντοπίζονται ισχυροί παράγοντες αποκλεισμού, καθώς μέσα από τις συγκεκριμένες μελέτες αναζητούνται οι εξαρτήσεις μεταξύ των παραμέτρων, ωστόσο για την έρευνα οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν για την θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) και επιλέχθηκαν μόνο όσοι παρουσίαζαν το δείκτη σε φυσιολογικές τιμές. Η ορμόνη παράγεται από την υπόφυση και απελευθερώνεται στη κυκλοφορία του αίματος, διεγείροντας το θυρεοειδή αδένος, ελέγχοντας την παραγωγή ορμονών που σχετίζονται και με το μεταβολικό ρυθμό του οργανισμού (BMR, RMR). Οι χαμηλές ή οριακά χαμηλές τιμές TSH που έχουν ενοχοποιηθεί με προδιαβητικούς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 και διαβητικής περιφερειακής νευροπάθειας όπου και επιβεβαιώνονται σε πρόσφατες μελέτες (Chaker et al. 2016, Zhao et al. 2016)^{73,74}. Επιπλέον οι μη φυσιολογικές τιμές TSH αποτελούν σύνηθες χαρακτηριστικό ανάμεσα σε ασθενείς με ΣΔ1 και στον πρώτου βαθμού συγγενείς τους (Araujo Débora Batista et al. 2015)⁷⁵, ενώ και σε ασθενείς, κυρίως άρρηνες, με μεταβολικό σύνδρομο και υποθυρεοειδισμό προτείνεται να ελέγχονται για τις τιμές TSH (Gierach M. και Junik R. 2015)⁷⁶. Σκοπός του κριτηρίου αποκλεισμού για τις μη

φυσιολογικές τιμές TSH, είναι η απαλοιφή συμμετεχόντων για τη δημιουργία ομογενούς δείγματος μελέτης τόσο της ομάδας ελέγχου όσο και τις ομάδες διαβήτη και προδιαβήτη.

1. *Συσχέτιση του RMR με την ηλικία, το φύλο και το κάπνισμα*

Οι συμμετέχοντες που επιλέχθηκαν μετά την εφαρμογή του κριτηρίου αποκλεισμού, εξετάστηκαν για τη συσχέτισή του RMR με τους δείκτες του φύλου και της ηλικίας για ενήλικες άνω των 60 ετών. Οι υποκατηγορίες στις οποίες κατηγοριοποιήθηκαν οι εξεταζόμενοι για τις παραμέτρους ήταν ο διαχωρισμός σε άρρενες και θήλυ για το φύλο, σε 60 έως 75 ετών και άνω των 75 ετών για την ηλικία και σε καπνιστές και μη. Οι παραπάνω παράμετροι εξετάστηκαν υπό το πρίσμα των τιμών του βασικού μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας (RMR) για τις συσχέτιση που μπορεί να παρουσιάζουν μεταξύ τους.

Η παράμετρος της ηλικίας και του φύλου έχει παρουσιαστεί και σε παλαιότερες μελέτες όπως των Poehlman, Toth, Ades και Calles-Escandon (1997), όπου οι ηλικιωμένοι άντρες (69+/-6 χρόνια) έχουν υψηλότερο RMR ($P < 0.01$) από τις αντίστοιχες ηλικιωμένες γυναίκες (65+/-5) και αυτό το απέδωσαν σύμφωνα με τη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁷⁷. Οι Fukagawa N. K., Bandini L.G. και Young J.B. (1990) μελέτησαν το μεταβολικό ρυθμό ανάμεσα σε νεότερους και γηραιότερους άντρες και γυναίκες και παρατήρησαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα RMR ($P < 0.001$) κάτι που συνδέει την μείωση του RMR με το γήρας⁷⁸. Σε μελέτη των Buchhol, Rafii και Pencharz (2001) εμφανίστηκε ο παράγοντας του φύλου όπου η απόλυτη τιμή του RMR ήταν και πάλι υψηλότερη των αντρών από αυτή των γυναικών του δείγματος ($P < 0.0001$), ωστόσο στην ίδια έρευνα η σχέση έχασε τη στατιστική σημαντικότητα όταν υπολογίστηκε η μυϊκή μάζα και για τα δύο φύλα ($P = 0.2191$), ενώ για τη λιπώδη μάζα στατιστική σημαντικότητα εμφάνισαν οι γυναίκες ($P = 0.0038$) και όχι οι άντρες ($P = 0.3301$)⁷⁹. Μια άλλη μελέτη ανέδειξε και τον παράγοντα της εθνικότητας για το φύλο (Sharp T.A. et al., 2002) με τον RMR να εμφανίζεται 5% υψηλότερος για τους λευκούς από τους Άφροαμερικανούς⁸⁰. Οι παραπάνω μελέτες σε συνδυασμό με τις παρατηρήσεις μέσα από την έρευνα της εργασίας όπου δεν εμφανίστηκαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ηλικία και του φύλου με τον RMR των ομάδων του δείγματος ($P < 0.05$), αποτελούν και την παραδοχή της πλειοψηφία των συμπερασμάτων των

συγγραφέων πως απαιτείται βαθύτερη έρευνα για το παράγοντα τόσο του φύλου και πως αυτός επηρεάζεται από την εθνικότητα, τη κατανομή του λίπους στο σώμα και τη σύστασή του, όσο και της ηλικίας.

