

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

Τίτλος

**Βιταμίνη D σε ηλικιωμένους: Συσχέτιση με επίπεδα
γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Βιργινία Παπαεμμανουήλ, Διατροφολόγος, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Καλλιόπη Κώτσα, Επικ. Καθηγήτρια
Ενδοκρινολογίας-Διαβητολογίας, Ιατρική σχολή Α.Π.Θ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2014

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κατάλογος πινάκων	iii
Κατάλογος γραφημάτων	iv
Κατάλογος σχημάτων ή εικόνων.....	v
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	4
1.1. Ορισμός και τύποι.....	4
1.2. Προδιαβήτης.....	6
1.3. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c).....	6
1.4. Αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη σε ηλικιωμένους.....	9
1.5. Ειδικά θέματα θεραπείας ηλικιωμένων με σακχαρώδη διαβήτη.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	13
2.1 Εξελικτική προοπτική της σημασίας της βιταμίνης D.....	13
2.2 Σχηματισμός της βιταμίνης D.....	16
2.3 Πηγές βιταμίνης D.....	19
2.4 Έλλειψη της βιταμίνης D	20
2.5 Σακχαρώδης διαβήτης και η βιταμίνη D.....	23
2.6 Σημασία της λήψης βιταμίνης D.....	24
2.7 Λήψη βιταμίνης D.....	26

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	63
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ

Στη παρούσα ερευνητική εργασία διεξάγεται η διερεύνηση της δυνατότητας εκτίμησης των επιπέδων της βιταμίνης D σε ηλικιωμένους >65 ετών με ειδικό ερωτηματολόγιο, καθώς και προσδιορίζεται η συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με τα επίπεδα γλυκόζης, χρησιμοποιώντας το δείκτη της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η χρήση του ερωτηματολογίου εκτίμησης των επιπέδων βιταμίνης D είναι χρήσιμη εναλλακτική του εργαστηριακού της προσδιορισμού στο αίμα που είναι πιο δαπανηρός. Στον συγκεκριμένο ερευνητικό πληθυσμό 142 ατόμων (94 γυναίκες, 65,7% και 48 άνδρες, 34,3%) παρατηρήθηκε σημαντική έλλειψη βιταμίνης D, παρά το ότι διέμενε σε περιοχή με σημαντική ηλιοφάνεια και ασχολείτο ως επί το πλείστο με εργασίες και ενασχολήσεις σε εξωτερικό χώρο. Επίσης, σημαντικό ποσοστό (19,3%) παρουσίαζε τιμές HbA1c μεγαλύτερες του επιθυμητού, καταδεικνύοντας είτε αδιάγνωστες είτε με επαρκώς ρυθμιζόμενες περιπτώσεις ΣΔ.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης Διαβήτης, Βιταμίνη D, HbA1c

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ- ABSTRACT AND KEYWORDS

In this research work we carried out an investigation in the feasibility and effectiveness of assessing the levels of vitamin D in the elderly (>65 years of age) with a special questionnaire and determined the association between the levels of vitamin D and glucose, using the index of glycosylated hemoglobin (HbA1c). The results demonstrate that the use of a questionnaire to assess vitamin D levels is a useful alternative to expensive laboratory assays. The study also includes a description of the variation of the HbA1c index while taking into account the effect of vitamin D levels and the status regarding the existence (or lack of) non-regulated or undiagnosed diabetes mellitus. In this study population of 140 people (92 women, 65.7%, and 48 men, 34.3%) there was a significant lack of vitamin D, regarding the persons lived in an area with significant sunshine and spend a lot of time for outdoor activities. Also, a significant proportion (19.3%) had HbA1c values greater than desired, indicating either undiagnosed or adequately regulated cases of diabetes.

Key words: Diabetes mellitus, Vitamin D, HbA1c

ΚΥΡΙΩΣ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα υγείας στην Ελλάδα καθώς και στη συντριπτική πλειοψηφία των υπολοίπων χωρών του ανεπτυγμένου κόσμου. Υπάρχουν όμως ακόμη κενά στις γνώσεις μας όσο αφορά τη πολύπλοκη παθοφυσιολογία και τους παράγοντες που δύνανται να συμβάλουν σε δυσμενείς εκβάσεις. Ο πιθανός ρόλος της βιταμίνης D σε αυτές τις διεργασίες αποτελεί θέμα ερευνητικού ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια, καθώς έχει καταστεί σαφές ότι υπάρχουν πολλαπλές επιδράσεις της σε όλο τον οργανισμό διαμεσολαβούμενες από υποδοχείς στη πλειοψηφία των οργάνων. Ο ρόλος της βιταμίνης D πλέον δεν περιορίζεται στην ομοιόσταση του ασβεστίου, γεγονός που αντικατοπτρίζεται και σε νέες κατευθυντήριες οδηγίες ως προς τα βέλτιστα επίπεδα της στον οργανισμό και την πιθανή εμπλοκή της στην θεραπεία του διαβήτη. Η παρούσα μελέτη φιλοδοξεί να διαφωτίσει πτυχές της επίδρασης της βιταμίνης D στη διατήρηση της γλυκαιμίας, ειδικά σε άτομα με διάγνωση ΣΔ, ή αδιάγνωστη δυσλειτουργία στη ρύθμιση της γλυκαιμίας.

Σ αυτή την προσπάθεια αρωγοί μου στάθηκαν η επίκουρος καθηγήτρια ιατρικής Κώτσα Καλλιόπη, ο αναπληρωτής καθηγητής νοσηλευτικής Κυριάκος Καζάκος, και ο καθηγητής τμήματος φυσικοθεραπείας Τσακλής Παναγιώτης τους οποίους θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1.1 Ορισμός και τύποι

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και οφείλεται σε απόλυτη ή σχετική ανεπάρκεια στην έκκριση ινσουλίνης. Κύριο χαρακτηριστικό του ΣΔ είναι η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα και συχνά η γλυκοζουρία. Οι απώτερες συνέπειες των μεταβολικών διαταραχών στο ΣΔ είναι οι χρόνιες διαβητικές επιπλοκές όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια και η πρόιμη αθηρωμάτωση¹

Υπάρχουν 4 τύποι σακχαρώδους διαβήτη:

- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1): χαρακτηρίζεται από απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης. Παλιότερα ονομάζονταν νεανικός σακχαρώδης διαβήτης και ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης.
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2): είναι ο συχνότερος τύπος και χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη διαταραχής της έκκρισης και της δράσης της ινσουλίνης. Παλιότερα ονομάζονταν σακχαρώδης διαβήτης των ενηλίκων και μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης.
- Άλλοι τύποι σακχαρώδους διαβήτη: οφείλονται σε γενετικές διαταραχές των β-κυττάρων (διαβήτης τύπου MODY), νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, φάρμακα, κλπ.
- Σακχαρώδης διαβήτης της κύησης: ορίζεται ως διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων ποικίλης βαρύτητας με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση στην παρούσα εγκυμοσύνη.

Η συχνότητα του σακχαρώδους διαβήτη στην Ελλάδα (διαγνωσμένου και αδιάγνωστου) σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες είναι της τάξης του 7-8%. Από το σύνολο των ατόμων με διαβήτη το 95% περίπου έχει ΣΔτ2 και το υπόλοιπο 5%

περίπου έχει ΣΔτ1. Διαχρονικά παρατηρείται μια συνεχής αύξηση της συχνότητας του σακχαρώδους διαβήτη στην Ελλάδα (2,4% το1974, 3,1% το1990 και 7-8% σήμερα).

Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη είναι οι εξής:

- Δείκτης μάζας σώματος $\geq 30\text{kg/m}^2$
- Καθιστική ζωή
- Συγγενείς πρώτου βαθμού με διαβήτη
- Γυναίκες με ιστορικό γέννησης τέκνου $>4\text{kg}$
- Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Ιστορικό διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας ή/και διαταραγμένης (παθολογικής) ανοχής στη γλυκόζη
- Υπέρταση
- HDL $<35\text{mg/dl}$ ή τριγλυκερίδια νηστείας $>250\text{mg/dl}$
- Καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (σοβαρού βαθμού παχυσαρκία, μελανίζουσα ακάνθωση)
- Ιστορικό καρδιαγγειακού επεισοδίου

Η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τίθεται όταν:

- Γλυκόζη νηστείας πλάσματος $\geq 126\text{mg/dl}$ μετά από νηστεία 8 ωρών ή
- Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος $\geq 200\text{mg/dl}$. Τυχαία τιμή γλυκόζης θεωρείται σε οποιαδήποτε στιγμή του 24-ώρου ανεξάρτητα από την ώρα που παρήλθε από τη λήψη τροφής. Τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας είναι η πολουρία, η πολυδιψία και η ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους ή
- Τιμή γλυκόζης πλάσματος $\geq 200\text{mg/dl}$, 2ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75g (κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη σύμφωνα με τις συστάσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας).

Όταν απουσιάζουν τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας, αυτά τα κριτήρια πρέπει να επιβεβαιώνονται με επανάληψη της μέτρησης της γλυκόζης σε μια διαφορετική ημέρα. Για τη διάγνωση του διαβήτη της κύησης ισχύουν διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια.

1.2 Προδιαβήτης

Η έννοια αφορά άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ στο μέλλον. Σε αυτή τη περίπτωση φυσιολογικές τιμές του γλυκόζης πλάσματος θεωρούνται < 100 mg/dl. Άτομα που έχουν τιμές γλυκόζης νηστείας πλάσματος μεταξύ 100 και 125 mg/dl έχουν διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (Impaired Fasting Glucose, IFG). Άτομα με τιμές γλυκόζης πλάσματος ≥ 140 mg/dl και < 200 mg/dl, 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 g κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη και τιμές γλυκόζη νηστείας πλάσματος < 126 mg/dl, θεωρούνται ότι έχουν διαταραγμένη (παθολογική) ανοχή στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance, IGT). Τόσο τα άτομα με IFG όσο και IGT χαρακτηρίζονται ότι έχουν προδιαβήτη.

1.3 Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη είναι μια μορφή της αιμοσφαιρίνης που χρησιμοποιείται για να καθορίσει πως ήταν η μέση τιμή γλυκόζης στο αίμα μας, τους τελευταίους 3 μήνες περίπου.

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη προέρχεται από τη χημική ένωση της αιμοσφαιρίνης με τη γλυκόζη χωρίς τη παρουσία ενζύμου ως καταλύτη και ονομάζεται μη ενζυματική γλυκοζυλίωση. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη είναι το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης που έχει υποστεί γλυκοζυλίωση και φυσιολογικά είναι 4,8-6,0%, και επηρεάζεται από τις τιμές σακχάρου όλου του 24ώρου των τελευταίων 120 ημερών. Έτσι σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη μετράμε τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη για να ελέγξουμε πόσο καλά είναι ρυθμισμένο το σάκχαρο. Όσο πιο κοντά στο φυσιολογικό ποσοστό είναι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, τόσο πιο καλή είναι η ρύθμιση του διαβήτη. Οι επιστημονικές εταιρείες έχουν καθορίσει

στόχους, για το πόσο πρέπει να είναι η ανώτατη αποδεκτή τιμή. Από τις αρχές του 2010 συμπεριλήφθηκε από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) στα διαγνωστικά κριτήρια του σακχαρώδη διαβήτη, και τιμές $\geq 6,5\%$ θέτουν τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη, ενώ τιμές 5,9 - 6,4% σχετίζονται με τη διάγνωση του προ-διαβήτη, και αποτελούν ένδειξη αυξημένου κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη. Για το Διαβήτη τύπου 2, η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, αλλά και διαβητολογικές εταιρείες από άλλες χώρες, έχουν θέσει ως στόχο ποσοστό μικρότερο από 7%, ενώ σε άλλες χώρες είναι πιο αυστηροί, και έχουν στόχο κάτω από 6,5%. Για το Διαβήτη τύπου 1, ο στόχος είναι κάτω από 6,5%. Η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία δεν συνιστά τη χρησιμοποίηση της HbA1c, ως μέθοδο διάγνωσης του ΣΔ, προς το παρόν στην Ελλάδα, διότι δεν υπάρχει διαδικασία πιστοποίησης των εργαστηρίων της χώρας, ώστε τα αποτελέσματά τους να είναι συγκρίσιμα με τη θεσπισμένη μέθοδο αναφοράς. Αυτή η απόφαση βασίστηκε στην κατευθυντήρια οδηγία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ότι η μέτρηση HbA1c μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστική δοκιμασία για τον ΣΔ εφόσον υπάρχουν αυστηρά κριτήρια ακρίβειας των μετρήσεων.⁽²⁾ Σε κάθε περίπτωση, όταν το ποσοστό είναι μεγαλύτερο, ο γιατρός και ο ασθενής πρέπει να αυξήσουν τις προσπάθειές τους, ώστε η ρύθμιση του σακχάρου να είναι καλύτερη. Για τις εγκύους με διαβήτη, ο στόχος είναι κάτω από 6% και η εξέταση πρέπει να γίνεται συχνότερα, για πιο στενή παρακολούθηση.

Η εξέταση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης πρέπει να γίνεται κάθε 3-4 μήνες, αφού τα ερυθρά αιμοσφαίρια που περιέχουν την αιμοσφαιρίνη, συνεχώς ανανεώνονται, οπότε το ποσοστό γλυκοζυλίωσης αλλάζει, ανάλογα με το σάκχαρο αίματος.

Τα πλεονεκτήματα από τη χρήση της HbA1c ως δείκτη κλινικής προόδου στη ρύθμιση του ΣΔ είναι σημαντικά:

- Καλύτερος δείκτης της συνολικής γλυκαιμικής έκθεσης
- Χαμηλή ενδο-ατομική διακύμανση (<2%)
- Καλύτερος δείκτης αξιολόγησης του κινδύνου πιθανών επιπλοκών. Δεν απαιτείται προγενέστερη νηστεία
- Καλή σταθερότητα μετά τη συλλογή του αίματος
- Επηρεάζεται λιγότερο από οξεία νόσο ή άγχος
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου

- Σχετίζεται τόσο με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, όσο και με τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης

Η αξία της HbA1c για τη διάγνωση του ΣΔ αμφισβητείται με βάση επιδημιολογικές παρατηρήσεις κυρίως λόγω προβλημάτων ακρίβειας στη μέτρηση με αποτέλεσμα να μην έχει καθιερωθεί διεθνώς³. Σε μελέτη στη Φινλανδία βρέθηκε ότι η ευαισθησία της μέτρησης επιπέδων HbA1c $\geq 6,5\%$ ως ένα διαγνωστικό κριτήριο για διαβήτη τύπου 2 ήταν 35% (95% CI 24%, 47%) στις γυναίκες και 47% (95% CI 31%, 64%) στους άνδρες σε σύγκριση με τη διάγνωση που βασίζεται σε δύο διαδοχικές δοκιμές ανοχής γλυκόζης από το στόμα⁴. Επιπλέον, η διάγνωση του διαβήτη δεν μπορεί να βασιστεί στα επίπεδα της HbA1c σε ασθενείς με διάφορες μορφές αναιμίας ή σε άτομα με αιμοσφαιρινοπάθειες (ετεροζυγώτες – ομοζυγώτες), καταστάσεις συχνές στην Ελλάδα, ενώ υπάρχουν και άλλες εθνικές διαφορές.⁵ Μελέτη σε πληθυσμό 919 Καυκάσιων ενηλίκων, ηλικίας 40-79 ετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η HbA1c είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τον διαβήτη τύπου 2 ενώ άτομα στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα της HbA1c αξίζουν ιδιαίτερης προσοχής, επειδή έχουν ένα ισχυρό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ⁶. Γεγονός είναι ότι τα επίπεδα HbA1c έχουν συσχετιστεί με πλήθος αρνητικών εκβάσεων υγείας και χρησιμοποιούνται ως δείκτης γλυκαιμικού ελέγχου στη πλειοψηφία των σχετικών μελετών. Για παράδειγμα μελέτη 300 ανηλίκων με ΣΔ τύπου I έδειξε συχνότερη εμφάνιση αρνητικών εκβάσεων υγείας σε όσους είχαν φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο σύμφωνα με τα επίπεδα HbA1c.⁷ Άτομα με αυξημένα προεγχειρητικά επίπεδα HbA1c ή μεγάλες εναλλαγές σε αυτά τα επίπεδα είχαν συχνότερη εμφάνιση αρνητικών εκβάσεων μετά από χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης^{8,9}. Τα επίπεδα της HbA1c επηρεάζονται θετικά από φυσική άσκηση, όπως έδειξε μετανάλυση 47 τυχαιοποιημένων μελετών με 8538 ασθενείς με ΣΔ¹⁰. Παρόλο λοιπόν που η κλινική διάγνωση του ΣΔ δεν εξαντλείται κατ'ανάγκη στην εξέταση των επιπέδων HbA1c, η σημαντικότητά τους είναι πολύ μεγάλη σε βάθος χρόνου για τον ασθενή με ΣΔ. Πρόσφατα έρευνα του Π.Ο.Υ κατέληξε στη πρόταση ότι η μέτρηση HbA1c μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστική δοκιμασία για τον ΣΔ εφόσον υπάρχουν αυστηρά κριτήρια ακρίβειας των μετρήσεων².

1.4 Αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη σε ηλικιωμένους

Πολύ σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη παίζουν:

- η έγκαιρη διάγνωση της νόσου
- η εκπαίδευση του διαβητικού ασθενούς σε σχέση με τις διατροφικές του συνήθειες και τον τρόπο ζωής
- η εκπαίδευση του διαβητικού ασθενούς στον αυτοέλεγχο του σακχάρου και τη χορήγηση ινσουλίνης.

Η στρατηγική αντιμετώπισης του διαβητικού ασθενούς πρέπει να ικανοποιεί τρεις βασικούς στόχους:

- τον μακροχρόνιο γλυκαιμικό έλεγχο του ασθενούς
- την αύξηση της σωματικής άσκησης και την υιοθέτηση από τον ασθενή ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής
- την εξάλειψη των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη (πχ τη διακοπή του καπνίσματος, έλεγχος αρτηριακής πίεσης και επιπέδων χοληστερόλης)

Η θεραπευτική προσέγγιση για την κάλυψη των παραπάνω στόχων βασίζεται σε τρεις κύριους άξονες: την τήρηση συγκεκριμένου προγράμματος διατροφής, την αύξηση της σωματικής άσκησης, τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής:

α .Εκπαίδευση

Η εκπαίδευση των ασθενών είτε με προδιαβήτη ή διαβήτη θα πρέπει να περιλαμβάνει τους ακόλουθους τομείς που βασίζονται σε αξιολογημένες ανάγκες¹¹:

- Η εξέλιξη της νόσου
- την επιλογή της θεραπείας
- πρόγραμμα διατροφής
- πρόγραμμα άσκησης
- βασικές γνώσεις για τα φάρμακα που λαμβάνουν
- η παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος
- γνώση των οξείων και χρόνιων επιπλοκών
- ψυχοκοινωνικά ζητήματα και
- ατομικές στρατηγικές για την προώθηση της υγείας.

β. Δίαιτα

Η δίαιτα είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της επιτυχημένης γλυκαιμικής ρύθμισης και είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση όλων των διαβητικών. Το διαιτολόγιο του διαβητικού ασθενούς πρέπει να είναι απόλυτα εξατομικευμένο και να προσαρμόζεται στις ανάγκες της καθημερινής ζωής. Ο υπολογισμός της των απαιτούμενων θερμιδικών αναγκών βασίζεται στο ιδανικό σωματικό βάρος (σε κιλά) πολλαπλασιαζόμενο επί 10 για τη δημιουργία των βασικών απαιτήσεων (kcal), ενώ ένα ποσοστό κυμαινόμενο από 30% έως 100% προστίθεται για σωματική δραστηριότητα κατά περίπτωση. Η δίαιτα πρέπει να περιλαμβάνει 50% έως 55% υδατάνθρακες, 30% λίπος (εκ των οποίων ποσοστό που να μην υπερβαίνει το 10% θα πρέπει να είναι κορεσμένα λιπαρά οξέα, και 15% -20% πρωτεΐνη), καθώς επίσης και φυτικές ίνες. Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι ο έλεγχος της διαίτας και της καθημερινής άσκησης παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη διατήρηση ιδανικού βάρους σώματος. Οι υδατάνθρακες πρέπει να προέρχονται κατά κύριο λόγο από τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες, όπως φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ψωμί ολικής άλεσης, δημητριακά κλπ. Οι τροφές αυτές απελευθερώνονται αργά στο αίμα και ο διαβητικός ασθενής αισθάνεται χορτάτος για περισσότερο χρόνο¹². Από τη διατροφή του διαβητικού, θα πρέπει να αποφεύγονται τροφές που περιέχουν ζάχαρη όπως οι γλυκιές κομπόστες, το σακχαρούχο γάλα, τα αναψυκτικά και οι χυμοί φρούτων με ζάχαρη, τα γλυκά οينوπνευματώδη ποτά (λικέρ, γλυκά κρασιά) κλπ.