Επιπρόσθετα και το κάπνισμα έχει ενοχοποιηθεί με την αθηροσκλήρωση και επιβαρυνμένους δείκτες σε μελέτη (Harmer J.A. et al., 2014) ασθενών με ΣΔ2 με μέσο όρο ηλικίας τα 64 έτη και μέσο όρο διάρκειας διαπιστωμένου διαβήτη τα 4 έτη ($P < 0.01$) και συνδυάστηκε με αυξημένα επίπεδα αλβουμίνης στα ούρα⁸¹, ενώ και για το ΣΔ1 έχει βρεθεί να συνδέεται με αυξημένη μεταμεσονύκτια κορτιζόλη (Melin O.E. et al., 2014) οδηγώντας σε κατάθλιψη και ατονία σε μεγαλύτερες ηλικίες⁸². Αντίστοιχα έχουν παρουσιαστεί και μελέτες όπως των Xuhong Hou et al. 2016, που δεν δείχνουν στατιστική σημαντικότητα μεταξύ καπνίσματος και μεταβολικών διαταραχών σε δείγμα 16,286 αρρένων, όπου οι 6,913 (42,4%) ήταν μη καπνιστές, 1,479 (9,1%) πρώην καπνιστές και 7,894 (48,5%) ενεργοί καπνιστές⁸³. Ο μέσος όρος BMI των συστηματικά καπνίζόντων εμφανίστηκε συγκριτικά χαμηλότερος (24.5 kg/m²) σε σχέση με τους μη καπνίζοντες και τους ελαφρά περιστασιακά καπνιστές αντίστοιχα (24.7 kg/m² και 24.7 kg/m²). Στη παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική σχέση μεταξύ των καπνιστών και μη με το RMR για το δείγμα που μελετήθηκε, ενώ ούτε οι επιμέρους ομάδες εμφάνισαν συσχέτιση με το μεταβολικό ρυθμό. Επιπλέον μελέτες για τη συχνότητα, τη χρονική διάρκεια (σε έτη) του καπνίσματος αλλά και την αναζήτηση ευρύτερου δείγματος, απαιτούνται για την συλλογή πειστικότερων συμπερασμάτων.

2. *Συσχέτιση του RMR με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)*

Ένας ακόμη δείκτης μελέτης είναι και αυτός της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Οι ασθενείς με διαβήτη αλλά και οι προ-διαβητικοί, εμφανίζουν υψηλές τιμές HbA1c. Σε μελέτη 150 ασθενών με διαβήτη (Zaidi S.M., 2015) όπου το 47% αποτελούσαν οι άντρες και το υπόλοιπο 53% γυναίκες, επιβεβαιώνεται η σχέση υψηλών τριγλυκεριδίων με αυξημένη HbA1c⁸⁴. Παρόμοια από μελέτη των Xue B. Et al. του 2015 την ποσότητα ουρικού στον ορό σε ενήλικες (34-74 ετών), όπου με τιμές $\geq 6,5\%$ αναφέρονται ως ασθενείς με διαβήτη ενώ από 5,7 έως 6,4% χαρακτηρίστηκαν οι προ-διαβητικοί, εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα ως διαγνωστικού δείκτη για το ΣΔ τύπου 2⁸⁵. Τα παραπάνω έχουν ως συνέπεια να

διαδραματίζει η HbA1c ένα σημαντικό ρόλο για τη μελέτη των ορίων στους πληθυσμούς. Από τα αποτελέσματα της εργασίας δε βρέθηκε στατιστική σχέση μεταξύ της HbA1c με τον RMR, ωστόσο παραμένει δείκτης που αναζητείται η συσχέτισή του με μεταβολικούς παράγοντες σε πλήθος εργασιών.

3. *Συσχέτιση του RMR με το Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index – BMI)*

Μια από τις μεταβλητές που εμφανίζεται στη πλειοψηφία των μελετών είναι και ο BMI. Η παχυσαρκία μέσω του BMI όπως και οι υψηλές τιμές περιφέρειας της μέσης έχουνδειχθεί πως αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου, του ΣΔ και πιο πρόσφατα φαίνεται να συσχετίζονται και με άλλες ασθένειες όπως μελετά και η παρούσα έρευνα. Συγκεκριμένα για τον BMI και τη περιφέρεια μέσης, οι δημοσιευμένες μελέτες εμφανίζουν ποικιλία αποτελεσμάτων στους μελετώμενους πληθυσμούς. Μέσα από τις μελέτες άλλοτε δεν παρουσιάζονται συσχετίσεις όπως των Bandini et al. 2004, όπου και δεν παρουσιάστηκε στατιστική σχέση μεταξύ BMI και RMR ($P > 0.05$)⁸⁶, ενώ άλλοτε παρουσιάζουν παράδοξες συσχετίσεις όπως η μεγαλύτερη σχέση της νοσηρότητας με χάσιμο βάρους από ότι απόκτηση βάρους κάτι που παρουσιάζει μια πιο πρόσφατη έρευνα των Doehner et al. 2012, όπου τιμές BMI ασθενών με διαβήτη μεταξύ 30-35Kg/m² και χαρακτηρισμένους ως παχύσαρκους, είχαν καλύτερη κλινική πρόγνωση από επίσης ασθενείς με διαβήτη αλλά BMI 22-25Kg/m²⁸⁷. Σε άλλες περιπτώσεις παρουσιάζεται η θετική συσχέτιση όπου καλύτεροι δείκτες BMI μέσα από άσκηση όπως αναφέρουν οι κλινικές δοκιμές ενός έτους των Balducci S. et al. 2015, σε ιταλικό πληθυσμό 150 ατόμων ασθενών με διαβήτη βελτιώνουν και τη κλινική εικόνα⁸⁸, ενώ παράλληλα σε τυχαίο δείγμα ασθενών με διαβήτη τύπου 2 και BMI > 25Kg/m² των Delahanty et al. 2015, καταδεικνύεται πως μια καλύτερη ποιότητα ζωής και ελεγχόμενη απώλεια βάρους μέσω φυσικής άσκησης είχε καλύτερη πρόγνωση για τη φροντίδα των ασθενών με διαβήτη μειώνοντας τις επιπλοκές της νόσου ($P < 0.001$), από ότι η χορήγηση διαίτας με θρεπτικά στοιχεία συμπεριλαμβανομένου και του κόστους της⁸⁹. Ωστόσο σε μελέτες όπως και η παραπάνω, αξίζει να σημειωθεί πως λαμβάνεται συχνά υπόψη η εθνικότητα αλλά και το χρώμα του δέρματος από λευκό ως πιο σκούρο των εξεταζόμενων. Οι παραπάνω δείκτες κυρίως μελετώνται σε συνδυασμό

με τον BMR ή τον RMR. Στην παρούσα μελέτη μετρήθηκε ο RMR στους εξεταζόμενους με τη βοήθεια της εφαρμογής fitmate pro. Όπως και στον BMI έτσι και ο RMR παρουσιάζει ανάμεικτη τάση μέσα στις έρευνες. Έχει συσχετιστεί τόσο με μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όπως μέσα από παρακολούθηση ενήλικων ασθενών με διαβήτη μετά από εξάμηνο πρόγραμμα άσκησης και παρακολούθησης όπως της έρευνας των Jennings A.E. et al. 2009 για 103 συμμετέχοντες με ΣΔ2 και BMI 32,9+/- 5,7 Kg/m²⁹⁰. Επιπλέον για το δείκτη VO₂ η μελέτη των Ucoκ K. et. al. 2015, σε δείγμα που μελετήθηκε μέσα από έντονη εντατική και αεροβική άσκηση, παρουσιάζεται αυξημένος σε γυναίκες με ΣΔ2 αλλά δεν δείχνει στατιστική συσχέτιση με τον RMR της ομάδας ελέγχου, ενώ παρόμοια οι Roehlman E.T. et al. 1993, παλαιότερα το είχε συσχετίσει την VO₂ με στατιστική σημαντικότητα με την ηλικία για την μείωση της VO₂ και κατ' επέκταση του RMR σε ηλικιωμένες γυναίκες (51-81 ετών). Και οι δύο τελευταίες μελέτες συνηγορούν πως η άσκηση βελτιώνει τους δείκτες ποιότητας ζωής ασθενών με διαβήτη μέσα από την άσκηση^{91,92}.

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό πως οι δείκτες αυτοί έχουν σημαντικό και κρίσιμο ρόλο ως παράγοντες κινδύνου όπως μεταξύ των μελετών αναφέρουν και οι Michalakakis et al. 2013 και Miranda-Massari J.R. et al. 2015^{93,94} για εκδήλωση αλλά και δημιουργία επιπλοκών για το ΣΔ ακόμη και αν η συμπεριφορά τους σε κλινικές μελέτες δεν είναι απολύτως ξεκάθαρη. Για το λόγο αυτό πρέπει να διερευνηθούν σε μεγαλύτερο βάθος οι σχέσεις των παραμέτρων αυτών με παράγοντες όπως το φύλο που στους άρρενες το σπλαχνικό λίπος είναι πιο έντονο και οδηγεί σε καρδιαγγειακά με μεγαλύτερη συχνότητα από τις γυναίκες, το γενετικό προφίλ που μελετούν οι Wessel J et al. 2016 και το οποίο προσφέρει την εξατομικευμένη διάσταση του ΣΔ2 στον ασθενή⁹⁵, ο προδιαβήτης ως πληθυσμιακή ομάδα κινδύνου για το πώς θα εξελιχθεί η διαταραχή της γλυκόζης στον οργανισμό⁹⁶ και η ηλικία όπου στη παρούσα μελέτη εστιάστηκε η ηλικιωμένη τάξη κάτι που πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω και λόγω και της ευαισθησίας που παρουσιάζει.