γ. Φυσική Άσκηση

Με τη σωματική άσκηση ο διαβητικός ασθενής καταναλώνει γλυκόζη, που είναι η κύρια πηγή ενέργειας στον άνθρωπο, ρυθμίζοντας έμμεσα τα επίπεδα της στο αίμα, ενώ από την άλλη πλευρά, διευκολύνει την πρόσληψη της από τους σκελετικούς μύες. Επιπλέον, η μυϊκή άσκηση συντελεί στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μια μετανάλυση 14 μελετών που διερεύνησαν την επίδραση της άσκησης στο γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικούς ασθενείς έδειξε ότι η συμμετοχή σε ένα δομημένο πρόγραμμα με μέτρια άσκηση για περίπου 50 λεπτά 3 φορές την εβδομάδα οδήγησε σε μείωση περίπου 0,7% το επίπεδο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μετά από 8 εβδομάδες¹³. Ο τύπος και η ένταση της μυϊκής άσκησης για κάθε διαβητικό ασθενή καθορίζεται βάσει της ηλικίας, της γενικής κατάστασής του και από την ύπαρξη τυχόν επιπλοκών. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η άσκηση

παράγει θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με διαβήτη είναι: βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και διάθεση γλυκόζης στο σκελετικό μυ, έκφραση της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ελάττωση παχυσαρκίας, και βελτίωση της φυσικής κατάστασης του σώματος.

Προσοχή πρέπει να δοθεί στην παρουσία των μακροχρόνιων επιπλοκών, όπως η νόσος των στεφανιαίων ή περιφερικών αρτηριών, αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και το διαβητικό πόδι πριν από την έναρξη ενός προγράμματος άσκησης. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ανεπαρκώς ελεγχόμενοι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της άσκησης, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη και εκκριταγωγά ινσουλίνης θα μπορούσαν να αναπτύξουν υπογλυκαιμία. Προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμάκων και την παρακολούθηση της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της άσκησης παραμένει ένα συνετό προληπτικό μέτρο.¹²

δ. Φαρμακευτική αγωγή

Οι ενδείξεις χορήγησης των αντιδιαβητικών δισκίων αφορούν κυρίως τους διαβητικούς τύπου II, οι οποίοι δε ρυθμίζονται με τη δίαιτα και την άσκηση. Οι βασικότερες κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων που κυκλοφορούν σήμερα είναι :

Ουσία	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα & Αντενδείξεις
Διγουανίδια Μετφορμίνη	Δεν προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους Χαμηλό κόστος Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες	Γαστρεντερικές διαταραχές. Αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30 ml/ min)
Αναστολείς α-Γλυκοσιδάσης Ακαρβόζη	Δεν προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους Βελτίωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες	Γαστρεντερικές διαταραχές Αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια (GFR <25 ml/min)

Σουλφονουλορίες 1. Γλιβενκλαμίδη 2. Γλικλαζίδη MR 3. Γλιμεπιρίδη	Ταχύτερη επίτευξη στόχου Χαμηλό κόστος	Αύξηση σωματικού βάρους. Υπογλυκαιμία (Γλιβενκλαμίδη >Γλιμεπιρίδη >Γλικλαζίδη MR). Αντενδείκνυνται σε νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30 ml/min)
Μεγλιτινίδες 1. Ρεπαγλινίδη 2. Νατεγλινίδη	Βελτίωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας Ευελιξία στη δοσολογία	Σχετικά υψηλό κόστος θεραπείας Ήπιες υπογλυκαιμίες (Ρεπαγλινίδη>Νατεγλινίδη) Αύξηση σωματικού βάρους Αντενδείκνυνται σε νεφρική ανεπάρκεια (GFR <15 ml/min)
Γλιταζόνες Πιογλιταζόνη	Βελτιώνει τη λιπιδαιμική εικόνα Δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες Πιθανώς μείωση εκδηλώσεων ΚΑΝ	Υψηλό κόστος θεραπείας. Βραδεία επίτευξη στόχου. Οίδημα. Αύξηση σωματικού βάρους. Κατάγματα. Καρκίνος ουροδόχου κύστης. Αντενδείκνυνται: σε καρδιακή ανεπάρκεια όλων των σταδίων, σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια (GFR <5 ml/min), επί μακροσκοπικής αιματουρίας προ της διερεύνησης
Αναστολείς DPP-4 1. Σιταγλιπτίνη 2. Βιλνταγλιπτίνη 3. Σαξαγλιπτίνη	Δεν προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες	Υψηλό κόστος θεραπείας εάν το GFR <50 ml/min και έως το τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, η δόση μειούται στο ήμισυ, ειδικά για τη σιταγλιπτίνη περαιτέρω μείωση της δόσης σε 25 mg εάν το GFR <30 ml/min
Μιμητικά GLP-1 1. Εξενατίδη 2. Λιραγλουτίδη	Μείωση του σωματικού βάρους Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες	Υψηλό κόστος θεραπείας. Ενέσιμα. Γαστρεντερικές διαταραχές. Αντενδείκνυνται σε νεφρική ανεπάρκεια: Η Εξενατίδη σε GFR <30 ml/min (ενώ όταν GFR 50-30 ml/min χορηγούνται 5 μg). Η Λιραγλουτίδη σε GFR <60 ml/min

Πηγή: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς, 2013
Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία

Η θεραπεία με ινσουλίνη ενδείκνυται στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, στο διαβήτη κύησης και τη διαβητική κετοξέωση.

Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, η χορήγηση ινσουλίνης γίνεται εφ' όρου ζωής και είναι απαραίτητη για την εξασφάλιση των επιθυμητών επιπέδων γλυκόζης.

Στις άλλες περιπτώσεις χορηγείται για όσο διάστημα υπάρχει η σχετική ένδειξη. Έτσι, σε κάποια λοίμωξη (π.χ. ουρολοίμωξη) ή σε μια χειρουργική επέμβαση, το διαβητικό άτομο μπορεί να λάβει εξωγενώς ινσουλίνη για κάποιο διάστημα και μετά

να επανέλθει στην προηγούμενή του θεραπεία (δίαιτα ή δίαιτα και υπογλυκαιμικά δισκία). Σήμερα κυκλοφορούν στο εμπόριο πολλά είδη ινσουλίνης. Τα ανάλογα ινσουλίνης προκύπτουν από τροποποιήσεις του μορίου της ανθρώπινης ινσουλίνης και διακρίνονται σε βραχείας και παρατεταμένης δράσης

1.5 Ειδικά θέματα θεραπείας ηλικιωμένων με σακχαρώδη διαβήτη

Ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι θεμελιώδους σημασίας για την φροντίδα του διαβήτη. Ωστόσο, καθώς οι στόχοι γλυκαιμίας πλησιάζουν, αυξάνεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Ο κίνδυνος αυτός είναι ακόμη μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους καθώς οφείλεται σε πολλούς προδιαθεσικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας, πολυφαρμακία, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, συνοδά νοσήματα, ακανόνιστα σχήματα γεύματος, και σπάνια αυτο-παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος. Κατά τη λήψη απόφασης σχετικά με την επιθυμητή ένταση της θεραπείας του διαβήτη, ο κίνδυνος υπογλυκαιμικών επιπλοκών πρέπει να σταθμίζεται έναντι του πιθανού οφέλους από τη μείωση των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών. Τρεις μεγάλες, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που εξετάζουν τις επιπτώσεις της εντατικής έναντι της καθιερωμένης γλυκαιμικής θεραπείας στην μικροαγγειακή και μακροαγγειακή έκβαση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία χρόνια. Σε γενικές γραμμές, μία γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) της τάξης του <7% είναι λογικός στόχος για τους περισσότερους ασθενείς. Ένας λιγότερο επιθετικός στόχος μπορεί να τεθεί για ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας ή υψηλό κίνδυνο επιπλοκών από υπογλυκαιμία, όσο αποφεύγεται η οξεία συμπτωματική υπεργλυκαιμία¹⁴.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

2.1 Εξελικτική προοπτική της σημασίας της βιταμίνης D

Η βιταμίνη D είναι πιθανό να είναι μια από τις παλαιότερες, αν όχι η παλαιότερη ορμόνη που υπήρχε στη γη. Το *emiliani huxleyi*, ένα φυτοπλαγκτόν που έχει διασωθεί στην θάλασσα των Σαργασσών (Ατλαντικός ωκεανός) αμετάβλητο για παραπάνω από 750 εκατομμύρια χρόνια, παράγει μια μεγάλη ποσότητα της

εργοστερόλης (προβιταμίνη D2) που ήταν -0,1% του ξηρού βάρους του¹⁵. Όταν ο οργανισμός αυτός εκτίθεται σε προσομοιωμένο φως του ήλιου, η εργοστερόλη μετετράπη προς προβιταμίνη D2, η οποία μετατρέπεται ταχέως σε βιταμίνη D2. Αν και είναι άγνωστο γιατί αυτές οι πρώιμες μορφές ζωής θα παρήγαγαν ένα τέτοιο μεγάλο ποσό της προβιταμίνης D2, έχει υποτεθεί ότι η εργοστερόλη ενήργησε ως ένα ιδανικό αντηλιακό για να προστατεύσει τον οργανισμό από UVB και UVC ακτινοβολία, οι οποίες ήταν πιο επιζήμιες για το DNA, RNA και τις πρωτεΐνες του, οι οποίες και επίσης απορροφούν ακτινοβολίες UV^{15,16}.

Καθώς οι μορφές ζωής άφησαν τον ωκεανό και αποτολμήσαν την έξοδο στη γη, χρειάζονταν να προσαρμοστούν σε περιβάλλον χαμηλού ασβεστίου. Αυτό επετεύχθη με την ανάπτυξη ενός ορμονικού συστήματος για να ρυθμίσουν την απόδοση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου. Πώς και γιατί η φωτοσύνθεση της βιταμίνης D (όπου D εννοούμε D2 ή / και D3) ανέλαβε την ευθύνη για αυτή την εξαιρετικά σημαντική φυσιολογική λειτουργία του παραμένει άγνωστο. Έχει προταθεί ότι η συσχέτιση της βιταμίνης D με το μεταβολισμό του ασβεστίου μπορεί να χρονολογηθεί στην πρώιμη εξέλιξη. Σημειώνουμε σε αυτό το σημείο ότι η βιταμίνη D2 (εργοστερόλη) απαντάται στο φυτικό βασίλειο ενώ η βιταμίνη D3 (7-διυδροχοληστερόλη) στο ζωικό. Όταν η εργοστερόλη ή / και η 7-διυδροχοληστερόλη στη μεμβράνη του πλάσματος των πρώιμων μορφών ζωής εκτέθηκαν στην ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία, η μετατροπή της άκαμπτης δομής της προβιταμίνης D σε μια δομή με ανοιχτό δακτύλιο B θα είχε προκαλέσει σημαντική μεταβολή στη δομή της μεμβράνης και τη ρευστότητα της. Επιπλέον, καθώς η προβιταμίνη D μετατράπηκε σε βιταμίνη D, θα πρέπει να αποβλήθηκε έξω από την μεμβράνη του πλάσματος^{16,17}. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση της διαπερατότητας του ασβεστίου στο κύτταρο. Αυτή η πρώιμη διαδικασία μεταβολής της διαπερατότητας της μεμβράνης μπορεί να οδήγησε στην μεγάλη σημασία για όλες τις μορφές ζωής της έκθεσης στον ήλιο για το μεταβολισμό του ασβεστίου, τόσο στους ωκεανούς όσο και στην ξηρά. Έχει προταθεί ότι η εξαφάνιση των δεινοσαύρων και άλλων μεγάλων σπονδυλωτών που συνέβη πριν 65 εκατομμύρια χρόνια, όταν ένας αστεροειδής χτύπησε τη Γη προκλήθηκε από την παγκόσμια ψύξη και την απώλεια των περισσότερων φυτών, με αποτέλεσμα την πείνα. Ωστόσο, μια άλλη εξήγηση είναι ότι τα ζώα αυτά δεν θα ήταν σε θέση να δημιουργήσουν βιταμίνη D, κάτι που οδηγεί σε ευρεία έλλειψη βιταμίνης D και καταστροφικές συνέπειες επί του μεταβολισμού του ασβεστίου και των οστών.

Ήταν το νυκτόβιο τρωκτικό που επέζησε από την επαύριο του χτυπήματος του αστεροειδή. Είναι γνωστό ότι το νυκτόβιο τρωκτικό είχε αναπτύξει μία μέθοδο ώστε να χρειάζεται ελάχιστη βιταμίνη D για να επιβιώσει¹⁸.

Σήμερα, τα αμφίβια, τα ερπετά, όλα τα είδη των πτηνών, και τα περισσότερα θηλαστικά εξακολουθούν να εξαρτώνται από το φως του ήλιου για να ικανοποιήσουν τις απαιτήσεις βιταμίνης D που έχουν. Τα πουλιά δεν είναι σε θέση να δημιουργήσουν οποιαδήποτε ποσότητα βιταμίνης D στο δέρμα που καλύπτεται με φτερά, και οι συγκεντρώσεις της 7-διυδροχοληστερόλης είναι 10 φορές υψηλότερη σε ακάλυπτες περιοχές του δέρματος, συμπεριλαμβανομένων των ποδιών. Για λόγους που δεν είναι κατανοητοί, οι γάτες δεν έχουν 7-διυδροχοληστερόλη στο δέρμα τους και ως εκ τούτου δεν μπορούν να παράγουν βιταμίνη D3 και εξαρτώνται από τη διατροφή τους ως μοναδική πηγή της βιταμίνης D3.¹⁸

Η χρώση του δέρματος εξελίχθηκε για να προστατεύσει τα ζώα και τους ανθρώπους από την υπερβολική έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, έλλειψη της οποίας, αυξάνεται ο κίνδυνος μη-μελαγχρωτικού καρκίνου του δέρματος¹⁹. Ωστόσο, όπως τα ανθρωποειδή μετανάστευσαν βόρεια και νότια του ισημερινού, είναι πιθανό ότι η χρωστική ουσία του δέρματος τους ελαττώθηκε σταδιακά ούτως ώστε να παράγει αρκετή βιταμίνη D3 για να διατηρηθεί η ομοιόσταση του ασβεστίου και ενός υγιούς σκελετού σε όλη τη ζωή.

Για τον άνθρωπο, η έλλειψη έκθεσης στον ήλιο που προκαλείται από την εκβιομηχάνιση της Βόρειας Ευρώπης και των Ηνωμένων Πολιτειών προκάλεσε το παραμορφωτική ραχίτιδα²⁰. Ο Huldschinski, το 1919, ανέφερε την αξιοσημείωτη παρατήρηση ότι τα παιδιά με ραχίτιδα είχαν δραματική ανάνηψη μετά από αρκετούς μήνες έκθεσης στην ακτινοβολία μίας λυχνίας τόξου υδραργύρου. Η πρόταση ακολουθήθηκε γρήγορα από τους Hess και Unger οι οποίοι αναφέρουν το 1921 ότι η έκθεση στο ηλιακό φως ήταν μια αποτελεσματική θεραπεία για την ραχίτιδα. Αυτό οδήγησε τις κυβερνήσεις των βιομηχανικών χωρών στη δημιουργία ενός οργανισμού που παρείχε κατευθυντήριες γραμμές για λογική ασφαλή έκθεση στον ήλιο σε ευαίσθητους πληθυσμούς, όπως ήταν πχ τα παιδιά που ζούσαν στα βορειοανατολικά των ΗΠΑ και τα οποία ήταν σε κίνδυνο για ραχίτιδα²¹.

2.2 Σχηματισμός της βιταμίνης D

Η προβιταμίνη D3 υπάρχει σε 2 μορφές. Μόλις η 7-διυδροχοληστερόλη υφίσταται το άνοιγμα του εξωκυκλικού δακτυλίου της, μετατρέπεται στην 5, 6-*cis, cis*-(*cZc*) διαμορφομερές. Ωστόσο, αυτό το διαμορφομερές είναι εξαιρετικά ασταθές λόγω της στερεοχημικής παρεμβολής της ομάδας μεθυλίου C-19, και περιστρέφεται αμέσως στο πιο σταθερό 5, 6-*trans,cis* (*tZc*) προβιταμίνη D3. Ωστόσο, μόνο το διαμορφομερές *cZc* μπορεί να μετατραπεί σε βιταμίνη D3. Για να ξεπεραστεί αυτό το εμπόδιο, η 7-διυδροχοληστερόλη ενσωματώθηκε στη λιπιδική διπλοστοιβάδα της μεμβράνης του πλάσματος. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την επαλληλία της 7-διυδροχοληστερόλης ανάμεσα στην πολική ομάδα της επιφάνειας της στοιβάδας και τα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας στο μέσον της. Κατ'αυτό το τρόπο, κατά την έκθεση στο ηλιακό φως, η 7-διυδροχοληστερόλη μετατρέπεται αμέσως σε *cZc* προβιταμίνη D3, η οποία δεν μπορεί να περιστραφεί στο ευνοούμενο *tZc* διαμορφομερές, έχοντας ως αποτέλεσμα την ταχεία μετατροπή της προβιταμίνης D3 σε βιταμίνη D3. Αυτό πιθανώς εξηγεί γιατί η μετατροπή της προβιταμίνης D3 σε βιταμίνη D3 στο δέρμα είναι 10 φορές ταχύτερη από ότι σε έναν οργανικό διαλύτη¹⁷.

Μόλις σχηματιστεί, η βιταμίνη D3, η οποία είναι δομικά ασυμβίβαστη με να στριμώνχεται μεταξύ των υδρόφοβων αλυσίδων λιπαρών οξέων της μεμβράνης του πλάσματος, εκτοξεύεται εντός του εξωκυτταρικού χώρου. Στη συνέχεια αναρροφάται εντός των τριχοειδών του δέρματος από τη δεσμευτική πρωτεΐνη της βιταμίνης D, η οποία έχει μια μικρή αλλά αποτελεσματική χημική προδιάθεση για αυτό το σκοπό.

Είναι αξιοσημείωτο ότι οι ναυαγισώστες και οι λάτρεις του ήλιου ποτέ δεν έχουν υποφέρει από δηλητηρίαση σε βιταμίνη D λόγω υπερβολικής έκθεσης στον ήλιο²². Ο λόγος για αυτό είναι ότι η προβιταμίνη D3 και η βιταμίνη D3 απορροφούν αποτελεσματικά το φως του ήλιου και μετατρέπονται σε ένα πλήθος άλλων φωτοπροϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των λουμιστερόλης, ταχυστερόλης, σουπραστερολών και τοξιστερολών^{17,22}. Έτσι, εξαιτίας αυτής της μοναδικής ηλιακής ρύθμισης, το δέρμα δεν μπορεί ποτέ να παράγει ποσότητες της βιταμίνης D3 τόσες ώστε να προκαλέσουν δηλητηρίαση από βιταμίνη D3²²

Επειδή η παραγωγή της προβιταμίνης D3 στο δέρμα σχετίζεται άμεσα με τον αριθμό των φωτονίων UVB που απορροφούνται από τη 7-διυδροχοληστερόλη, οποιαδήποτε διαδικασία που είτε μειώνει τον αριθμό των φωτονίων που εισέρχονται μέσω της

ακτινοβολίας UVB την επιδερμίδα ή μειώνει την ποσότητα της 7-υδροχοληστερόλης στο δέρμα θα οδηγήσει σε μια σημαντική μείωση ή την πλήρη εξάλειψη της παραγωγής βιταμίνης D3 στο δέρμα.

Μια αυξημένη συνειδητοποίηση του ρόλου που διαδραματίζει η υπερβολική έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία στην αύξηση του κινδύνου καρκίνου του δέρματος και την εμφάνιση ρυτίδων οδήγησε στην ευρεία χρήση τοπικών αντηλιακών. Τα αντηλιακά απορροφά αποτελεσματικά την ακτινοβολία UVB και έτσι μειώνουν σημαντικά το συνολικό αριθμό των φωτονίων UVB που φθάνουν στη 7-διυδροχοληστερόλη στα κύτταρα του δέρματος. Όταν χρησιμοποιείται σωστά (δηλαδή, 2 mg / cm² ή 35 mL, σε ολόκληρο το σώμα μία φορά), ένα αντηλιακό με δείκτη ηλιακής προστασίας των 8 μειώνει την δερματική παραγωγή της προβιταμίνης D3 παραπάνω από 95%^{23,24}. Η σωστή χρήση ενός αντηλιακού με δείκτη προστασίας 15 μειώνει την ικανότητα παραγωγής περισσότερο από 99%. Το γεγονός ότι οι περισσότεροι χρήστες αντηλιακού χρησιμοποιούν από 18% και όχι περισσότερο από 35-50% της συνιστώμενης ποσότητας των αντηλιακών, και παρόλα αυτά έχουν μεταβολή του χρώματος της επιδερμίδας τους («μαυρίζουν»), μας δείχνει ότι σχηματίζουν επαρκείς ποσότητες της βιταμίνης D3 στο δέρμα τους. Το γεγονός ότι «μαυρίζουν» είναι μια αντανάκλαση του γεγονότος ότι αρκετή ακτινοβολία UVB διεισδύει στην επιδερμίδα για να διεγείρει τα μελανοκύτταρα και να παράγει βιταμίνη D3.

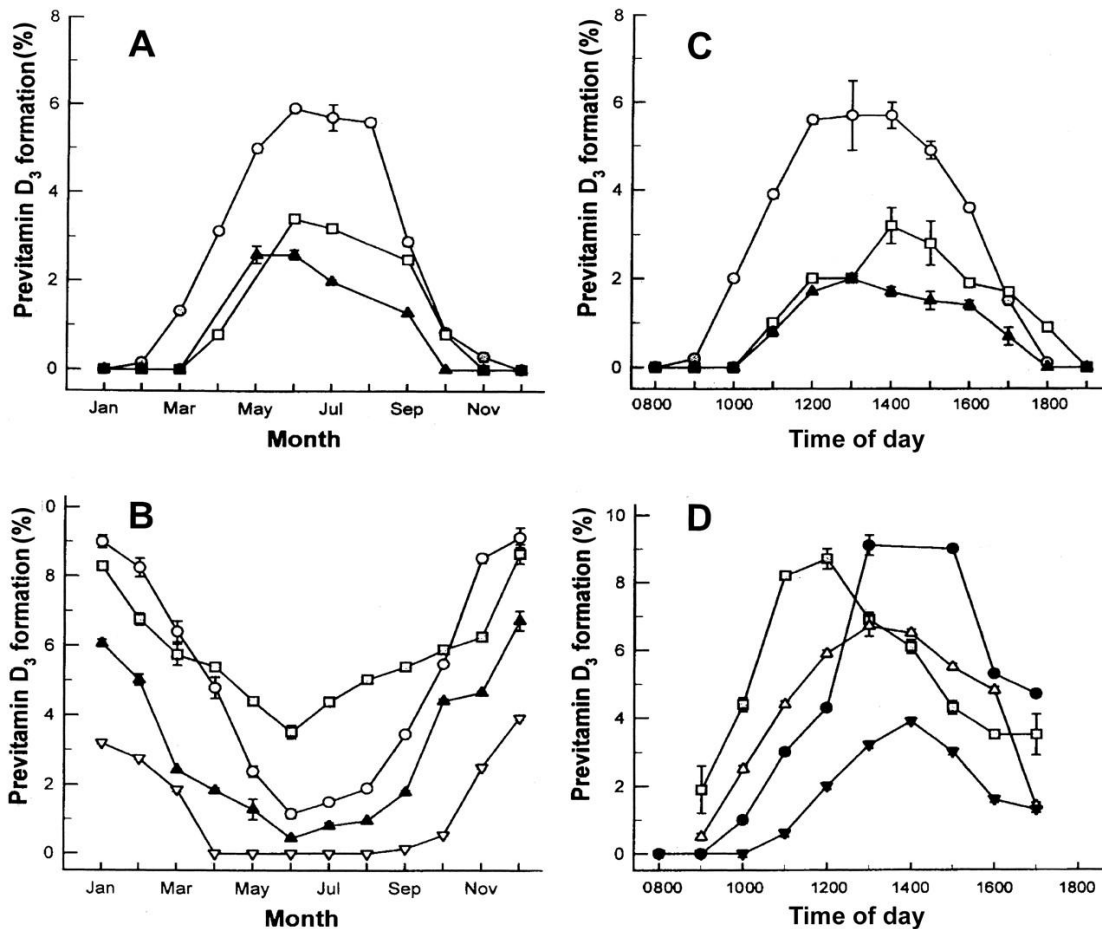
Η μελανίνη είναι ένα φυσικό αντηλιακό που εξελίχθηκε για να προστατεύσει τους ανθρώπους από τα εγκαύματα της έκθεσης σε ηλιακή ακτινοβολία, καθώς οι άνθρωποι εξελίχθηκαν και σε ισημερινές περιοχές του κόσμου. Αυτή η χρωστική ουσία του δέρματος είναι ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό αντηλιακό με ιδιότητες εύρους απορρόφησης από την υπεριώδη ακτινοβολία C (200-280 nm) μέχρι και στο ορατό φάσμα (> 700 nm), και ανταγωνίζεται αρκετά καλά με την 7-διυδροχοληστερόλη στο δέρμα για φωτόνια της ακτινοβολίας UVB. Έτσι, οι έγχρωμοι άνθρωποι που έχουν μεγαλύτερες ποσότητες μελανίνης στην επιδερμίδα τους από ό, τι οι λευκοί είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στην παραγωγή της βιταμίνης D3 από ό, τι οι λευκοί (24, 25).

Ένα άτομο με δερματότυπο 5/6 (σκούρο δέρμα, ποτέ δεν αναπτύσσει ένα ηλιακό έγκαυμα) απαιτεί 10-50 φορές την έκθεση στο φως του ήλιου για να παράγει την ίδια ποσότητα βιταμίνης D3 στο δέρμα του, σε σύγκριση με έναν λευκό ο οποίος έχει

δερματοτύπο 2 ή 3²⁶. Τα επίπεδα βιταμίνης D είναι κληρονομικά καθορισμένα σε σημαντικό βαθμό, με δύο μελέτες να δείχνουν ότι το 43% των 25 (OH) D και το 65% των 1,25-υδροξυβιταμίνης D μεταβλητότητας είναι γενετικά καθορισμένη²⁷

Το στρατοσφαιρικό όζον είναι αποτελεσματικό στην απορρόφηση όλων των μορφών της ηλιακής ακτινοβολίας κάτω των 290 nm. Ωστόσο, το στρώμα του όζοντος, επίσης μπορεί να απορροφήσει την ακτινοβολία UVB πάνω από 290 nm, η οποία είναι υπεύθυνη για την παραγωγή προβιταμίνης D3 στο δέρμα. Η υπεριώδης ακτινοβολία που μπορεί να απορροφάται από 7-διυδροχοληστερόλη έχει πηγών ένταση μέχρι 315 nm. Έτσι, όταν η γωνία του ήλιου (γωνία ζενίθ) που φθάνει στην επιφάνεια της Γης είναι πολύ πλάγια (δηλαδή, νωρίς το πρωί, αργά το απόγευμα, και το χειμώνα), το φως του ήλιου πρέπει να περάσει μέσα από περισσότερο όζον, το οποίο απορροφά αποτελεσματικά τα φωτόνια UVB που παράγουν την προβιταμίνη D3, και έτσι πολύ λίγα, εάν υπάρχουν, φτάνουν στην επιφάνεια της Γης. Επειδή η γωνία ζενίθ εξαρτάται από την ώρα της ημέρας, την εποχή του έτους, και το γεωγραφικό πλάτος, οι παράγοντες αυτοί έχουν μια δραματική επίδραση στην δερματική παραγωγή της βιταμίνης D3²³. Κάτω από 35 °, η γωνία ζενίθ είναι πιο άμεση, και ως εκ τούτου σύνθεση προβιταμίνης D3 μπορεί να παρουσιαστεί στο δέρμα όλο το χρόνο. Ωστόσο, πάνω από 35 ° γεωγραφικό πλάτος, η γωνία του ήλιου είναι τόσο λοξή κατά τους χειμερινούς μήνες που τα περισσότερα, αν όχι όλα, από τα φωτόνια UVB κάτω των 315 nm απορροφούνται από το στρώμα του όζοντος, με τον τρόπο αυτό είτε μειώνοντας ή πλήρως εξαλείφοντας την παραγωγή προβιταμίνης D3 στο δέρμα.

Για παράδειγμα, οι κάτοικοι της Βοστώνης στις ΗΠΑ (42 ° N), Έντμοντον στον Καναδά (52 ° N), και του Μπέργκεν στη Νορβηγία (61 ° N), δεν μπορούν να παράγουν επαρκείς ποσότητες βιταμίνης D3 στο δέρμα τους για 4, 5, και 6 μήνες, αντίστοιχα. Έχουν διεξαχθεί έρευνες σε όλο τον κόσμο που παρέχουν τις κατευθυντήριες γραμμές για το πότε, πού και σε ποια χρονική στιγμή της ημέρας μπορεί να παράγεται στο δέρμα βιταμίνη D3²⁹. (Εικόνα 1)



Σχήμα 1 - Επίδραση της εποχής, την ώρα της ημέρας, και το γεωγραφικό πλάτος για τη σύνθεση της προβιταμίνης D₃ στο βόρειο ημισφαίριο (A και C: Boston, ○ Έντμοντον, □ Μπέργκεν, ▲ και στο νότιο ημισφαίριο (B: Μπουένος Άιρες, ○ Γιοχάνεσμπουργκ, □ Κέιπ Τάουν, ▲ Ουσουάλα, ▽ D: Μπουένος Άιρες, • Γιοχάνεσμπουργκ, □ Κέιπ Τάουν, ▽ Ουσουάλα, ▽). Η ώρα που αναφέρεται στο C και D είναι το τέλος του χρόνου έκθεσης μίας ώρας, τον Ιούλιο και τον Ιανουάριο, αντίστοιχα. Πηγή (29).

2.3 Πηγές βιταμίνης D

Πολύ λίγα τρόφιμα περιέχουν βιταμίνη D. Το μωρουνέλαιο και τα λιπαρά ψάρια όπως ο σολομός, το σκουμπρί, σαρδέλες είναι καλές πηγές. Κατανάλωση λιπαρών ψαριών τουλάχιστον 3-4 φορές / εβδομάδα θα βοηθήσει να καλυφθεί η απαίτηση για επαρκή πρόσληψη. Ορισμένα τρόφιμα, όπως το γάλα (100 IU / 240 ml), χυμός πορτοκαλιού (100 IU / 240 ml), και ορισμένα δημητριακά και ψωμί εμπλουτισμένα με βιταμίνη D είναι επίσης καλές πηγές^{24,30}. Η περιεκτικότητα σε βιταμίνη D στο

γάλα είναι συχνά μικρότερη από ότι η ετικέτα του τροφίμου διακηρύσσει πως είναι, και έτσι η συνεισφορά της βιταμίνης D από τη διατροφή είναι εξαιρετικά μεταβλητή. Για να ικανοποιηθεί η απαίτηση του σώματος για βιταμίνη D, οι περισσότεροι άνθρωποι θα αρκестούν στην περιστασιακή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Κατά τη διάρκεια της άνοιξης και το καλοκαίρι αρκετή βιταμίνη D3 παράγεται στο δέρμα που αποθηκεύεται στο λίπος του σώματος και μπορεί να κινητοποιείται κατά τους χειμερινούς μήνες, όταν λίγη ποσότητα βιταμίνης D3 παράγεται στο δέρμα.

Το δέρμα έχει μια μεγάλη ικανότητα να παράγει βιταμίνη D3. Οι συγκεντρώσεις στο αίμα της βιταμίνης D3 συγκρίθηκαν σε υγιή νεαρά άτομα και μέσης ηλικίας ενήλικες που εκτέθηκαν σε προσομοιωμένη ηλιακή ακτινοβολία που ήταν ισοδύναμη με αυτήν σε μια ηλιόλουστη παραλία και την έκθεση σε αρκετό ήλιο για να προκαλέσει μια ελαφριά ερυθρότητα στο δέρμα (1 ελάχιστη δόση που προκαλεί ερύθημα) και σε άτομα τα οποία πήραν μια δόση από το στόμα βιταμίνης D2. Η έκθεση στον ήλιο ήταν ισοδύναμη με μια δόση από το στόμα $\approx 20\ 000$ IU βιταμίνης D2²². Παρά το γεγονός ότι η γήρανση μειώνει την ποσότητα της 7-διυδροχοληστερόλης που παράγεται στο δέρμα έως και 75% από την ηλικία των 70 ετών^{31,31} το δέρμα έχει μια τόσο μεγάλη ικανότητα να παράγει τη βιταμίνη D3, που ακόμη και οι ηλικιωμένοι οι οποίοι εκτίθεται στο ηλιακό φως μπορούν να επιτύχουν αυξημένες συγκεντρώσεις στο αίμα της βιταμίνης.^{32,33}

2.4 Έλλειψη της βιταμίνης D

Οι άνθρωποι χρειάζονται επαρκή πηγή ασβεστίου και βιταμίνης D. Χωρίς βιταμίνη D, το μικρό έντερο απορροφά όχι περισσότερο από 10-15% του διαιτητικού ασβεστίου. Σε ένα άτομο με επάρκεια βιταμίνης D, το μικρό έντερο απορροφά, κατά μέσο όρο, 30% του διαιτητικού ασβεστίου κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, τη γαλουχία και την εγκυμοσύνη, όπου υπάρχουν αυξήσεις απόδοσης σε 80%. Η βιταμίνη D έχει έναν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και συντήρηση ενός υγιούς σκελετικού συστήματος καθώς αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου²¹. Κατά την εμβρυική και την παιδική ηλικία η έλλειψη της βιταμίνης D3 μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση της ανάπτυξης και σκελετικές παραμορφώσεις, αυξάνοντας τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου στη μετέπειτα ζωή. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D στους ενήλικους προκαλεί δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που μπορεί να επισπεύσει

και να επιδεινώσει την οστεοπόρωση^{2,9,11}. Ο δευτερογενής υπερπαραθυρεοειδισμός που συνδέεται με ανεπάρκεια βιταμίνης D συχνά διατηρεί τη συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό εντός των φυσιολογικών ορίων, αλλά προκαλεί μία απώλεια του φωσφόρου στα ούρα. Αυτή η απώλεια καταλήγει σε ανεπαρκή γινόμενο ασβεστίου στον ορό × φωσφόρου για την προώθηση της ανοργανοποίησης του οστεοειδούς στο οστό, η οποία με τη σειρά του οδηγεί σε οστεομαλακία, δηλαδή, ανεπαρκή εναπόθεση αλάτων στη μήτρα κολλαγόνου. Επειδή τότε η μήτρα κολλαγόνου δεν μπορεί να παρέχει διαρθρωτική στήριξη, ο κίνδυνος κατάγματος είναι μεγαλύτερος.

Πόσο κοινή είναι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D; Παραδόξως, έχει κάνει μια αναβίωση σε νεογνά και μικρά παιδιά, εν μέρει λόγω της εκστρατείας για την ενθάρρυνση όλων των γυναικών να παρέχουν πλήρη διατροφή των βρεφών τους μέσω του θηλασμού. Επειδή υπάρχει πολύ μικρή ποσότητα, ή και καθόλου, βιταμίνης D στο ανθρώπινο γάλα, τα βρέφη, ιδιαίτερα τα βρέφη των έγχρωμων γυναικών, βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ανεπάρκειας βιταμίνης D και ραχίτιδα, εάν δεν δίνεται ένα συμπλήρωμα βιταμίνης D³⁴.

Η έλλειψη βιταμίνης D3 στους ενήλικους είναι ένα πιθανό πρόβλημα υγείας³⁵, ιδίως στο τέλος του χειμώνα³⁶ που μπορεί να επιδεινώσει την οστεοπενία, να προκαλέσει οστεομαλακία και μυϊκή αδυναμία, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο πρόκλησης πτώσεων και καταγμάτων^{37,38,39}. Αυτές οι ευρύτατα αναγνωρισμένες συνδέσεις έχουν οδηγήσει στην εισαγωγή της πρακτικής χορήγησης βιταμίνης D3 και ασβεστίου ώστε να ελαττωθούν οι πιθανότητες εμφάνισης συναφών κακώσεων ειδικά στους ηλικιωμένους³⁸ και δη στις ηλικιωμένες γυναίκες⁴⁰, με καλά αποτελέσματα⁴¹⁻⁴³. Οι βασικές αιτίες της ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε μελέτες ηλικιωμένων στις ΗΠΑ και τον Καναδά αναγόνται σε μείωση ή η πλήρη αποχή από την κατανάλωση της βιταμίνης D που περιέχουν τα τρόφιμα, τα συμπληρώματα και την έλλειψη έκθεσης στο φως του ήλιου^{21,35}.

Οι ηλικιωμένοι βρίσκονται σε κίνδυνο για ανεπάρκεια βιταμίνης D λόγω της κακής διατροφικής πρόσληψης βιταμίνης D και μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως. Έχει επικρατήσει η υπόθεση ότι οι νέοι και μεσήλικες ενήλικες δεν διατρέχουν κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D, λόγω των υπαίθριων δραστηριοτήτων τους και της διαιτητικής πρόσληψης. Ωστόσο, αναγνωρίστηκε πρόσφατα ότι το 42% των Αφροαμερικανίδων γυναικών ηλικίας 15-49 χρονών σε όλες τις Ηνωμένες Πολιτείες

παρουσίαζαν έλλειψη βιταμίνη D στο τέλος της χειμερινής περιόδου⁴⁴. Άτομα νεαρής και μέσης ηλικίας ενήλικες οι οποίοι εργάζονται πολλές ώρες σε εργασίες γραφείου και άλλων εσωτερικών χώρων, που ξοδεύουν πολύ σπάνια κάθε χρόνο σε εξωτερικούς χώρους ή φορούν πάντα προστασία από τον ήλιο σε εξωτερικούς χώρους είναι επίσης σε υψηλό κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D. Συναφής μελέτη βρήκε ότι το 32% των υγιών ενηλίκων ηλικίας 18-29 ετών είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D στο τέλος του χειμώνα στη Βοστώνη, ΗΠΑ⁴⁵.

Η παχυσαρκία συνδέεται συχνά με ανεπάρκεια βιταμίνης D⁴⁶. Αναγνωρίζεται πλέον ότι, είτε η βιταμίνη D λαμβάνεται από τη διατροφή ή από την έκθεση στο ηλιακό φως, εναποτίθεται στις μεγάλες αποθήκες λίπους του σώματος σε μεγάλο βαθμό και δεν είναι βιοδιαθέσιμη⁴⁶. Αυτός είναι πιθανώς ο λόγος που τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν χρόνια ανεπάρκεια βιταμίνης D.