4. *Συσχέτιση της Βιταμίνης-D με την HbA1c, την VO₂, τον RMR και τον BMI*

Στη συνέχεια οι συμμετέχοντες μελετήθηκαν ως προς τα επίπεδα της βιταμίνης-D σε σχέση με τις τιμές της HbA1c, την VO₂, τον RMR τον BMI. Τα επίπεδα της βιταμίνης-D ανάμεσα στους συμμετέχοντες, αποτέλεσαν επίσης ένα

σημαντικό μέρος της έρευνας για την αξιολόγησή τους και τη σύνδεσή τους με τις προηγούμενες παραμέτρους που μελετήθηκαν.

Η σχέση της κυκλοφορούσας 25(OH)D με την HbA1c έχει μελετηθεί σε αρκετές αναφορές και όπως αναφέρουν οι Manickam B. Et al 2013, εξαρτάται με αρνητική σχέση ($P < 0.001$) στο σύνολο το δείγματος του αντρικού πληθυσμού που διερεύνησαν και εμφάνιζαν τιμές 25(OH)D $< 30\text{ng/ml}$ το 81% και αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης ($\geq 5,7\%$) σε ποσοστό 53,5%⁹⁷. Στη παρούσα μελέτη στατιστική σχέση μεταξύ της βιταμίνης D με την HbA1c εμφάνισε η μάδα του διαβήτη με αρνητική συσχέτιση ($P < 0.05$) κάτι που είναι και αναμενόμενο. Ωστόσο για τις υπόλοιπες κατηγορίες είναι σημαντικό να γίνουν επιπλέον μελέτες για την διεξαγωγή συμπερασμάτων. Επιπρόσθετες μελέτες απαιτούνται και για τη σύνδεση με την VO2. Καθώς δεν εμφάνισε καμιά ομάδα αποτελέσματα για το συγκεκριμένο δείκτη ενώ και βιβλιογραφικά τα ευρήματα κρίνονται ανεπαρκή.

Επιπλέον και οι μετρήσεις για τη σχέση μεταξύ του RMR και του BMI με τη βιταμίνη-D δεν έδειξαν μέσα από την έρευνα στατιστική σημαντικότητα. Το εύρημα αυτό ενισχύει τις παραπάνω παρατηρήσεις για την μεικτή τάση που παρουσιάζουν οι διάφορες μελέτες για τις τιμές των δεικτών αυτών. Ακόμη και οι πρόσφατες μελέτες των Tosunbayraktar G. et al 2015 και των Napoli N. Et al. 2016 διαφωνούν ως προς τα ευρήματα για τη σημαντικότητα των μεταβολικών δεικτών και δεικτών παχυσαρκίας σε συνδυασμό με τα επίπεδα 25(OH)D^{98,99}. Γίνεται κατανοητό πως είναι αναγκαίες περισσότερες μελέτες και ότι πρέπει να ληφθούν υπόψη κριτήρια όπως εθνικότητας, συγκεκριμένης ηλικιακής κλάσης, γενετικοί παράγοντες και άλλοι για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος τους.

Περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες τόσο σε τοπικό όσο και σε ευρύτερο δείγμα ατόμων για την βαθύτερη διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ των παραγόντων, ωστόσο μέσα από την παρούσα έρευνα έγινε μια πρώτη προσέγγιση αυτού του πολύ-παραγοντικού θέματος της εκδήλωσης διαβήτη, προδιαβήτη, με μεταβολικούς παράγοντες και της βιταμίνης-D. Μια τάση που δείχνει πως η εκδήλωση είναι αποτέλεσμα περισσότερων του ενός παραγόντων και υιοθετείται από την έρευνα στα πλαίσια της εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης έχει συσχετιστεί με μια σειρά από παθολογικούς δείκτες και ασθένειες όπως η παχυσαρκία. Στο πλαίσιο της μελέτης των δεικτών αυτών, αναζητήθηκε η συσχέτιση της βιταμίνης D με μεταβολικές παραμέτρους και το μεταβολισμό της γλυκόζης σε πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων. Στην παρούσα έρευνα συμμετείχαν 84 άτομα άνω των 60 ετών, αξιολογήθηκαν μέσω διαγνωστικών μετρήσεων, και καταγράφηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά τους.