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D τυγχάνει συχνά αδιάγνωστη ή, ακόμη χειρότερα, δεν διαγιγνώσκεται όταν θα έπρεπε^{22,48}. Υπάρχουν 3 λόγοι για αυτό. Πρώτον, πιστεύεται ότι είτε η έκθεση στο ηλιακό φως είτε η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D είναι επαρκής, και ως εκ τούτου, ότι οι Έλληνες δεν βρίσκονται σε κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D. Δεύτερον, οι γιατροί που εκτελούν εργασίες ρουτίνας αίματος συχνά ζητούν μια τιμή ασβεστίου στο αίμα. Εάν τη βρίσκουν να είναι φυσιολογική, υποθέτουν ότι ο ασθενής έχει επάρκεια βιταμίνης D, υπόθεση που δεν είναι σωστή. Τρίτον, πολλοί ιατροί παραγγέλνουν εσφαλμένα μια ανάλυση για τη δραστική μορφή της βιταμίνης D, 1,25-διυδροξυβιταμίνη D [1,25(OH)2D], για τον προσδιορισμό της κατάστασης της βιταμίνης D ενός ασθενούς. Δυστυχώς, η 1,25 (OH) 2D όχι μόνο δεν αποτελεί ένα μέτρο της κατάστασης επάρκειας της βιταμίνης D, αλλά η μέτρηση της επίσης μπορεί να παραπλανήσει τον γιατρό να σκεφτεί ότι ο ασθενής του παρουσιάζει επάρκεια σε βιταμίνη D. Ο λόγος για αυτό είναι ότι, καθώς σε ένα άτομο παρουσιάζεται ανεπάρκεια βιταμίνης D, υπάρχει μια αύξηση στη συγκέντρωση της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH), η οποία αυξάνει τη νεφρική παραγωγή της 1,25 (OH) 2D, η κυκλοφορούσα συγκέντρωση της οποίας συχνά γίνεται κανονικά ή ακόμη και αυξημένη²². (Ο μεταβολίτης της βιταμίνης D που πρέπει να μετρηθεί για να προσδιοριστεί η κατάσταση της βιταμίνης D είναι η 25 (OH) D, η οποία είναι η κύρια κυκλοφορούν μορφή της βιταμίνης D, υπερβαίνει κατά 1000 φορές την συγκέντρωση της 1,25 (OH) 2D και έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 εβδομάδες^{22,24}. Όταν ένα άτομο παρουσιάζει ανεπάρκεια βιταμίνης D, υπάρχει μια μείωση της

αποτελεσματικότητας της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου. Οι συγκεντρώσεις ιονισμένου ασβεστίου αρχίζουν να πέφτουν, η μείωση αυτή αναγνωρίζεται άμεσα από τον αισθητήρα ασβεστίου στις παραθυροειδείς αδένες, που αυξάνει την παραγωγή της PTH. Η αυξημένη PTH αντισταθμίζει την μείωση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου με την αύξηση της κινητοποίησης των αποθεμάτων αλάτων ασβεστίου από τον σκελετό και αυξάνοντας τη σωληναριακή επαναπορρόφηση του ασβεστίου στο νεφρό⁴⁹.

2.5 Σακχαρώδης διαβήτης και η βιταμίνη D

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναγνωριστεί συσχετίσεις μεταξύ των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D3 στον ορό του αίματος και της παρουσίας αυξημένων κινδύνων πρόκλησης μη σκελετικών νοσολογικών οντοτήτων. Το αν όλες αυτές οι συσχετίσεις σχετίζονται αιτιολογικά με τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D3 αναμένεται να διευκρινιστεί. Το γεγονός είναι ότι στους περισσότερους ιστούς και στα κύτταρα του σώματος, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, του στομάχου, του παγκρέατος, του εγκεφάλου, του δέρματος, των γεννητικών αδένων, και ενεργοποιημένων T και B λεμφοκυττάρων, απαντούν πυρηνικοί υποδοχείς για την 1,25 (OH) 2D, που ονομάζονται υποδοχείς βιταμίνης D^{50,51}. Έτσι, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η 1,25 (OH) 2D έχει ένα πλήθος από βιολογικά αποτελέσματα τα οποία δεν συνδέονται με το μεταβολισμό ασβεστίου στη φύση τους^{22,35,52}.

Υποδοχείς της βιταμίνης D είναι παρόντες σε ενεργοποιημένα T και B λεμφοκύτταρα και σε ενεργοποιημένα μακροφάγα. Είναι πολύ μεγάλου ενδιαφέροντος ο ρόλος της βιταμίνης D3 στην ελάττωση του κινδύνου πρόκλησης πολλών χρόνιων νόσων, περιλαμβανομένων των καρκίνων, των αυτοάνοσων νοσημάτων, των λοιμωδών νόσων και των καρδιοκυκλοφορικών νόσων^{53,54}. Οι πιο κοινές αυτοάνοσες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη τύπου 1, της ρευματοειδής αρθρίτιδας, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και της πολλαπλής σκλήρυνσης, έχουν προληφθεί με επιτυχία σε μοντέλα χρησιμοποιώντας ποντίκια που ήταν επιρρεπείς σε αυτές τις ασθένειες εφόσον αυτά έλαβαν 1,25 (OH) 2D3 νωρίς στη ζωή τους.^{52,55-58} Όταν μη-παχύσαρκοι διαβητικοί ποντικοί, οι οποίοι κατά κανόνα θα αναπτύξουν διαβήτη τύπου 1, έλαβαν 1,25 (OH) 2D3 σε όλη τη ζωή τους, ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη τύπου 1 μειώθηκε κατά 80%^{55,56}. Αυτό το εύρημα είναι σε συμφωνία με την

παρατήρηση ότι τα παιδιά που έλαβαν 2000 IU βιταμίνης D από την ηλικία του ενός έτους ελάττωσαν το κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 κατά 80%⁵⁹.

2.6 Σημασία της λήψης βιταμίνης D

Συνοψίζοντας ως προς τη σημασία της ανεπάρκειας βιταμίνης D μπορούμε να πούμε ότι είναι σημαντική επειδή περνάει πολλές φορές απαρατήρητη και έχει τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες συνέπειες. Βρέφη και μικρά παιδιά με ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να βρεθούν για το υπόλοιπο της ζωής τους με αυξημένους κινδύνους του διαβήτη τύπου 1, σκλήρυνση κατά πλάκας, ρευματοειδή αρθρίτιδα, και πολλούς κοινούς καρκίνους (Σχήμα 8). Ενήλικες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο των κοινών μορφών καρκίνου και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι υπάρχουσες μελέτες επίμονα δείχνουν ότι τα επίπεδα της 25(OH)D κάτω των 20-25ng/mL σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου με αυξημένη θνησιμότητα⁶⁰.

Ως εκ τούτου, για να μεγιστοποιήσουν την υγεία και να μειώσει τον κίνδυνο των κοινών ασθενειών, είναι λογικό να δοθεί προσοχή στην συγκέντρωση 25-υδροξυβιταμίνης D [25(OH)D]. Ακριβώς όπως η συγκέντρωση της χοληστερόλης στο αίμα είναι συχνά μετράται σε ετήσια βάση, το ίδιο πρέπει η συγκέντρωση στο αίμα της 25(OH)D να μετρηθεί. Πράγματι, η επαγρύπνηση για τη διατήρηση μίας επαρκούς συγκέντρωσης 25(OH)D μπορεί να έχει πιο σημαντική επιπτώσεις για την υγεία από ό, τι μια απλή μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης του αίματος για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

Τα σύγχρονα όρια επάρκειας της βιταμίνης D είναι τα ακόλουθα:

- Ως σοβαρή έλλειψη της βιταμίνης D ορίζεται η παρουσία των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό, κάτω από τα $\leq 10\text{ng/mL}$ or $\leq 25\text{nmol/L}$.
- Ως έλλειψη της βιταμίνης D3 ορίζεται η παρουσία επιπέδων 25(OH)D στον ορό, κάτω από τα 20 ng/ml (49·99 nmol/l).
- Ως επάρκεια της βιταμίνης D3 θεωρείται η συγκέντρωση της 25(OH)D >30 ng/mL (75 nmol/L) και

- Ως ανεπάρκεια της βιταμίνης D3 θεωρείται η συγκέντρωση των 21-29 ng/mL (50-75nmol/l)^{22,61,62}.

Παρόλο που τα όρια αυτά έχουν προταθεί εδώ και αρκετά χρόνια, δεν έχουν περάσει σε πολλές κατευθυντήριες οδηγίες, με αρνητικές συνέπειες. Σε έρευνα μέτρησης των επιπέδων της 25(OH) D3 επί 1006 εφήβων από 10 Ευρωπαϊκές πρωτεύουσες, εκ των οποίων οι 470 ήσαν αγόρια (46·8%) και ηλικίας 12·5-17·5 ετών βρέθηκε ότι: το 80% του δείγματος είχε υποκανονικά ή υποεπιθυμητά επίπεδα (39% είχε ανεπαρκή, το 27% είχε ελλιπή και το 15% είχε σοβαρά ελλιπή επίπεδα. Τα επίπεδα των συγκεντρώσεων της 25(OH)D βρέθηκαν αυξημένα με την αύξηση της ηλικίας με τάση ελάττωσης στα άτομα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI)⁶³.

Βλέπουμε ακόμη ότι τα νέα όρια προϋποθέτουν σημαντική χρονική περίοδο έκθεσης στον ήλιο. Μετά από έκθεση βραχείας διάρκειας, στο μέσο μιας θερινής ημέρας, του 35% της επιφάνειας του σώματος για 13 λεπτά στη περιοχή του Μάντσεστερ, (53.5N), επιτυγχάνονται ανεπαρκή επίπεδα 25(OH)D (≥ 20 ng/ml).⁶⁶

Μετανάλυση της αποτελεσματικότητας της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D για την πρόληψη μη σπονδυλικών και των καταγμάτων του ισχίου σε ηλικιωμένα άτομα (\leq των 65 ετών) συμπεριέλαβε 12 διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες για μη σπονδυλικά κατάγματα σε 42.279 άτομα και 8 διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες για κάταγμα του ισχίου σε 40.886 συγκρίνοντας τη λήψη της βιταμίνης D από το στόμα, μαζί με ή χωρίς ασβέστιο, με ασβέστιο ή εικονικό φάρμακο. Από τη μελέτη αυτή βγήκε το συμπέρασμα ότι η πρόληψη των μη σπονδυλικών καταγμάτων με τη χορήγηση βιταμίνης D είναι δοσοεξαρτώμενη και ότι η χορήγηση υψηλότερης δόσης θα πρέπει να περιορίζει τα κατάγματα τουλάχιστον κατά 20% στα άτομα άνω των 65 ετών⁶⁵. Οι ίδιοι ερευνητές παρατήρησαν επίσης ότι όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές της 25(OH)D στον ορό των ασθενών υπήρχε μεγαλύτερος περιορισμός των πτώσεων και των καταγμάτων. Τα ευνοϊκότερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στα άτομα που είχαν πάρει τις υψηλότερες δόσεις της βιταμίνης D 700 έως 1000 IU ημερησίως ή είχαν επίπεδα της 25(OH)D στον ορό μεταξύ των 75 και 110 nmol/l (30-44 ng/ml).

Πρόσφατα δημοσιευμένη μετανάλυση κατέληξε σε θετικά συμπεράσματα ως προς την ωφέλεια των προτεινόμενων ορίων διαχωρισμού επάρκειας βιταμίνης D, αν και υπάρχει ακόμη ασάφεια ως προς το επίπεδο πρόσληψης με το οποίο μπορεί να φτάσει

ένας οργανισμός στην επάρκεια⁶⁶. Συγκεκριμένα τα συμπεράσματα ήταν ότι οι αναφορές ως προς εξωσκελετικές θετικές επιδράσεις της βιταμίνης D ήταν αξιόπιστες, καθώς βασίζονται σε προκλινικά δεδομένα και μελέτες παρατήρησης. Ωστόσο, εκτός από τις ευεργετικές επιδράσεις των 800 IU / d της βιταμίνης D3 για τη μείωση των πτώσεων στους ηλικιωμένους, η αιτιότητα παραμένει ακόμα αναπόδεικτη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs). Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για τον καρκίνο, μολύνσεις, καρδιαγγειακών και μεταβολικών ασθενειών σχετίζεται με επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D (25OHD) κάτω από 20 ng / mL. Βρέθηκαν άφθονα στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες ότι το ασβέστιο και η ομοιοστάση των οστών, όπως αυτά εκτιμώνται από μετρήσεις στον ορό της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D και της PTH, της απορρόφησης του ασβεστίου, ή της οστικής μάζας, μπορεί να ομαλοποιηθούν από επίπεδα 25 (OH) D πάνω από 20 ng / mL. Επιπλέον, τα συμπληρώματα βιταμίνης D (800 IU / δ) σε συνδυασμό με λήψη ασβεστίου μπορεί να μειώσουν την συχνότητα εμφάνισης κατάγματος κατά περίπου 20%. Μία τέτοια δόση θα φέρει τα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό πάνω από 20 ng / mL σε όλες σχεδόν τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Εφόσον βασιστούμε σε σταθερό υπολογισμό της μεταβολικής κάθαρσης της 25(OH)D, μια ημερήσια πρόσληψη 500-700 IU βιταμίνης D3 είναι επαρκής για να διατηρήσει τα επίπεδα στον ορό της 25(OH)D από 20 ng / mL. Οι ερευνητές διατήρησαν επιφυλάξεις ως προς το κατώτερο όριο των 30 ng / mL όμως κατέληξαν ότι σε εξέλιξη τυχαιοποιημένες μελέτες θα βοηθήσουν ως προς αυτό το σημαντικό ζήτημα της δημόσιας υγείας. Η ένσταση αυτή είναι βέβαια πλέον σε αντίθεση με την επικρατούσα άποψη^{67,68}.

2.7 Λήψη βιταμίνης D

Ο απλούστερος τρόπος για να ληφθεί η βιταμίνη D είναι η μέτρια έκθεση στο ηλιακό φως. Η έκθεση των χεριών, του προσώπου και των χεριών, ή χεριών και ποδιών στο φως του ήλιου για ένα χρονικό διάστημα ίσο με το 25% του χρόνου που θα χρειαζόταν για να προκαλέσει μια ελαφριά ερυθρότητα στο δέρμα (1 ελάχιστη δόση που προκαλεί ερύθημα) είναι επαρκής όχι μόνο για να ικανοποιήσει την απαίτηση του σώματος, αλλά και να υπάρχουν επαρκείς ποσότητες της βιταμίνης D για την αποθήκευση στο σώμα για χρήση σε βροχερές ημέρες και κατά τη διάρκεια φορές όταν η έκθεση στον ήλιο είναι ανεπαρκής για να παράγει αρκετή βιταμίνη D⁶⁹.

Μετανάλυση κατέδειξε ότι η χορήγηση 400IU ημερησίως μονάδων βιταμίνης D3 ημερησίως από το στόμα δεν επαρκεί για την πρόληψη των καταγμάτων σε υπερήλικες⁷⁰.

Αύξηση κατανάλωσης τροφίμων τα οποία είναι εμπλουτισμένα με βιταμίνη D, συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος, χυμού πορτοκαλιού, δημητριακών και λιπαρών ψαριών, είναι μια λογική προσέγγιση για την ικανοποίηση απαίτησης του σώματος. Λαμβάνοντας πάνω από μία πολυβιταμίνη είναι αντιπαραγωγική διαδικασία, επειδή πάρα πολύ βιταμίνη A θα προσλαμβάνεται, και ότι αυξάνει τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών και της οστεοπόρωσης. Εναλλακτικά, ένα πολυβιταμινούχο σκεύασμα που περιέχει 400 IU βιταμίνης D και ένα συμπλήρωμα βιταμίνης D που περιέχει είτε 400 ή 1000 IU βιταμίνης D είναι κατάλληλο.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοποί της παρούσας μελέτης ήταν αφενός να διερευνήσει τη δυνατότητα εκτίμησης των επιπέδων της βιταμίνης D σε ηλικιωμένους > 65 ετών με ειδικό ερωτηματολόγιο και αφετέρου να προσδιορίσει τη συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D με τα επίπεδα γλυκόζης, χρησιμοποιώντας το δείκτη της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1 Δείγμα

Το δείγμα της παρούσης μελέτης αποτελείται από 142 άτομα, 94 γυναίκες (66,2% του συνόλου, μέσος όρος μ.ο ηλικίας 70,14 έτη, τυπική απόκλιση τ.α 6,165 έτη) και 48 άνδρες (33,8% του συνόλου, μ.ο ηλικίας 74,17 έτη, τ.α 6,399 έτη).

2.2 Εργαλεία μέτρησης

Χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο εκτίμησης επιπέδων βιταμίνης D (Παράρτημα). Το ερωτηματολόγιο συμπληρωνόταν κατά την διάρκεια συνέντευξης διάρκειας περίπου 15 λεπτών. Στην συνέχεια γινόταν αιμοληψία. Το αίμα δινόταν για προσδιορισμό των βιοχημικών παραγόντων βιταμίνης D, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, χοληστερόλης (συνολικής, HDL, LDL), τριγλυκεριδίων και ουρικού οξέως.

Οι οριακές τιμές που χρησιμοποιήθηκαν στην αξιοποίηση των δεδομένων μέτρησης γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν οι 5,7% και 6,5% για τον διαχωρισμό ατόμων χωρίς κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ, ατόμων σε κίνδυνο και ατόμων με πιθανό ΣΔ.

Αντίστοιχα οι οριακές τιμές που χρησιμοποιήθηκαν στην αξιοποίηση των δεδομένων μέτρησης ήταν οι 10, 20 και 30 ng/mL για τον διαχωρισμό ατόμων με σοβαρή έλλειψη, έλλειψη, ανεπάρκεια και επάρκεια βιταμίνης D.

2.3 Διαδικασία συλλογής δεδομένων

Επιλέχθηκε σαν τόπος συλλογής στοιχείων η Επανομή Θεσσαλονίκης. Πρόκειται περί παράλιου οικισμού, με < 10,000 μόνιμους κατοίκους. Η πλειοψηφία των κατοίκων απασχολείται σε γεωργικές εργασίες, ψάρεμα και τουριστικές επιχειρήσεις. Οι ηλικιωμένοι κατά συνέπεια εκτίθενται γενικά περισσότερο στον ήλιο σε σχέση με άτομα ανάλογης ηλικίας σε αστικό περιβάλλον καθώς διατηρούν ένα υψηλό επίπεδο κινητικότητας στην ύπαιθρο επί μακρόν. Η λήψη αίματος και η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων της έρευνας έγινε στο ΚΑΠΠ Επανωμής και Σχολαρίου ενώ η επεξεργασία των δειγμάτων στα εργαστήρια του μικροβιολογικού τμήματος του Γ.Π.Ν Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

2.4 Ανάλυση των δεδομένων

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν τα προγράμματα IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20 για Windows(71). Οι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν ανάλογα με την επιδιωκόμενη σύγκριση ήταν οι παρακάτω:

Περιγραφική στατιστική

Για κάθε μεταβλητή που εξετάστηκε υπολογίστηκαν μέσω του στατιστικού προγράμματος τα συνήθη στατιστικά μέτρα, δηλαδή ο μέσος όρος, η μικρότερη και η μεγαλύτερη τιμή, η τυπική απόκλιση (standard deviation, SD). Για την περιγραφική απεικόνιση των συχνοτήτων με συνοπτικό τρόπο χρησιμοποιήθηκαν ραβδογράμματα.

Συσχέτιση R.

Ο συντελεστής συσχέτισης (correlation coefficient) δήλωνε το βαθμό συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών. Η διαδικασία υπολογισμού μερικής συσχέτισης του SPSS υπολογίζει τους συντελεστές μερικής συσχέτισης που περιγράφουν τη γραμμική συσχέτιση ανάμεσα σε δύο μεταβλητές ενώ ελέγχει για την επίδραση μίας ή παραπάνω μεταβλητών. Οι συσχετίσεις είναι μέτρα γραμμικής συσχέτισης. Δύο μεταβλητές μπορεί να είναι απόλυτα συσχετισμένες αλλά εφόσον η σχέση τους δεν είναι γραμμική ο συντελεστής συσχέτισης δεν είναι η κατάλληλη δοκιμασία για τον υπολογισμό της συσχέτισης τους.

Συντελεστής προσδιορισμού R^2

Ο συντελεστής προσδιορισμού (coefficient of determination) δηλώνει το ποσοστό της μεταβλητότητας που μπορούμε να εξηγήσουμε σε μία μεταβλητή όταν γνωρίζουμε την άλλη μεταβλητή. Ο συντελεστής προσδιορισμού είναι το τετράγωνο του συντελεστή συσχέτισης⁷².

Δοκιμασία χ^2 (chi-square)

Με αυτήν ελέγχουμε αν οι συχνότητες που υπολογίζονται στο δείγμα (ο πίνακας συχνοτήτων) μοιάζει με το θεωρητικό πίνακα συχνοτήτων που θα προέκυπτε αν μία μεταβλητή έχει την ίδια κατανομή σε δύο πληθυσμούς

One-way ANOVA

Η μονόδρομη Ανάλυση Διακύμανσης (One-way Analysis of Variance ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί αν τρεις ή περισσότερες ομάδες για μία μεταβλητή που παρατηρούμε διαφέρουν σημαντικά κατά μέσο όρο.

Η μέθοδος κάνει τον έλεγχο για τη μηδενική υπόθεση ότι οι μέσες τιμές της μεταβλητής στις ομάδες είναι ίδιες. Αν η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται (δηλαδή βρεθεί να υπάρχουν διαφορές τουλάχιστον μεταξύ δύο ομάδων) σχηματίζουμε διαστήματα εμπιστοσύνης (follow-up or multiple comparisons) για τις διαφορές των μέσων τιμών, δηλαδή για όλους τους συνδυασμούς ζευγαριών των ομάδων. Για αυτά τα διαστήματα αξιοπιστίας χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Tukey. Η μέθοδος αυτή δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα και σε περιπτώσεις μεταβλητών οι οποίες δεν κατανέμονται κατά την κανονική κατανομή εφόσον πληρείται το κριτήριο της ομογενούς διακύμανσης των τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής μεταξύ των εξεταζόμενων ομάδων, όπως αυτό πιστοποιείται με τη δοκιμασία του Levene.

Γραμμική και τακτική παλινδρόμηση

Η γραμμική παλινδρόμηση (linear regression) μας επιτρέπει να σχηματίσουμε ένα μοντέλο για να εξηγήσουμε την (γραμμική) εξάρτηση μιας μεταβλητής (που ονομάζεται εξαρτημένη μεταβλητή, dependent variable) από μία ή περισσότερες μεταβλητές (που ονομάζονται ανεξάρτητες μεταβλητές, independent variables). Περιγράφεται από την εξίσωση $y=a+bx$ όπου y είναι η

εξαρτημένη μεταβλητή, x η ανεξάρτητη μεταβλητή, το a παριστάνει την τιμή του y όταν το $x=0$, προσδιορίζει το σημείο από το οποίο αρχίζει η γραμμή της εξαρτήσεως και β ο συντελεστής κλίσεως ή εξαρτήσεως (regression coefficient). Ο συντελεστής εξαρτήσεως καθορίζει την μεταβολή της μεταβλητής y για κάθε μονάδα της μεταβλητής x . Αν έχουμε πολλές ανεξάρτητες μεταβλητές που υποψιαζόμαστε ότι επηρεάζουν την εξαρτημένη μεταβλητή τότε κάνουμε επιλογή των σημαντικότερων ανεξαρτήτων μεταβλητών. Αντίστοιχη σε λογική είναι η τακτική παλινδρόμηση, όπου όμως η εξαρτημένη μεταβλητή είναι τακτική (ordinal) και όχι συνεχής. Η μέθοδος της γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε στη παρούσα μελέτη ώστε να βρεθεί ο καλύτερος γραμμικός συνδυασμός μεταβλητών οι οποίες να περιγράφουν με ακρίβεια τη διακύμανση της τιμής του Γενικού Δείκτη Ψυχοπαθολογίας στο μη-κλινικό ερευνητικό δείγμα. Η μέθοδος της τακτικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε ούτως ώστε να βρεθεί ο αντίστοιχος συνδυασμός μεταβλητών που περιγράφουν τη πρόβλεψη της πορείας ολοκλήρωσης των σπουδών στο μέλλον, στο μη-κλινικό ερευνητικό δείγμα.

Μη-γραμμική, ανάλυση κανονικών συσχετίσεων (Non linear canonical correlation analysis)

Καθώς θέλαμε να αποδώσουμε μία συνολική εικόνα των σχέσεων μεταξύ πολλαπλών μεταβλητών του ερωτηματολογίου αξιολόγησης της βιταμίνης D και των πραγματικών επιπέδων στον ορό, χρησιμοποιήσαμε την μη-γραμμική, ανάλυση κανονικών συσχετίσεων (non linear canonical correlation analysis) με τη βοήθεια της διαδικασίας OVERALS⁷³ του στατιστικού προγράμματος SPSS. Πρόκειται για μία τεχνική η οποία αναζητεί κοινά στοιχεία μεταξύ πολλαπλών συλλογών μεταβλητών, οι οποίες αναλύονται ταυτόχρονα. Η μέθοδος αποδίδει μία βαθμολογία αντικειμένου (object score) σε κάθε άτομο που συμμετέχει στην έρευνα και ένα ζύγι (weight) σε κάθε μεταβλητή. Το ζυγισμένο άθροισμα των μεταβλητών σε κάθε συλλογή πρέπει να είναι όσο το δυνατό παρόμοιο με τις βαθμολογίες των αντικειμένων. Οι λύσεις παρουσιάζονται σε πολλαπλές ορθογώνιες διαστάσεις. Η μη-γραμμική ανάλυση χρησιμοποιεί ένα παραπάνω υπολογιστικό βήμα ώστε να αναδιατάξει σε κοινή κλίμακα τις κατηγορίες κάθε μη-αριθμητικής μεταβλητής. Η αναδιάταξη γίνεται ξανά με στόχο την μεγιστοποίηση της

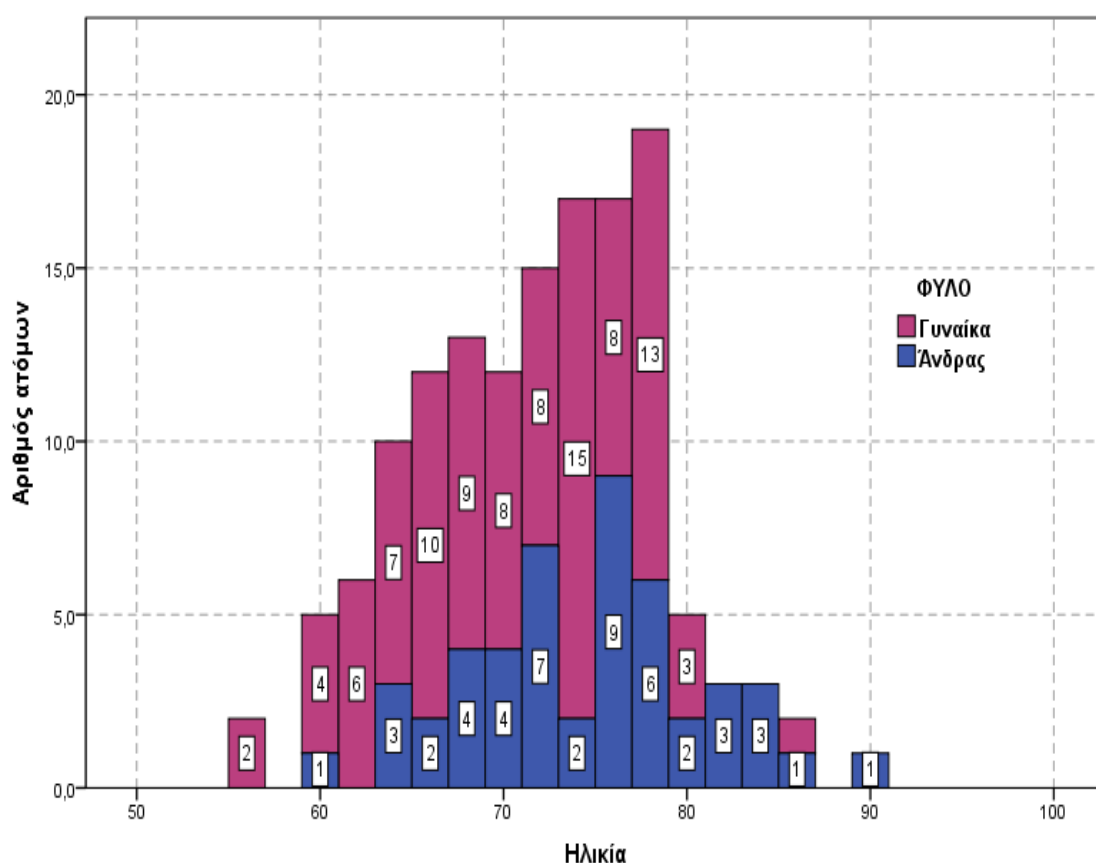
ομοιότητας μεταξύ των ζυγισμένων αθροισμάτων και των βαθμολογιών αντικειμένων. Οι μεταβλητές μπορούν να επεισέλθουν στην ανάλυση ως αναλογίας, μεταβλητές διάταξης (οπότε και οι κατηγορίες της μεταβλητής βρίσκονται τοποθετημένες με την αρχική τους αλληλουχία σε μία ευθεία γραμμή στην λύση των k -διαστάσεων) και κατηγορικές (οπότε οι κατηγορίες βρίσκονται πάλι τοποθετημένες σε ευθεία γραμμή αλλά με ελεύθερη αλληλουχία). Είναι ακόμη δυνατό να έχουμε μεταβλητές πολλαπλών κατηγοριών (οπότε οι κατηγορίες μπορεί να βρίσκονται οπουδήποτε στο χώρο της λύσης).

Η μέθοδος αυτή αποτελεί εν ολίγοις μία μέθοδο ερευνητικής ανάλυσης συσχέτισης πολλαπλών μεταβλητών όπου είναι δυνατή η εύκολη, οπτική εξαγωγή συμπερασμάτων μέσω της κοινής απεικόνισης των μεταβλητών στο χώρο, μετά την κατάλληλη μαθηματική επεξεργασία τους ώστε να υπερνικηθούν εμπόδια όπως το διαφορετικό είδος και βαθμονόμηση τους. Για περαιτέρω λεπτομέρειες ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει στη παρουσίαση της μεθόδου από τους δημιουργούς της⁷⁴.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην έρευνα συμμετείχαν με πλήρη στοιχεία 142 άτομα, 94 εκ των οποίων γυναίκες (65,7% του συνόλου) και 48 άνδρες (34,3% του συνόλου). Παρατηρούμε ότι η αναλογία είναι σχεδόν 2:1 υπέρ των γυναικών στο δείγμα μας. Ο μέσος όρος - μ.ο ηλικίας των γυναικών ήταν 70,08 έτη (τυπική απόκλιση - τ.α, 6,216 έτη) ενώ ο μ.ο ηλικίας των ανδρών ήταν 74,17 έτη (τ.α 6,399 έτη). Η κατανομή των φύλων ανά ηλικία παρουσιάζεται στο Γράφημα 1.

Γράφημα 1 – ηλικιακή κατανομή των δύο φύλων



Η σύγκριση των συμμετεχόντων στην έρευνα ως προς αυτά τα βασικά δημογραφικά στοιχεία κατέδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείγμα μας ως προς τη ηλικία των ανδρών, η οποία είναι μεγαλύτερη έναντι των γυναικών, Student's t-test=3,659, βαθμοί ελευθερίας (β.ε) = 138, $p < 0,001$.

Καθώς το δείγμα μας αποτελείται από περισσότερες γυναίκες έναντι ανδρών κρίθηκε απαραίτητη η σύγκριση των τιμών από τις μεταβλητές μεταξύ των. Σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ως προς τις μετρώμενες σωματομετρικές και βιομετρικές μεταβλητές, οι οποίες και παρουσιάζονται στον Πίνακα 1, με συγκρίσεις μεταξύ των.

Πίνακας 1 – Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων ως προς τις συνεχείς μεταβλητές

	ΦΥΛΟ	N	Μέσος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό λάθος του μέσου όρου	t	p
Ηλικία	Γυναίκα	94	70,14	6,165	,636	-3,636	<,001
	Ανδρας	48	74,17	6,399	,924		
Ύψος	Γυναίκα	94	1,582	,056	,005	-9,81	<,001
	Ανδρας	48	1,703	,075	,01		
ΒΣ	Γυναίκα	94	78,80	10,88	1,122	-4,523	<,001
	Ανδρας	48	88,01	12,583	1,816		
BMI	Γυναίκα	94	31,562	4,783	,493	1,576	ΜΣΣ
	Ανδρας	48	30,309	3,821	,551		
Περ. μέσης	Γυναίκα	94	99,83	10,079	1,040	-3,262	,001
	Ανδρας	47	105,51	9,045	1,319		
Χοληστερόλη	Γυναίκα	90	216,72	40,852	4,306	2,309	,024
	Ανδρας	46	197,52	48,256	7,115		
LDL	Γυναίκα	87	128,89	37,871	4,060	,967	ΜΣΣ
	Ανδρας	46	121,28	45,683	6,736		
HDL	Γυναίκα	38	61,71	14,830	2,406	2,943	,004
	Ανδρας	29	51,31	13,641	2,533		
Τριγλυκερίδια	Γυναίκα	38	126,45	53,254	8,639	-,302	ΜΣΣ
	Ανδρας	29	132,00	95,83	17,795		
Ουρικό οξύ	Γυναίκα	88	4,7273	1,102	,117	-2,469	,015
	Ανδρας	10	5,64	1,162	,367		
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	Γυναίκα	89	16,08	5,774	,612	-3,519	,001
	Ανδρας	47	19,526	4,698	,685		
HbA1c	Γυναίκα	92	6,103	,752	,078	-1,33	ΜΣΣ
	Ανδρας	48	6,320	,994	,143		
Μερίδες ψαριού / εβδομάδα	Γυναίκα	94	1,51	,684	,071	-,962	ΜΣΣ
	Ανδρας	48	1,63	,688	,099		

ΜΣΣ – μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών στο συνολικό δείγμα παρουσιάζονται στον

Πίνακα 2.

Πίνακας 2 – Συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών

		Ηλικία	Ύψος	ΒΣ	BMI	Περ. μέσης	Χοληστερόλη	LDL	HDL	Τριγλυκερίδια	Ουρικό οξύ	HbA1c
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	Συντελεστής	-,046	,251**	,097	-,054	,030	-,115	,009	,024	-,403**	,065	,050
	Επίπεδο p	,597	,003	,260	,533	,729	,189	,916	,848	,001	,536	,568
Ηλικία	Συντελεστής	1,000	-,089	-,075	-,004	,149	-,132	-,104	,010	,161	,097	-,002
	Επίπεδο p	.	,291	,374	,960	,077	,125	,233	,934	,192	,343	,984
Ύψος	Συντελεστής	-,089	1,000	,381**	-,269**	,085	-,151	-,043	-,281*	-,035	,102	,054
	Επίπεδο p	,291	.	,000	,001	,319	,080	,623	,021	,779	,315	,525
Βάρος σώματος	Συντελεστής	-,075	,381**	1,000	,761**	,658**	-,161	-,092	-,260*	,203	,184	-,004
	Επίπεδο p	,374	,000	.	,000	,000	,062	,290	,034	,099	,070	,966
BMI	Συντελεστής	-,004	-,269**	,761**	1,000	,637**	-,036	-,043	-,104	,283*	,134	-,044
	Επίπεδο p	,960	,001	,000	.	,000	,681	,623	,403	,020	,187	,604
Περιφέρεια μέσης	Συντελεστής	,149	,085	,658**	,637**	1,000	-,102	-,062	-,259*	,323**	,244*	,141
	Επίπεδο p	,077	,319	,000	,000	.	,241	,480	,035	,008	,016	,098
Χοληστερόλη	Συντελεστής	-,132	-,151	-,161	-,036	-,102	1,000	,949**	,364**	,149	-,043	-,116
	Επίπεδο p	,125	,080	,062	,681	,241	.	,000	,002	,230	,675	,180
LDL	Συντελεστής	-,104	-,043	-,092	-,043	-,062	,949**	1,000	,196	,091	,051	-,091
	Επίπεδο p	,233	,623	,290	,623	,480	,000	.	,112	,462	,624	,297
HDL	Συντελεστής	,010	-,281*	-,260*	-,104	-,259*	,364**	,196	1,000	-,426**	-,270	-,296*
	Επίπεδο p	,934	,021	,034	,403	,035	,002	,112	.	,000	,083	,015
Τριγλυκερίδια	Συντελεστής	,161	-,035	,203	,283*	,323**	,149	,091	-,426**	1,000	,111	,249*
	Επίπεδο p	,192	,779	,099	,020	,008	,230	,462	,000	.	,486	,043
Ουρικό οξύ	Συντελεστής	,097	,102	,184	,134	,244*	-,043	,051	-,270	,111	1,000	,015
	Επίπεδο p	,343	,315	,070	,187	,016	,675	,624	,083	,486	.	,882
HbA1c	Συντελεστής	-,002	,054	-,004	-,044	,141	-,116	-,091	-,296*	,249*	,015	1,000
	Επίπεδο p	,984	,525	,966	,604	,098	,180	,297	,015	,043	,882	.

* στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο p <,05

** στατιστικά σημαντική διαφορά σε επίπεδο p <,01

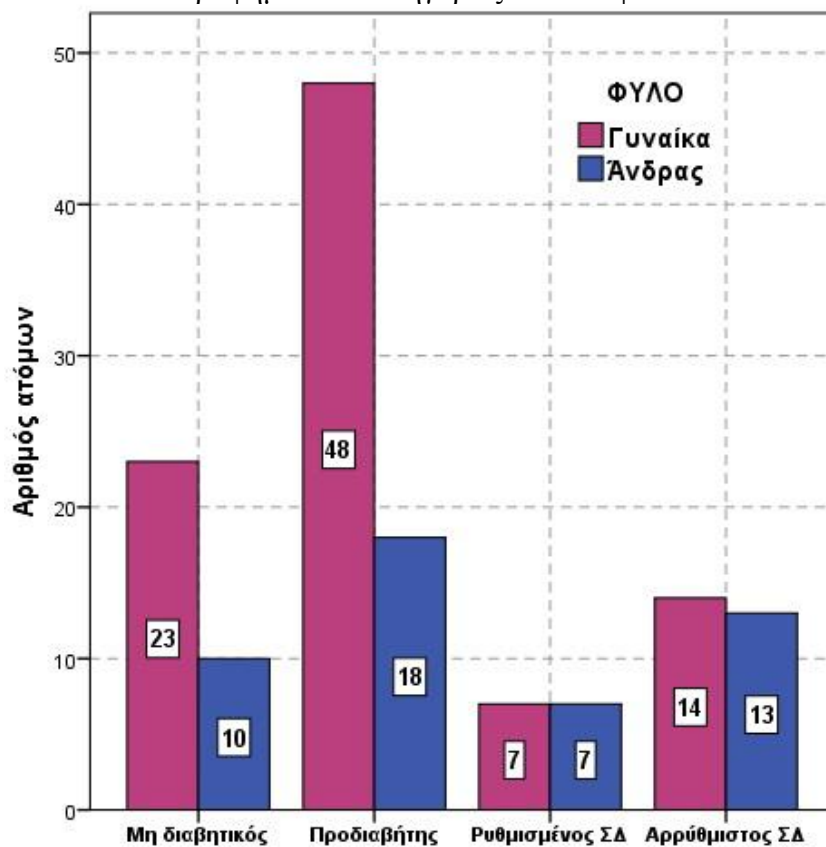
Στο δείγμα μας υπήρχαν τέσσερις περιπτώσεις ως προς τη κατηγοριοποίηση σύμφωνα με την ύπαρξη, ή μη, σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ). Η πρώτη περίπτωση είναι να μην έχει διαγνωστεί το άτομο με ΣΔ και το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης του να βρίσκεται σε φυσιολογικά όρια (<5,7%). Η δεύτερη περίπτωση είναι να μην έχει διαγνωστεί το άτομο με ΣΔ και το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης του να βρίσκεται σε εύρος τιμών το οποίο χαρακτηρίζει περιπτώσεις προδιαβήτη (μεταξύ 5,7 – 6,4%). Η τρίτη περίπτωση είναι να έχει διαγνωστεί το άτομο με ΣΔ στο παρελθόν και το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης του να είναι χαμηλότερο από το όριο του 6,5%, οπότε και χαρακτηρίζεται στο πλαίσιο της μελέτης ως ‘ρυθμισμένος ΣΔ’. Τέλος η τέταρτη περίπτωση είναι να έχει διαγνωστεί το άτομο με ΣΔ στο παρελθόν και το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης του να υπερβαίνει το όριο του 6,5% ή να υπερβαίνει το ίδιο όριο και να μην έχει διαγνωστεί στο παρελθόν με ΣΔ, οπότε και χαρακτηρίζεται στο πλαίσιο της μελέτης ως ‘αρρυθμιστος ΣΔ’. Σημειώνεται ότι όπου αναφερόμαστε σε ΣΔ, ομιλούμε για περιπτώσεις τύπου II, καθώς δεν αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια λήψης του ιστορικού περίπτωση τύπου I.