Τα αποτελέσματα των εξεταζόμενων χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες που τις συνιστούσαν η πρώτη από 42 άτομα με προδιαβήτη (IGT), η δεύτερη με 21 άτομα με ΣΔ και η τρίτη από 21 άτομα ως ομάδα ελέγχου χωρίς προδιαβήτη ή ΣΔ. Κριτήριο αποκλεισμού από την έρευνα λήφθηκε η TSH για τα μη φυσιολογικά επίπεδα στους συμμετέχοντες. Από το σύνολο της έρευνας το 35% (29 άτομα) ήταν άντρες ενώ το 65% (55) ήταν γυναίκες. Από τις συσχετίσεις που έγιναν δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα στην ομάδα των 42 ατόμων, με 10 άντρες και 32 γυναίκες, του προδιαβήτη, μεταξύ του φύλου, της ηλικίας και του καπνίσματος με τον RMR (P sig. 2 –tailed > 0.05).

Για την ομάδα των ασθενών με διαβήτη, εξετάστηκαν οι ίδιες μεταβλητές. Οι συσχετίσεις μεταξύ του RMR με το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα και της HbA1c δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα ανάμεσά τους (P sig. 2 –tailed > 0.05). Ομοίως και για τις σχέσεις μεταξύ RMR-BMI και RMR-Περιφέρειας Μέσης δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική σχέση (P sig. 2 –tailed > 0.05).

Στην ομάδα ελέγχου τα αποτελέσματα των μετρήσεων έχουν την ίδια συμπεριφορά με την ομάδα των ασθενών με διαβήτη (P sig. 2 –tailed > 0.05), ωστόσο εμφανίζεται μια διαφοροποίηση όσον αφορά τη σχέση μεταξύ RMR και BMI όπου και εμφανίζεται στατιστικά σημαντική σχέση με αρνητική συσχέτιση (P sig. 2 –tailed < 0.05).

Η μελέτη έγινε και στο σύνολο του δείγματος για τις παραπάνω παραμέτρους καθώς και για συσχετίσεις ανάμεσα στις ομάδες αναφοράς. Οι σχέσεις των παραμέτρων δεν έδωσαν στατιστική σημαντικότητα (P sig. 2 –tailed > 0.05), ενώ ούτε ανάμεσα στις ομάδες με χρήση της δοκιμασίας ANOVA παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ τους (P sig. 2 –tailed = 0,888 > 0.05).

Στην ομάδα του προδιαβήτη, ελέγχου και συνολικού δείγματος, η μελέτη της σύνδεσης της Vit-D με τις παραμέτρους HbA1c, VO₂, RMR, BMI δεν εμφάνισε

στατιστική σημαντικότητα με κάποια από τις μεταβλητές (P sig. 2 –tailed > 0.05). Ωστόσο παρατηρήθηκε σύνδεση και της Vit-D με την HBA1C με αρνητική συσχέτιση και είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$).

Η παρούσα εργασία φανερώνει μία πρώτη συνδυαστική εικόνα μεταξύ των μεταβολικών δεικτών και των επιπέδων της 25(OH)D σε ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ και προδιαβήτη. Οι ισχυρές τάσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας εμφανίζονται και από τα ευρήματα της μελέτης, ενώ η πολυπλοκότητα των δεικτών όπως ο RMR και ο BMI με ασαφή αποτελέσματα, αναδεικνύουν την πολυπαραγοντική τους φύση ως δείκτες του λιπώδους ιστού, και απαιτείται βαθύτερη μελέτη και ένα ευρύτερο δείγμα έρευνας για τον καλύτερο προσδιορισμό τους.

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, τα επίπεδα της βιταμίνης –D, σχετίζονται και με την εμφάνιση ΣΔ, κυρίως τύπου 2. Οι ασθενείς με διαβήτη εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα από τους υγιείς¹⁰⁰. Αυτή η έλλειψη μπορεί να αποτελέσει μελλοντικό στόχο θεραπευτικής αξίας όπου συμπληρώματα βιταμίνης-D να βελτιώνουν το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών με διαβήτη τύπου 2¹⁰¹.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global AgeWatch Index 2015: Insight report, Published by HelpAge International, PO Box 70156, London WC1A 9GB, UK
2. Müller, B; Merk, S; Bürgi, U; Diem, P (2001). Calculating the basal metabolic rate and severe and morbid obesity. *Praxis (Bern 1994)* 90 (45): 1955–63.
3. Johnstone, Alexandra M; Murison, Sandra D; Duncan, Jackie S; Rance, Kellie A; Speakman, John R; Koh, YO (2005). Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *American Journal of Clinical Nutrition* 82 (5): 941–948.
4. Ravussin, E; Lillioja, S; Christin, L; Bogardus, C; Bogardus, C (1986). Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *The Journal of Clinical Investigation* 78 (6): 1568–1578.
5. Alison E. Jennings et al., The effect of exercise training on resting metabolic rate in type 2 diabetes mellitus, *Med Sci Sports Exerc.* 2009 August; 41(8): 1558–1565. doi: 10.1249/MSS.0b013e31819d6a6f
6. Kuo-Chin Huang et al., Resting metabolic rate in severely obese diabetic and nondiabetic subjects, *Obes Res.* 2004 May; 12(5): 840–845. doi: 10.1038/oby.2004.101
7. McMurray RG et al., Examining variations of resting metabolic rate of adults: a public health perspective, *Med Sci Sports Exerc.* 2014 Jul;46(7):1352-8. doi: 10.1249/MSS.0000000000000232.
8. C. Weyer, C. Bogardus, R. E. Pratley, Metabolic factors contributing to increased resting metabolic rate and decreased insulin-induced thermogenesis during the development of type 2 diabetes, *Diabetes.* 1999 August; 48(8): 1607–1614.
9. Harris–Benedict equations revised by Mifflin and St Jeor in 1990, *American Journal of Clinical Nutrition* 03/1990; 51(2):241-7
10. Ellen L de Hollander et al., The association between waist circumference and risk of mortality considering body mass index in 65- to 74-year-olds: a meta-analysis of 29 cohorts involving more than 58 000 elderly persons, *Int. J. Epidemiol.* (2012) 41 (3): 805-817, doi:10.1093/ije/dys008