Στο δείγμα μας δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ως προς τη συχνότητα ανά κατηγορία, $Pearson\chi^2(3) = 5,510, p > 0,05$). Στο γράφημα 2 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι κατηγορίες ανά φύλο.

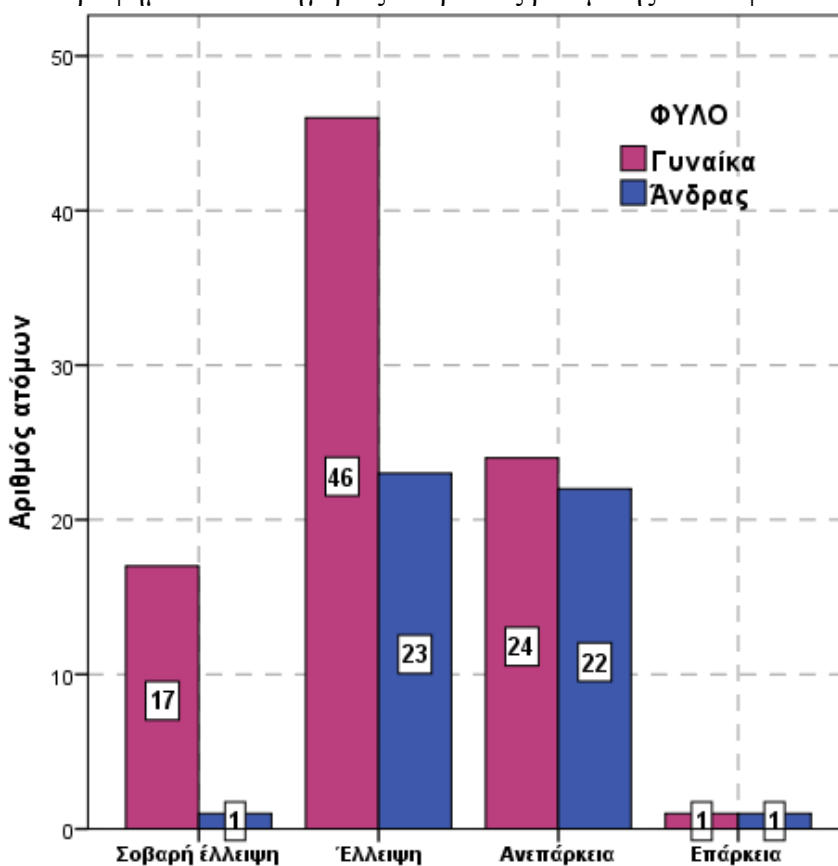
Στη συνέχεια εξετάστηκε η κατανομή των συμμετεχόντων στη μελέτη ως προς την επάρκεια επιπέδων βιταμίνης D στο αίμα, σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, όπου ως ‘Σοβαρή έλλειψη’ χαρακτηρίστηκαν οι περιπτώσεις όπου τα επίπεδα βιταμίνης ήταν χαμηλότερα από 10 ng/ml, ‘Έλλειψη’ οι περιπτώσεις όπου τα επίπεδα βιταμίνης ήταν μεταξύ 10 και 20 ng/ml, ‘Ανεπάρκεια’ οι περιπτώσεις όπου τα επίπεδα βιταμίνης ήταν μεταξύ 20 και 30 ng/ml και τέλος ‘Επάρκεια’ όπου είχαμε >30ng/ml.

Στο δείγμα μας σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ως προς τη συχνότητα ανά κατηγορία υπέρ των ανδρών, οι οποίοι ήταν πιθανότερο να έχουν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D, $Pearson\chi^2(3) = 10,492, p = 0,015$. Στο γράφημα 3 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι κατηγορίες ανά φύλο.

Γράφημα 2 – Κατηγορίες ΣΔ ανά φύλο



Γράφημα 3 – Κατηγορίες επάρκειας βιταμίνης D ανά φύλο

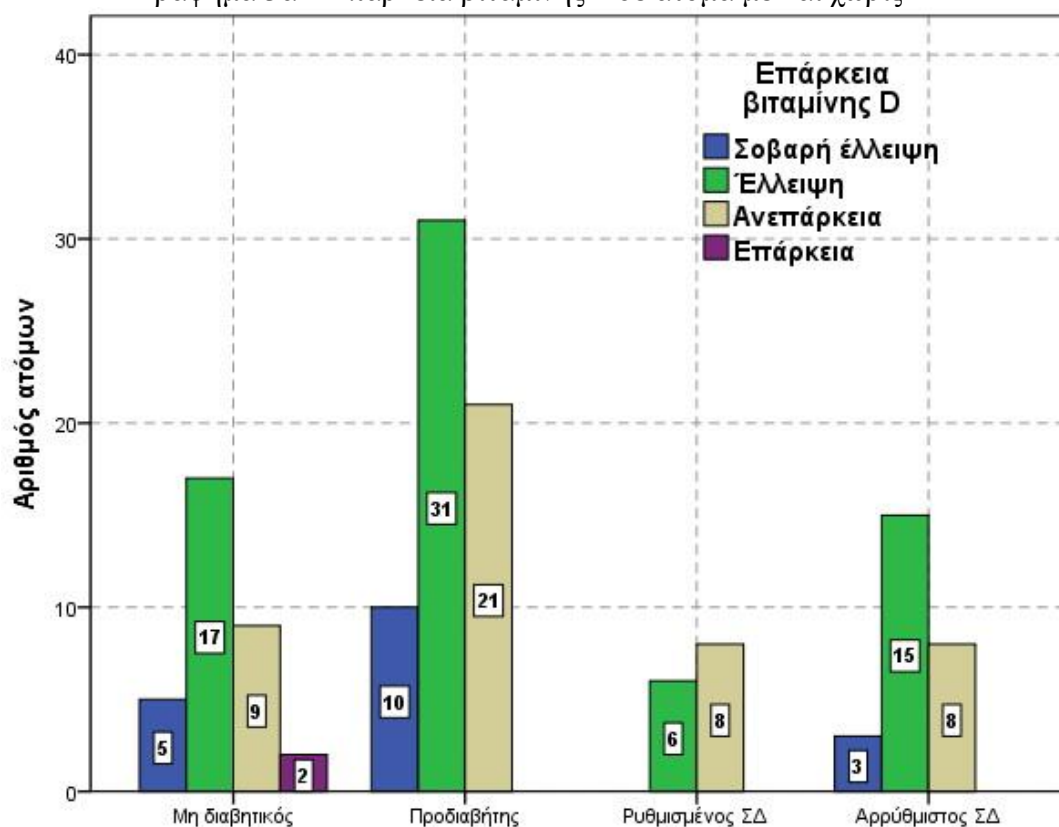


Δεν σημειώθηκε διαφορά στην επάρκεια βιταμίνης D μεταξύ ατόμων με διαφορετική κατάσταση ως προς την ύπαρξη ΣΔ, Kendall's tau-b = 0,037. p> .05. (Γράφημα 4)

Πίνακας 3 – Συγκριτική κατηγοριοποίηση επάρκειας βιταμίνης D στο ΣΔ

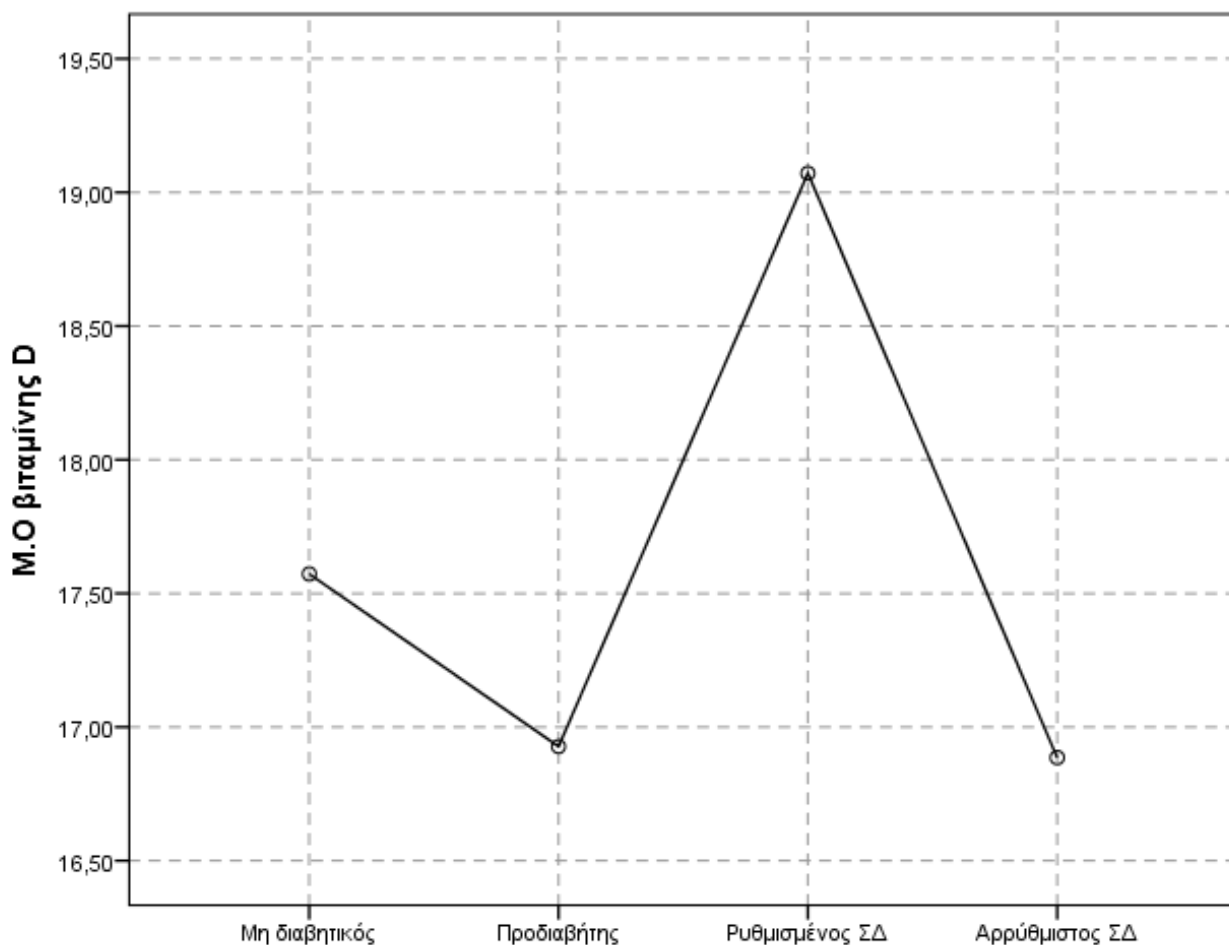
			Επάρκεια βιταμίνης D				Σύνολο
			Σοβαρή έλλειψη	Έλλειψη	Ανεπάρκεια	Επάρκεια	
Κατηγορίες ΣΔ	Μη διαβητικός	Αριθμός ατόμων	5	17	9	2	33
		% μεταξύ ΣΔ	15,2%	51,5%	27,3%	6,1%	100,0%
		% μεταξύ βιταμίνης D	27,8%	24,6%	19,6%	100,0%	24,4%
	Προδιαβήτης	Αριθμός ατόμων	10	31	21	0	62
		% μεταξύ ΣΔ	16,1%	50,0%	33,9%	0,0%	100,0%
		% μεταξύ βιταμίνης D	55,6%	44,9%	45,7%	0,0%	45,9%
	Ρυθμισμένος ΣΔ	Αριθμός ατόμων	0	6	8	0	14
		% μεταξύ ΣΔ	0,0%	42,9%	57,1%	0,0%	100,0%
		% μεταξύ βιταμίνης D	0,0%	8,7%	17,4%	0,0%	10,4%
	Αρρυθμιστος ΣΔ	Αριθμός ατόμων	3	15	8	0	26
		% μεταξύ ΣΔ	11,5%	57,7%	30,8%	0,0%	100,0%
		% μεταξύ βιταμίνης D	16,7%	21,7%	17,4%	0,0%	19,3%
Σύνολο		Αριθμός ατόμων	18	69	46	2	135
		% μεταξύ ΣΔ	13,3%	51,1%	34,1%	1,5%	100,0%

Γράφημα 3α – Επάρκεια βιταμίνης D σε άτομα με και χωρίς ΣΔ



Στο αντίστοιχο γράφημα παρατηρούμε ότι στο δείγμα μας παρατηρείται σαφής υπεροχή των καλά ρυθμισμένων ασθενών με ΣΔ έναντι όλων των άλλων κατηγοριών στους μ.ο τιμών της βιταμίνης D στο πλάσμα. Αυτή η διαφορά όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική, πιθανόν λόγω του ανεπαρκούς μεγέθους του κλινικού δείγματος, $ANOVA F(3, 131) = 0,612, p > 0,05$.

Γράφημα 3β – Διακύμανση των μέσων όρων βιταμίνης D ανά κατηγορία ΣΔ



Μεταξύ των ατόμων με καλά ρυθμισμένο ΣΔ και των ατόμων με κλινικές τιμές HbA1c βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον χρόνο έκθεσης τους στον ήλιο: οι πρώτοι είχαν μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης σε λεπτά ανά εβδομάδα, $\chi^2(3) = 10,76, p = 0,013$.

Οι τιμές των μεταβλητών του ερωτηματολογίου εκτίμησης των επιπέδων βιταμίνης D παρουσιάζονται στους πίνακες που ακολουθούν, ανά φύλο (Πίνακας 4α-ε).

Πίνακας 4α - Χρήση αντηλιακού ανά φύλο

		ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΗΛΙΑΚΟΥ		ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΗΛΙΑΚΟΥ ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ 12ΜΗΝΟ	
		Συχνότητα	Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό
Γυναίκα	ΟΧΙ	69	73,4	69	73,4
	ΝΑΙ	25	26,6	25	26,6
	Σύνολο	94	100,0	94	100,0
Άνδρας	ΟΧΙ	46	95,8	46	95,8
	ΝΑΙ	2	4,2	2	4,2
	Σύνολο	48	100,0	48	100,0
Σύγκριση μεταξύ φύλων		χ^2	p	χ^2	p
		10,381	0,001	10,381	0,001

Πίνακας 4β – Συχνότητα χρήσης αντηλιακού και έκθεσης ανά φύλο

Πίνακας 4β		ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΗΛΙΑΚΟΥ		ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΚΘΕΣΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ 3ΜΗΝΟ	
		Συχνότητα	Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό
Γυναίκα	ΠΟΤΕ	54	70,1	6	6,4
	ΣΠΑΝΙΑ	10	13,0	21	22,3
	ΣΥΧΝΑ	13	16,9	67	71,3
	Σύνολο	77	100,0	94	100,0
Άνδρας	ΠΟΤΕ	28	84,8	2	4,2
	ΣΠΑΝΙΑ	4	12,1	6	12,5
	ΣΥΧΝΑ	1	3,0	40	83,3
	Σύνολο	33	100,0	48	100,0
Σύγκριση μεταξύ φύλων		χ^2	p	χ^2	p
		4,168	ΜΣΣ	2,508	ΜΣΣ

ΜΣΣ – μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Πίνακας 4γ - Χρόνος έκθεσης ανά φύλο

ΧΡΟΝΟΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ	Γυναίκες		Άνδρες		Σύγκριση μεταξύ φύλων
	Συχνότητα	Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	
0	-	-	1	2,1	$\chi^2(4) =$ 9,716 p = 0,045
<5' /ημέρα	8	8,5	1	2,1	
5-15' /ημέρα	14	14,9	3	6,3	
15-30' /ημέρα	24	25,5	8	16,7	
>30' /ημέρα	48	51,1	35	72,9	
Total	94	100,0	48	100,0	

Πίνακας 4δ – Συμπληρώματα και μυϊκοί πόνοι ανά φύλο

		ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ		ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D		ΜΥΪΚΟΙ ΠΟΝΟΙ	
		Συχνότητα	Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό
Γυναίκα	OXI	79	84,0	70	84,3	22	23,9
	NAI	15	16,0	13	15,7	70	76,1
	Σύνολο	94	100,0	83	100,0	92	100,0
Άνδρας	OXI	43	89,6	39	97,5	21	43,8
	NAI	5	10,4	1	2,5	27	56,3
	Σύνολο	48	100,0	40	100,0	48	100,0
Σύγκριση μεταξύ φύλων		$\chi^2(1) = 0,806$, ΜΣΣ		$\chi^2(1) = 4,636$, $p = 0,031$		$\chi^2(1) = 5,833$, $p = 0,016$	

ΜΣΣ – μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Πίνακας 4ε – Δερματοτύπος ανά φύλο

ΔΕΡΜΑΤΟΤΥΠΟΣ		Γυναίκες		Άνδρες		Σύγκριση μεταξύ φύλων
		Συχνότητα	Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό	
Άτομα	Τύπος I	1	1,1	1	2,1	$\chi^2(5) = 10,436$ $p = 0,05$
	Τύπος II	10	10,9	2	4,2	
	Τύπος III	30	32,6	7	14,6	
	Τύπος IV	32	34,8	21	43,8	
	Τύπος V	14	15,2	15	31,3	
	Τύπος VI	5	5,4	2	4,2	
	Σύνολο	92	100,0	48	100,0	

Μεταξύ των δύο φύλων βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη χρήση αντηλιακού, τη χρήση αντηλιακού το τελευταίο 12μηνο (συχνότερες χρήσεις στις γυναίκες), το χρόνο έκθεσης τη τελευταία εβδομάδα και τη συχνότητα έκθεσης τη τελευταία εβδομάδα (μικρότερος στις γυναίκες), τη πιθανότητα λήψης συμπληρωμάτων με βιταμίνη D (μεγαλύτερη στις γυναίκες) καθώς και την ύπαρξη μυϊκών πόνων (μεγαλύτερη πιθανότητα ύπαρξης τους στις γυναίκες).

Όσο αφορά τις συνεχείς μεταβλητές του ερωτηματολογίου, στη κατανάλωση γάλακτος υπερτερούσαν οι άνδρες με μέσο όρο 0,771 ποτήρια την ημέρα (τυπική απόκλιση 0,535) ενώ οι γυναίκες κατανάλωναν 0,634 ποτήρια την ημέρα (τυπική απόκλιση 0,634). Η διαφορά όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ακόμη, οι άνδρες κατανάλωναν περισσότερες μερίδες ψαριού την εβδομάδα κατά μέσο όρο, 1,625 (τ.α 0,688) έναντι 1,508 (τ.α 0,684) των γυναικών, και εδώ όμως η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Η κατηγοριοποίηση της ποσότητας βιταμίνης D στο αίμα συνδέθηκε ακόμη στατιστικά σημαντική μόνο με τη συχνότητα χρήσης αντηλιακού, $\chi^2(6) = 12,570$, $p=0,048$, όπου η συχνότερη χρήση αντηλιακού αντιστοιχεί σε μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης έλλειψης βιταμίνης D.

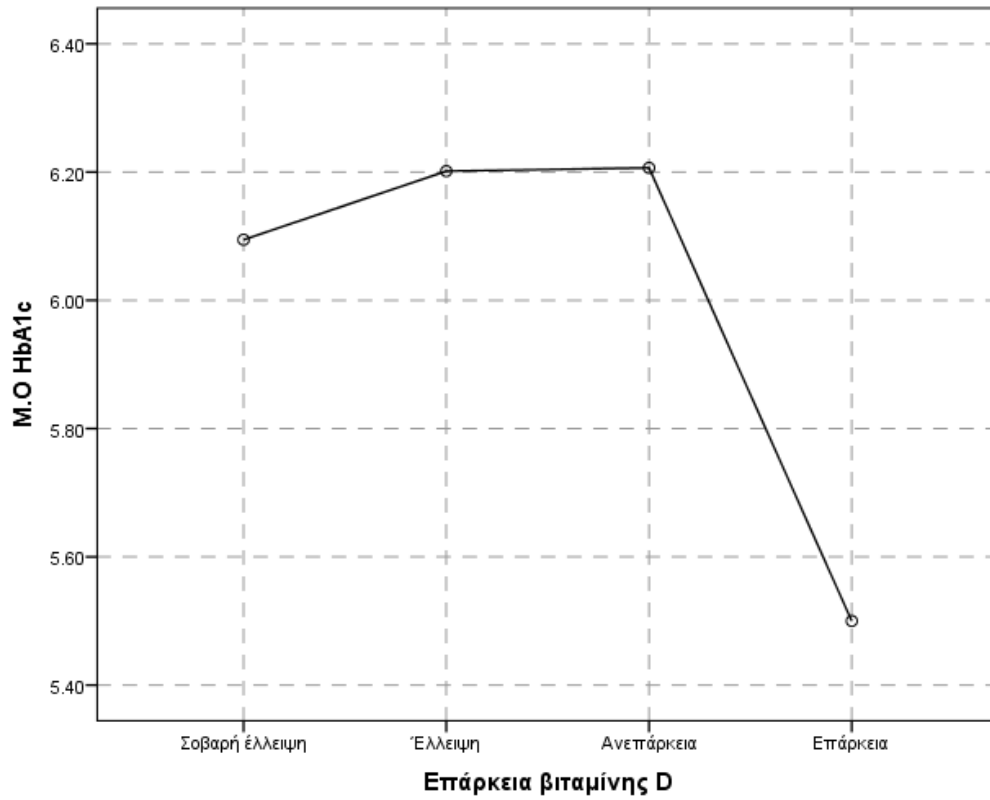
Πίνακας 5 – Σχέση επάρκειας βιταμίνης D και συχνότητας χρήσης αντηλιακού

		Επάρκεια βιταμίνης D				Σύνολα	
		Σοβαρή έλλειψη	Έλλειψη	Ανεπάρκεια	Σοβαρή ανεπάρκεια		
Συχνότητα χρήσης αντηλιακού	Ποτέ	Αριθμός	12	43	22	1	78
		% χρήσης αντηλιακού	15,4%	55,1%	28,2%	1,3%	100,0%
		% του συνόλου	11,4%	41,0%	21,0%	1,0%	74,3%
	Σπάνια	Αριθμός	0	5	9	0	14
		% χρήσης αντηλιακού	0,0%	35,7%	64,3%	0,0%	100,0%
		% του συνόλου	0,0%	4,8%	8,6%	0,0%	13,3%
	Συχνά	Αριθμός	2	10	1	0	13
		% χρήσης αντηλιακού	15,4%	76,9%	7,7%	0,0%	100,0%
		% του συνόλου	1,9%	9,5%	1,0%	0,0%	12,4%
Σύνολα		Αριθμός	14	58	32	1	105
		% χρήσης αντηλιακού	13,3%	55,2%	30,5%	1,0%	100,0%

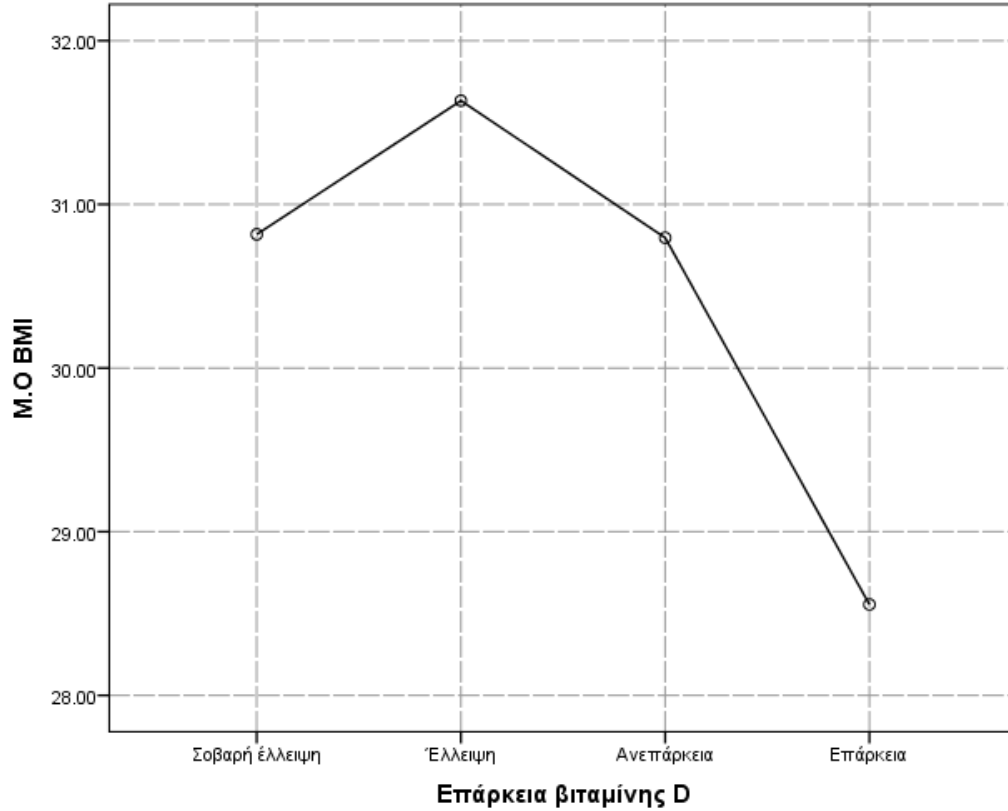
Όσο αφορά τις συνεχείς μεταβλητές του δείγματος, τα επίπεδα επάρκειας της βιταμίνης D συνδέθηκαν στατιστικά σημαντικά μόνο με το ύψος των ασθενών. Αυτή η εικόνα όμως είναι ψευδής καθώς οφείλεται στο ότι οι άνδρες έχουν μεγαλύτερο ύψος οπότε και η συσχέτιση εξαφανίζεται εφόσον ελέγξουμε ως προς το φύλο.

Ενδεικτικά επίσης παρατίθενται οι διακυμάνσεις των μέσων όρων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και δείκτη μάζας σώματος (BMI) ανά επίπεδο επάρκειας βιταμίνης D. Διακρίνεται ότι τα άτομα με επάρκεια βιταμίνης D τείνουν να έχουν καλύτερους δείκτες σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν επάρκεια, όμως οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές, πιθανώς επειδή απαιτείται σημαντικά μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού (Γραφήματα 4α-β). Ανάλογη είναι η εικόνα και στο λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων (Γραφήματα 4γ-δ).

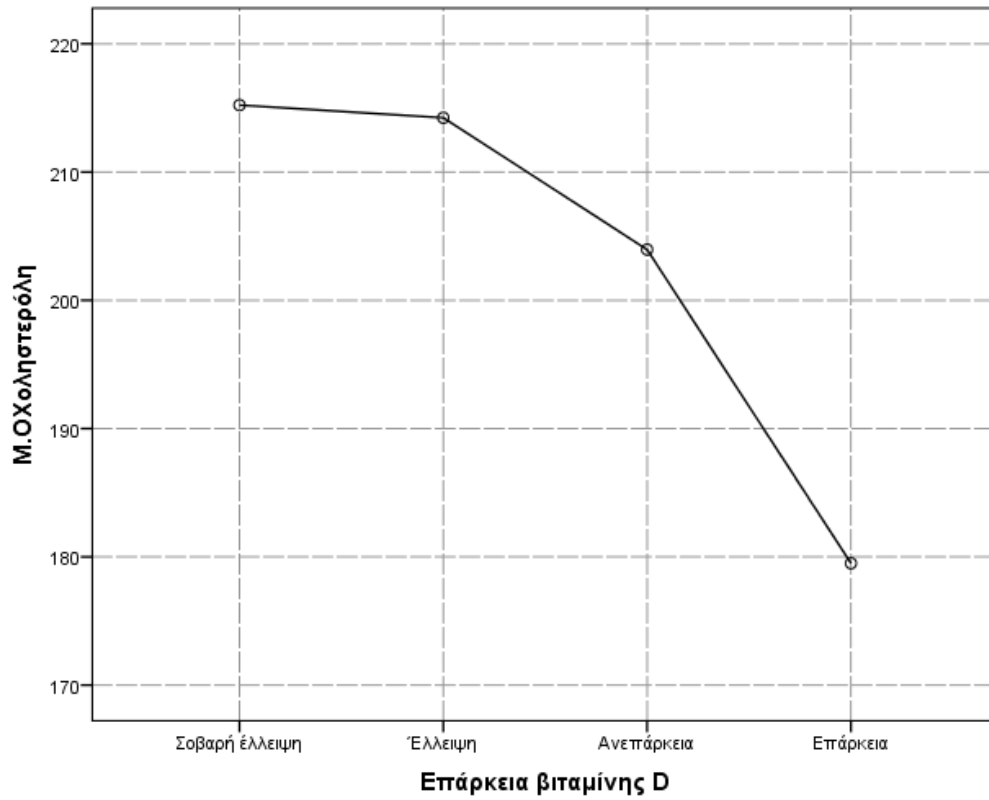
Γράφημα 4α – Διακύμανση μέσωσ όρων HbA1c ανά επίπεδο βιταμίνης D



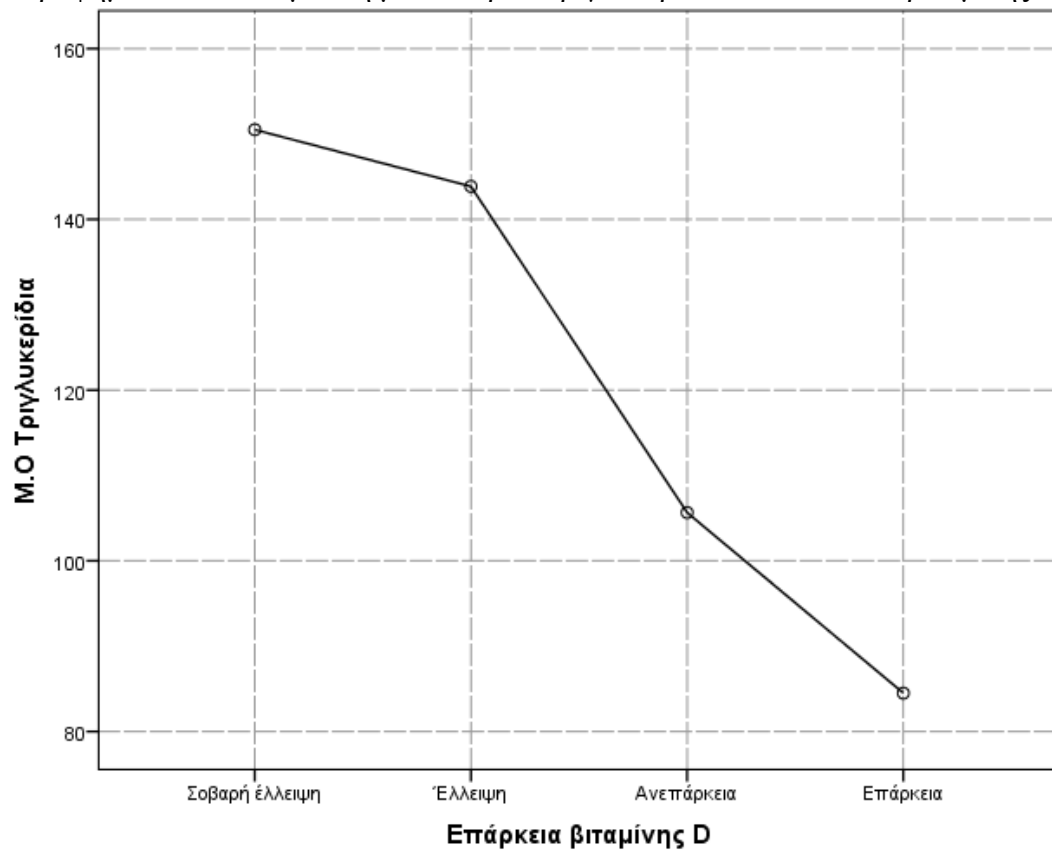
Γράφημα 4β – Διακύμανση μέσωσ όρων ΒΜΙ ανά επίπεδο βιταμίνης D



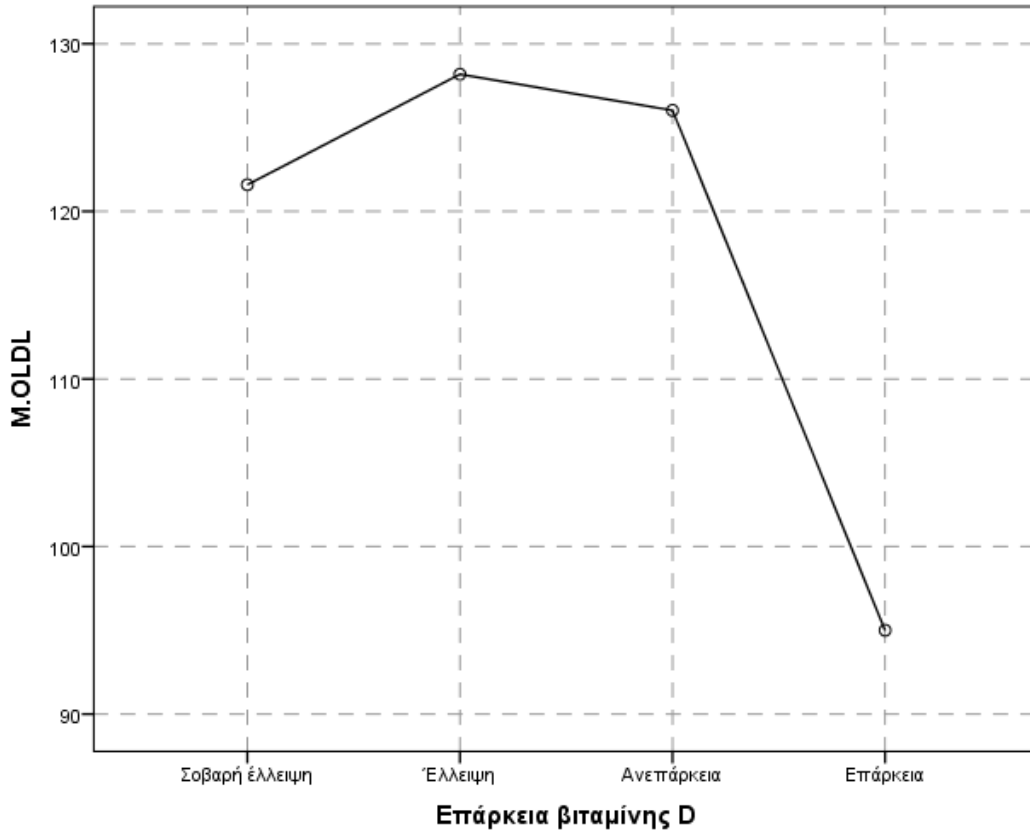
Γράφημα 4γ – Διακύμανση μέσωσ όρων χοληστερόλης ανά επίπεδο βιταμίνης D



Γράφημα 4δ – Διακύμανση μέσωσ όρων τριγλυκερίδων ανά επίπεδο βιταμίνης D



Γράφημα 4ε – Διακύμανση μέσω των όρων LDL ανά επίπεδο βιταμίνης D



Σχέση τιμών HbA1c και βιταμίνης D ανά κατηγορία ΣΔ

Στη παραπάνω σύγκριση η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δεν προσέφερε ουσιαστικά στο μοντέλο προσδιορισμού τιμών της βιταμίνης D στο αίμα. Ο λόγος φαίνεται ότι είναι μία περίπλοκη υποκείμενη σχέση των δύο ενώσεων. Οι τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης τείνουν να είναι σημαντικά χαμηλότερες σε άτομα με υψηλές τιμές βιταμίνης D σε σύγκριση με άτομα τα οποία έχουν οιοδήποτε βαθμού έλλειψη. Αντίθετα οι τιμές τριγλυκεριδίων είχαν μία περισσότερο γραμμική πτώση παράλληλα με τη πτώση τιμών βιταμίνης D και ήταν περισσότερο χρήσιμες ως δείκτης. Παρόμοια χρησιμότητα φαίνεται να έχει και η τιμή χοληστερίνης. Ο δείκτης μάζας σώματος διακυμάνθηκε σε σχέση με τις τιμές βιταμίνης D στο πρότυπο των τιμών γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Διερευνήθηκε το κατά πόσο η σχετική διακύμανση των τιμών HbA1c και βιταμίνης D εξαρτάται από τη κατηγορία ΣΔ του ατόμου. Βρέθηκε ότι η σχέση αυτή δεν είναι γραμμική όμως περιγράφεται με επάρκεια από μία εξίσωση της μορφής $Y = b_0 + (b_1 * t) + (b_2 * t^{**2}) + (b_3 * t^{**3})$. Η σχέση αυτή στο δείγμα μας ήταν στατιστικά σημαντική, ANOVAF (3,131) = 135,61, $p < 0,001$, και ο συγκεκριμένος υπολογισμός περιέγραψε το 75,1% της

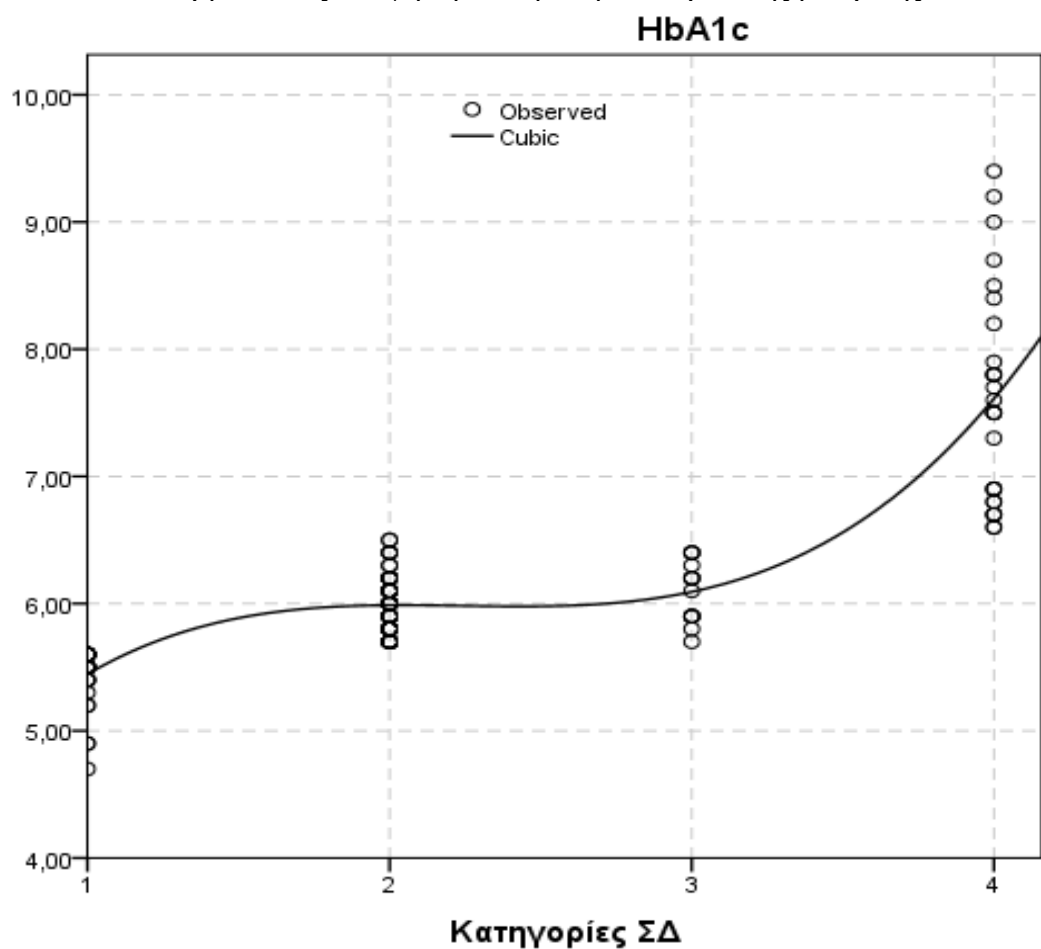
μεταβλητότητας των τιμών της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($\text{adjusted } r^2=0,751$), μία εξαιρετικά υψηλή τιμή.