11. George N. Koukoulis et al., High rates of obesity prevalence in adults living in Central Greece: Data from the ARGOS Study, *HORMONES* 2010, 9(3):253-262
12. Α. Κουτσοβασίλης, Α. Μελιδώνης: «Προδιαβήτης» στο βιβλίο του Α. Μελιδώνη «Σακχαρώδης διαβήτης 2010». Εκδόσεις Παρισιάνου 2010
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes -2008. *Diabetes Care*: 31(suppl 1): S12-s54(2008)
14. ADA, Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* Jan 2003, 26 (suppl 1) s5-s20; DOI: 10.2337/diacare.26.2007.S5)
15. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes—2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S13–S22
16. Σακχαρώδης διαβήτης: Διάγνωση και ταξινόμηση, *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 23,1:78-86, 2010
17. Maria-Luisa Lazo de la Vega-Monroy and Cristina Fernandez-Mejia, Chapter 5: Beta-Cell Function and Failure in Type 1 Diabetes, “Type 1 Diabetes - Pathogenesis, Genetics and Immunotherapy”, book edited by David Wagner, ISBN 978-953-307-362-0, Published: November 25, 2011 under CC BY 3.0 license
18. Thorens B., GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis, *Diabetologia*. 2015 Feb;58(2):221-32.
19. Diabetes mellitus Overview, Information Provided by Harvard Health Publications, <https://www.drugs.com/health-guide/diabetes-mellitus.html>
20. Khayat ZA, McCall AL, Klip A. Unique mechanism of GLUT3 glucose transporter regulation by prolonged energy demand: increased protein half-life. *Biochemical Journal*. 1998;333(Pt 3):713-718
21. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clinical Biochemist Reviews*. 2005;26(2):19-39
22. Lehninger Principles of Biochemistry 5th edition, Box 11-2 Figure 1, Publisher: W H Freeman & Co, 2008
23. DeLuca HF. The metabolism, physiology and function of Vitamin D. In: *Vitamin D, Basic and Clinical aspects*. Kumar R, ed. Boston: Nijhoff Publishing, 1984; 259-302.

24. Holick MF. Photobiology, metabolism and clinical applications. In: Endocrinology, 3rd ed. DeGroot LJ, ED. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 990-1013.
25. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 981-991.
26. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33:456-92.
27. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:671-80.
28. Ergocalciferol. Available online: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4444351.html> (accessed on 21 December 2012).
29. Cholecalciferol. Available online: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.9058792.html> (accessed on 21 December 2012).
30. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 3rd ed. Favus MJ, ed Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 74-81.
31. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92:4.
32. Shah I, Petroczi A, Naughton DP. Method for simultaneous analysis of eight analogues of vitamin D using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Chem Cent J.* 2012 ;6(1):112
33. Li F, Jiang L, Willis-Owen SA, Zhang Y, Gao J. Vitamin D Binding Protein Variants Associate with Asthma Susceptibility in a Chinese Han Population. *BMC Med Genet.* 2011 Aug 3;12(1):103
34. Jung KH, Kim TH, Sheen DH, Lim MK, Lee SK, Kim JY, Park H, Chae SC, Shim SC. Associations of Vitamin D Binding Protein Gene Polymorphisms with the Development of Peripheral Arthritis and Uveitis in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2011 Aug 15.
35. Jonatan D. Lindh,^a Linda Bjorkhem-Bergmana and Erik Eliasson, Perspective Vitamin D and drug-metabolising enzymes, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2012,11, 1797-1801
36. Ana Aranda, Angel Pascual, *Nuclear Hormone Receptors and Gene Expression*, *Physiological Reviews* Published 1 July 2001 Vol. 81 no. 3, 1269-1304

37. Bischoff H, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stahelin H, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001;33:19–24. [PubMed]
38. Simpson R, Thomas G, Arnold A. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle*. *J Biol Chem.* 1985;260:8882–891
39. Nejentsev, et al., Comparative high-resolution analysis of linkage disequilibrium and tag single nucleotide polymorphisms between populations in the vitamin D receptor gene., *Hum Mol Genet.* 2004 Aug 1;13(15):1633-9
40. Y. Fang, et al., Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the Vitamin D Receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam Study., *Am J Hum Genet.* 2005 Nov;77(5):807-23
41. Michelino Di Rosa, Michele Malanguarnera, Ferdinando Nicoletti and Lucia Malanguarnera. Vitamin D₃ : a helpful immuno-modulator. *Immunology,* 134,123-139
42. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21:319–29
43. Haussler MR, Haussler CA, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Barthel TK, Bartik L, Egan JB, Wu Y, Kubicek JL, Lowmiller CL, Moffet EW, Forster RE, Jurutka PW. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the "Fountain of Youth" to mediate healthful aging. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jul;121(1-2):88-97
44. Di Rosa, M., Malaguarnera, M., Nicoletti, F. and Malaguarnera, L. (2011), Vitamin D₃: a helpful immuno-modulator. *Immunology,* 134: 123–139
45. Lips P .Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92:4.
46. Pennington JA, Douglass JS. *Bowes and Church's Food Values of Portions Commonly Used.* 18th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
47. Nutrition Coordinating Center. *Nutrition Data System for Research (NDS-R).* Version 4.06/34. Minneapolis: University of Minnesota, 2003.
48. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. *USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 16.* Nutrient Data Laboratory Home Page, 2003.
49. Dunn PM. Francis Glisson (1597–1677) and the “discovery” of rickets. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition.* 1998;78(2):F154-F5.

50. Pettifor JM, Prentice A. The role of vitamin D in paediatric bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:573-84.
51. Mansoor S, Habib A, Ghani F, Fatmi Z, Badruddin S, Mansoor S, et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. *Clin Biochem.* 2010;43:1431-5
52. Bischoff-Ferrari HA. "Vitamin D - why does it matter?" - defining vitamin D deficiency and its prevalence. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:3-6.
53. Lund B, Sorensen OH. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in serum and its relation to sunshine, age and vitamin D intake in the Danish population. *Scand J Clin Lab Invest.* 1979 Feb;39(1):23-30.
54. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2006;54(2):301-17.
55. Von Demarus C, Brown J, Barvencik F, Amling M, Pogoda P. How much vitamin D do we need for skeletal health? *Clinical Orthopaedics and Related Research®.* 2011;469(11):3127-33.
56. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 2002;9(1):87-98
57. Rebecca L. et al., Vitamin D in the Aetiology and Management of Polycystic Ovary Syndrome, *Clin Endocrinol.* 2012;77(3):343-350.
58. Adams JS et al., Update in vitamin D, *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):471-8.
59. Christakos S, Friedlander EJ, Frandsen BR, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol. XIII. Development of a radioimmunoassay for vitamin D dependent chick intestinal calcium-binding protein and tissue distribution. *Endocrinology* 1979; 104: 1495-503
60. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2017-29.
61. Eliades M and Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2009;7(2):185-198
62. Juhi Kumar et al., Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001–2004, *Pediatrics.* Author

- manuscript; available in PMC 2013 Aug 22. Published in final edited form as:
Pediatrics. 2009 Sep; 124(3): e362–e370
63. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic b-cell function: Vitamin D receptors, gene expression and insulin secretion. *Endocrinology* 1994; 134: 1602-10.
 64. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic b-cell line. *Endocrinology* 1995; 136: 2852-61.
 65. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25(OH)₂-vitamin D₃ of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987; 120: 1490-7. 18.
 66. De Boland AR, Norman AW. Influx of extracellular calcium mediates 1,25-dihydroxyvitamin D₃-dependent transcalcemia (the rapid stimulation of duodenal Ca²⁺ transport). *Endocrinology* 1990; 127: 2475-80. 19.
 67. Norman AW. Editorial: The Vitamin D endocrine system: Identification of another piece of the puzzle. *Endocrinology* 1994; 134: A1601-C1601.
 68. Huang Yifan et al., Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: A cross-sectional epidemiological study, *Cardiovascular Diabetology*, 2013, 12(1):17
 69. Chittari Venkata Harinarayan, Review Vitamin D and diabetes mellitus, *HORMONES* 2014, 13(2):163-181
 70. Norman AW, 2006 Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 147: 5542-5548
 71. Bronner F. Recent developments in intestinal calcium absorption. *Nutr Rev.* 2009 Feb;67(2):109-13.
 72. Comparison between two metabolic monitors in the measurement of resting energy expenditure and oxygen consumption in diabetic and non-diabetic ambulatory and hospitalized patients Original Research Article Pages 176-179
 73. Chaker L. et al, Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study, *BMC Medicine* (2016) 14:150
 74. Zhao, Weijing et al., A high thyroid stimulating hormone level is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients, *Diabetes Research and Clinical Practice* (2016), Volume 115 , 122 – 129

75. Araujo Débora Batista et al., Thyroid disorders are common in first-degree relatives of individuals with type 1 diabetes mellitus. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2015, vol.59, n.2, pp.112-115
76. Gierach M., Junik R., The effect of hypothyroidism occurring in patients with metabolic syndrome, *Endokrynol Pol.* 2015;66(4):288-94.
77. Poehlman E. et al., Gender differences in resting metabolic rate and noradrenaline kinetics in older individuals, *Eur J Clin Invest.* 1997 Jan;27(1):23-8.
78. Fukagawa N.K. et al., Effect of age on body composition and resting metabolic rate, *Am J Physiol.* 1990 Aug;259(2 Pt 1):E233-8.
79. Buchholz A. et al., Is resting metabolic rate different between men and women?, *Br J Nutr.* 2001 Dec;86(6):641-6.
80. Sharp T.A. et al., Differences in resting metabolic rate between white and African-American young adults. *Obes Res.* 2002 Aug;10(8):726-32.
81. Harmer JA. et al., Cigarette smoking and albuminuria are associated with impaired arterial smooth muscle function in patients with type 2 diabetes mellitus: a FIELD substudy, *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Nov;106(2):328-36.
82. Melin EO et al., Depression, smoking, physical inactivity and season independently associated with midnight salivary cortisol in type 1 diabetes, *BMC Endocr Disord.* 2014 Sep 16;14:75
83. Hou X.et al., Cigarette Smoking Is Associated with a Lower Prevalence of Newly Diagnosed Diabetes Screened by OGTT than Non-Smoking in Chinese Men with Normal Weight, *PLoS One.* 2016 Mar 8;11(3):e0149234
84. Zaidi SM.et al., Hba1c as an indirect marker of hypertriglyceridemia in type-2 diabetes mellitus, *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2015 Jul-Sep;27(3):601-3
85. Xue B. et al., Association Between Serum Uric Acid and Prevalence of Type 2 Diabetes Diagnosed using HbA1c Criteria Among Chinese Adults in Qingdao, China. *Biomed Environ Sci.* 2015 Dec;28(12):884-93
86. Bandini L.G. et al., 1, Relation of body mass index and body fatness to energy expenditure: longitudinal changes from preadolescence through adolescence, *Am J Clin Nutr.* 2004 Nov;80(5):1262-9.
87. Doehner W. et al., Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-

- morbidity: an analysis of the PROactive study population, *Int J Cardiol.* 2012 Dec 15;162(1):20-6
88. Delahanty LM. et al., Improving diabetes outcomes through lifestyle change--A randomized controlled trial, *Obesity (Silver Spring).* 2015 Sep;23(9):1792-9
 89. Balducci S. et al., The Italian Diabetes and Exercise Study 2 (IDES-2): a long-term behavioral intervention for adoption and maintenance of a physically active lifestyle, *Trials.* 2015 Dec 11;16:569.
 90. Jennings AE. et al., The effect of exercise training on resting metabolic rate in type 2 diabetes mellitus, *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Aug;41(8):1558-65
 91. Ucok K. et al., Do patients with newly diagnosed type 2 diabetes have impaired physical fitness, and energy expenditures?, *Neth J Med.* 2015 Jul;73(6):276-83.
 92. Poehlman E.T., et al., Determinants of decline in resting metabolic rate in aging females, *Am J Physiol.* 1993 Mar;264(3 Pt 1):E450-5.
 93. Michalakis K. et al., Obesity in the ageing man, *Metabolism*, Volume 62, Issue 10, October 2013, Pages 1341-1349
 94. Miranda-Massari J. et al., Metabolic Correction as a tool to improve diabetes type 2 management, *Bol Asoc Med P R.* 2015 Apr-Jun;107(2):54-9.
 95. Wessel J. et al., Factors Motivating Individuals to Consider Genetic Testing for Type 2 Diabetes Risk Prediction, *PLoS One.* 2016 Jan 20;11(1):e0147071
 96. Tomoyuki Kawada, Risk factors for developing prediabetes, *Diabetes Res Clin Pract.* 2016, Article in Press
 97. Manickam B, Neagu V, Kukreja S, Barengolts E. Relationship between hbaic and circulating 25-hydroxyvitamin d concentration in african american and caucasian american men, *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2013;19(1):73-80.
 98. Tosunbayraktar G. et al., Low serum 25(OH)D levels are associated to higher BMI and metabolic syndrome parameters in adult subjects in Turkey, *Afr Health Sci.* 2015 Dec;15(4):1161-9. doi: 10.4314/ahs.v15i4.15.
 99. Napoli N. et al., Serum 25-hydroxyvitamin D level and incident type 2 diabetes in older men, the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study., *Bone.* 2016 Sep;90:181-4. doi: 10.1016/j.bone.2016.07.001. Epub 2016 Jul 5.
 100. Bayani MA, Akbari R, Banasaz B, Saeedi F. Status of Vitamin-D in diabetic patients. *Caspian Journal of Internal Medicine.* 2014;5(1):40-42.

101. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2013;4(4):122-128.