Πίνακας 6 – Συντελεστές της εξίσωσης που περιγράφει τη διακύμανση της HbA1c ανά κατηγορία ΣΔ σε σχέση με τις τιμές βιταμίνης D

	Μη τυποποιημένοι συντελεστές		Τυποποιημένοι συντελεστές	t	p
	B	Τυπικό λάθος	Beta		
Κατηγορίες ΣΔ	4,585	1,011	5,561	4,536	<0,001
Κατηγορίες ΣΔ ** 2	-2,067	,473	-12,921	-4,367	<0,001
Κατηγορίες ΣΔ ** 3	,308	,066	8,373	4,699	<0,001
(Σταθερά)	2,619	,637		4,111	<0,001

Η εξίσωση περιγράφεται γραφιστικά από το Γράφημα 5.

Γράφημα 5 - Περιγραφή της διακύμανσης των τιμών της HbA1c ανά κατηγορία ΣΔ, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση των τιμών της βιταμίνης D



Σημείωση – κατηγορία 1: Μη διαβητικός, 2: Προδιαβητικός, 3: Ρυθμισμένος ΣΔ, 4: Αρρυθμιστος ΣΔ

Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν τη σημαντική επίδραση των τιμών της βιταμίνης D στις τιμές της HbA1c, εφόσον όμως λάβουμε υπόψη την υποκείμενη κατάσταση του ατόμου ως προς την ύπαρξη ή μη, ΣΔ. Όπως και σε κάθε συσχέτιση πρέπει και εδώ να εξεταστεί και το αντίστροφο, αν δηλαδή οι τιμές της HbA1c επηρεάζουν τις τιμές της βιταμίνης D. Από ότι φάνηκε, η αντίστροφη σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική, ANOVAF (3,131) = 0,612, p = 0,608.

Εξέταση αποτελεσματικότητας ερωτηματολογίου εκτίμησης επιπέδων βιταμίνης

Διερευνήθηκε η συγκριτική επίδραση των μετρώμενων μεταβλητών στην πρόβλεψη των επιπέδων βιταμίνης D των ηλικιωμένων όπως αυτά αξιολογήθηκαν βάση των μετρήσεων στον ορό. Ο στόχος ήταν να αξιολογηθεί το ερωτηματολόγιο στο ρόλο εκτίμησης των επιπέδων βιταμίνης D βάση του βαθμού πρόβλεψης των επιπέδων της βιταμίνης. Ακολουθήθηκε η μέθοδος της τακτικής παλινδρόμησης (ordinal regression) με τη συνάρτηση δεσμού logit.

Το τελικό πρότυπο είχε στατιστικά σημαντική τιμή ($\chi^2 = 48,775$, β.ε=21, p=0,001). Η δοκιμασία καλής προσαρμογής του κατά πόσο το πρότυπο δεν συνάδει με τα δεδομένα επέστρεψε μη στατιστικά σημαντικές τιμές, καταδεικνύοντας την εγκυρότητα του προτύπου ($\chi^2=1556,709$, β.ε=155, p=0,446). Η δοκιμασία της παραλληλίας επέστρεψε μη στατιστικά σημαντική τιμή ($\chi^2=21,032$ β.ε=21, p=0,457), καταδεικνύοντας ότι το πρότυπο ήταν αποτελεσματικότερο ενός υποθετικού προτύπου με διαχωρισμένες παραμέτρους έναντι κάθε κατηγορίας, οπότε η χρήση της συγκεκριμένης λειτουργίας δεσμού και ο συνδυασμός των μεταβλητών σε ένα ενιαίο πρότυπο δικαιολογείται. Το τελικό πρότυπο παρουσιάζει ένα δείκτη μεγέθους Nagel kerke R^2 ίσο με 0,496 (οπότε το 49,6% της μεταβλητότητας στα επίπεδα επάρκειας της βιταμίνης D μπορεί να προβλεφθεί από το γραμμικό συνδυασμό των μεταβλητών του προτύπου).

Παρόλο που σημαντικός αριθμός των παραμέτρων δεν επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά τη τελική έκβαση, εφόσον αυτές αφαιρεθούν τότε μειώνεται σημαντικά και το ποσοστό της μεταβλητότητας το οποίο εκτιμάται, κάτι που καταδεικνύει ότι η ύπαρξη τους ενδέχεται να είναι χρήσιμη και σε πληθυσμούς με άλλα ιδιόνυμα χαρακτηριστικά (π.χ διατροφικές συνήθειες ή απασχόληση). Στον Πίνακα 7 παρατίθενται αναλυτικά τα στοιχεία του ερωτηματολογίου ανά μεταβλητή.

Πίνακας7 – Συγκριτική αξία επιμέρους μεταβλητών στη πρόβλεψη επιπέδων βιτ. D

Μεταβλητή	Beta	SE	Wald $\chi^2(1)$	P	Διαστήματα εμπιστοσύνης 95%	
					Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο
[Σοβαρή έλλειψη βιτ. D]	1,498	2,146	,487	ΜΣΣ	-2,708	5,704
[Έλλειψη βιτ. D]	5,126	2,230	5,284	,022	,755	9,497
[Ανεπάρκεια βιτ. D]	9,892	2,528	15,316	,000	4,938	14,846
[Επάρκεια βιτ. D]	0 ^a					
Δείκτης μάζας σώματος	,090	,059	2,305	ΜΣΣ	-9,166	6,737
Κατανάλωση γάλακτος	-,464	,481	,933	ΜΣΣ	-5,178	10,857
Κατανάλωση ψαριού	,494	,391	1,598	ΜΣΣ	-,026	,206
Ηλικία	-,033	,044	,560	ΜΣΣ	-1,406	,478
[Φύλο=θήλυ]	-2,203	,675	10,651	,001	-,272	1,260
[Φύλο=άρρεν]	0 ^a	.	.	.	-,118	,053
[Χρήση αντηλιακού=Όχι]	-,150	1,816	,007	ΜΣΣ	-3,526	-,880
[Χρήση αντηλιακού=Ναι]	0 ^a
[Έκθεση στον ήλιο=Ποτέ]	-2,201	1,390	2,506	ΜΣΣ	-3,709	3,410
[Έκθεση στον ήλιο=Σπάνια]	-,088	,822	,011	ΜΣΣ	.	.
[Έκθεση στον ήλιο=Συχνά]	0 ^a	.	.	.	-4,925	,524
[Συχνότητα χρήσης αντηλιακού=Ποτέ]	-,070	2,052	,001	ΜΣΣ	-1,699	1,523
[Συχνότητα χρήσης αντηλιακού=Σπάνια]	3,023	1,383	4,775	,029	.	.
[Συχνότητα χρήσης αντηλιακού=Ποτέ]	0 ^a	.	.	.	-4,092	3,951
[Έκθεση τελ.εβδομάδα <5°]	-,470	1,233	,145	ΜΣΣ	,312	5,734
[Έκθεση τελ.εβδομάδα 5-15°]	,930	1,118	,691	ΜΣΣ	.	.
[Έκθεση τελ.εβδομάδα 15-30°]	1,368	,780	3,077	,049	-2,887	1,947
[Έκθεση τελ.εβδομάδα >30°]	0 ^a	.	.	.	-1,262	3,122
[Συμπλήρωμα διατροφής=όχι]	-,931	1,200	,603	ΜΣΣ	-,161	2,898
[Συμπλήρωμα διατροφής=ναι]	0 ^a
[Συμπλήρωμα D=όχι]	,497	1,016	,239	ΜΣΣ	-3,282	1,420
[Συμπλήρωμα D=ναι]	0 ^a
[Δερματότυπος=I]	24,266	,000	.	.	-1,495	2,489
[Δερματότυπος=II]	1,661	1,437	1,336	ΜΣΣ	.	.
[Δερματότυπος=III]	1,592	1,338	1,415	ΜΣΣ	24,266	24,266
[Δερματότυπος=IV]	2,765	1,354	4,171	,041	-1,155	4,477
[Δερματότυπος=V]	1,622	1,351	1,442	ΜΣΣ	-1,031	4,215
[Δερματότυπος=VI]	0 ^a	.	.	.	,111	5,419
[Μυϊκοί πόνοι=όχι]	,720	,659	1,194	ΜΣΣ	-1,026	4,270
[Μυϊκοί πόνοι=ναι]	0 ^a

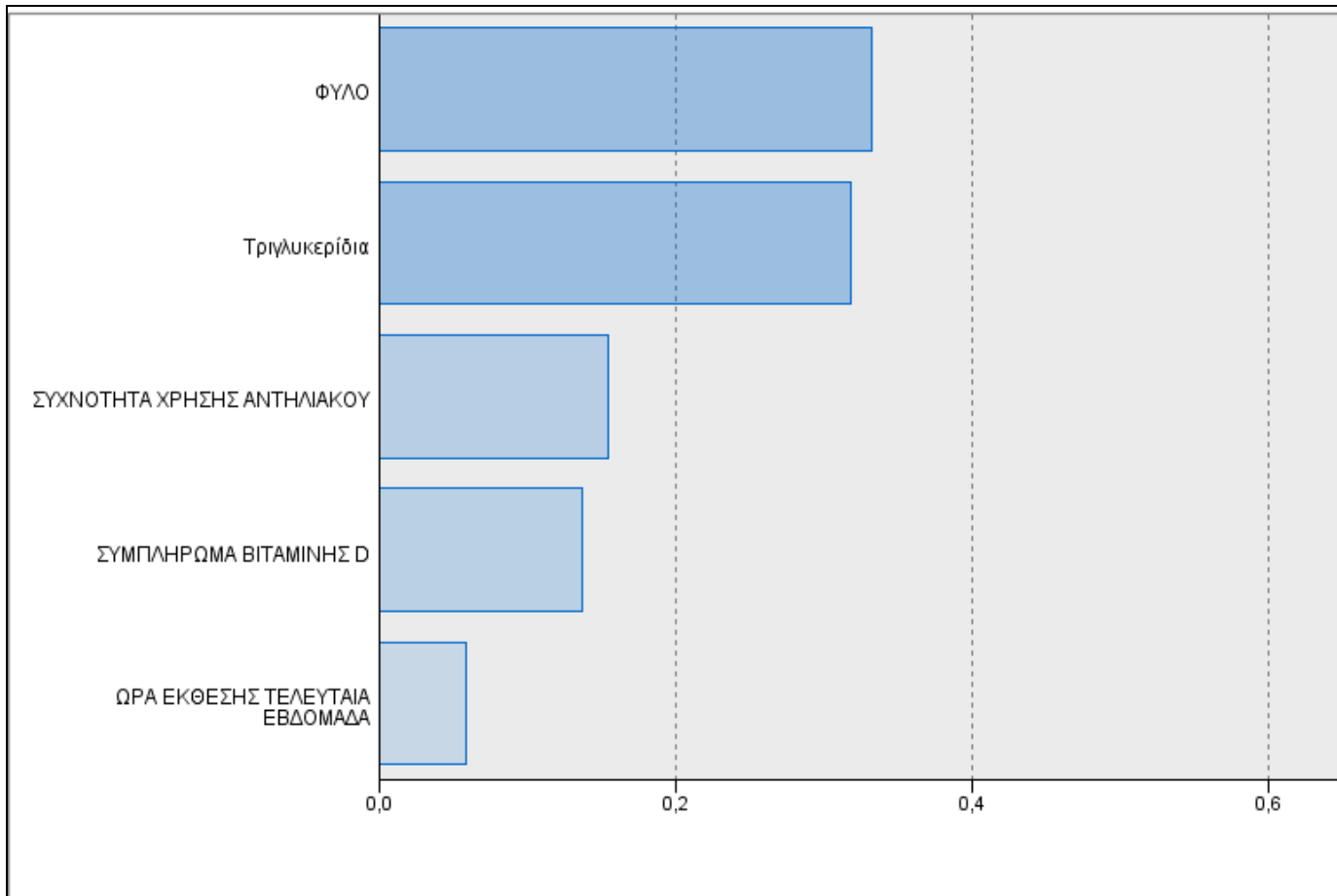
* Αυτή η παράμετρος τέθηκε ως μηδενική καθώς είναι η βάση σύγκρισης
ΜΣΣ – μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Μοντέλο πρόβλεψης τιμών βιταμίνης D

Στη συνέχεια επιχειρήθηκε η δημιουργία ενός μοντέλου πρόβλεψης των τιμών της βιταμίνης D στο αίμα από τον γραμμικό συνδυασμό των υπόλοιπων βιοχημικών και μη παραμέτρων οι οποίες μετρήθηκαν στην έρευνα.

Το τελικό μοντέλο συμπεριλαμβάνει τις μεταβλητές του φύλου, τριγλυκεριδίων, συχνότητα χρήσης αντηλιακού, λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D και συνολικό χρόνο έκθεσης στον ήλιο τη τελευταία εβδομάδα. Το μοντέλο επιτυγχάνει να προβλέψει τη διακύμανση του 23% της συνολικής μεταβλητότητας των τιμών της βιταμίνης D και οι παράμετροι του παρουσιάζονται συνοπτικά στους παρακάτω Πίνακες και γραφήματα (Πίνακες 8α-γ, Γραφήματα 6α-ε)

Γράφημα 6α – Σχετική σημαντικότητα των παραμέτρων που υφιστάγονται στην περιγραφή των τιμών της βιταμίνης D



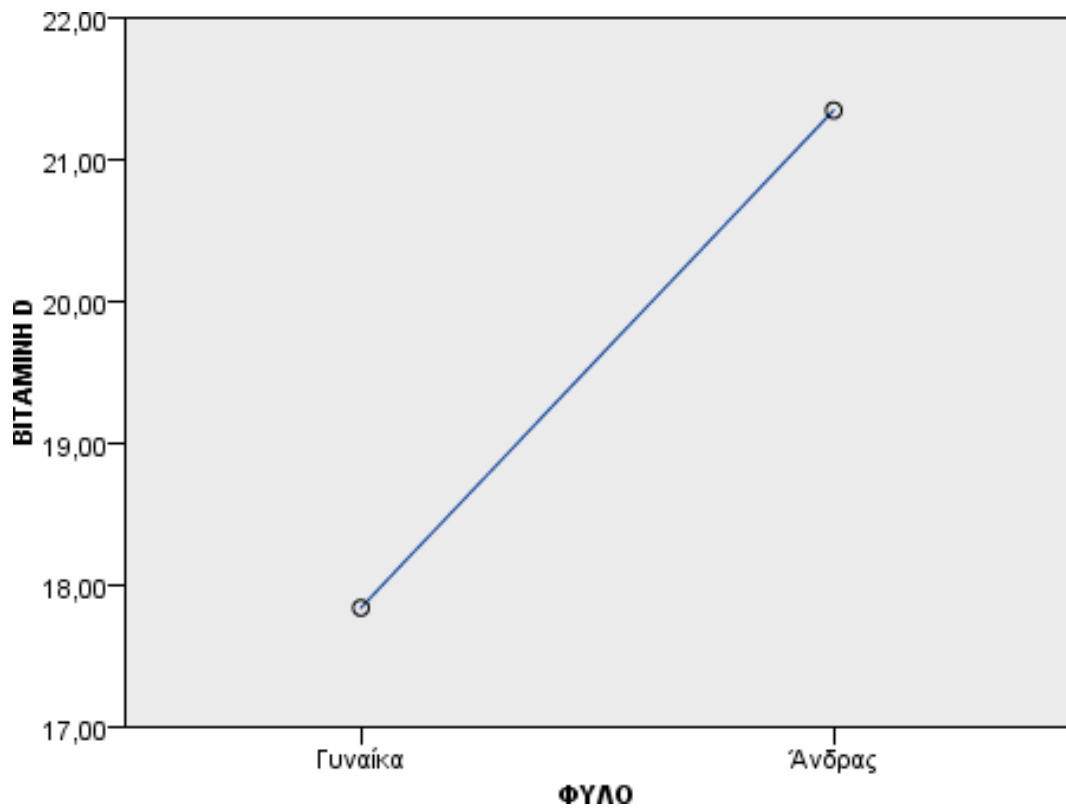
Πίνακας 8α – Στατιστική ανάλυση των μεταβλητών του μοντέλου τιμών βιταμίνης D

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Importance
Corrected Model ▼	1.112,393	5	222,479	9,016	,000	
Φύλο	355,450	1	355,450	14,404	,000	0,332
Τριγλυκερίδια_transformed	340,608	1	340,608	13,803	,000	0,318
ΑΝΤΙΗΛΙΑΚΟ2_transformed	165,139	1	165,139	6,692	,011	0,154
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ_D_transformed	145,914	1	145,914	5,913	,016	0,136
ΕΚΘΕΣΗ_transformed	63,195	1	63,195	2,561	,112	0,059
Residual	3.183,296	129	24,677			
Corrected Total	4.295,688	134				

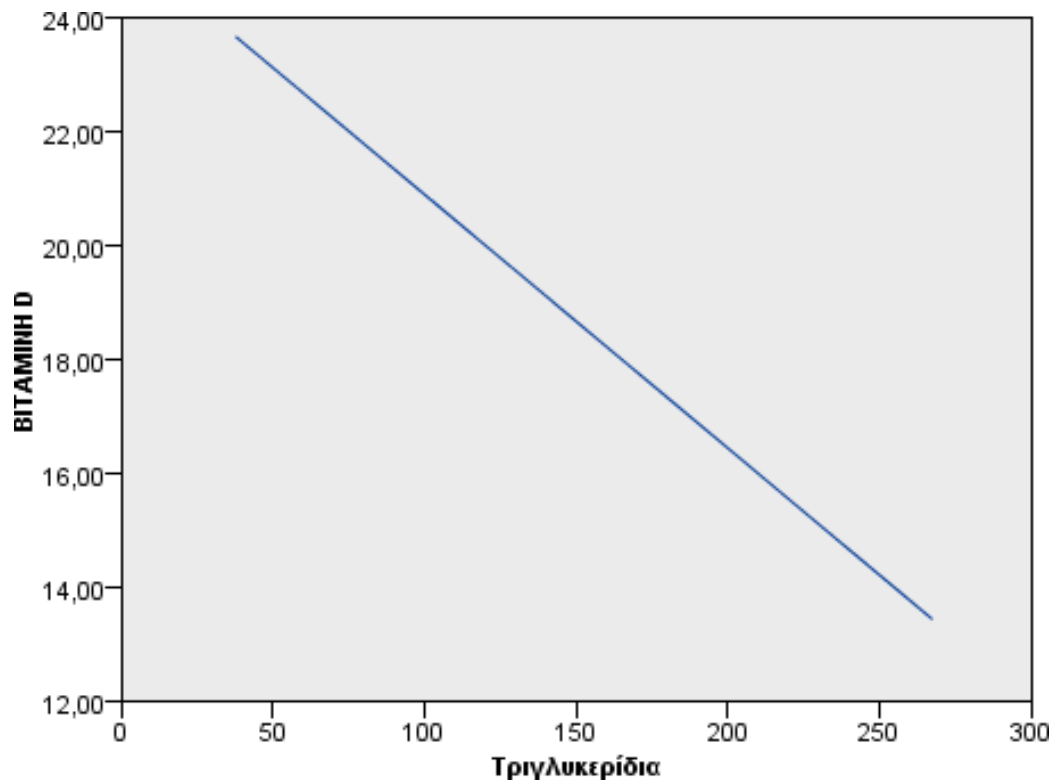
Πίνακας 8β – Επίδραση στις τιμές βιταμίνης D ανά επίπεδο των μεταβλητών

Model Term	Coefficient ▶	Sig.	Importance
Intercept	28,524	,000	
Φύλο=1	-3,507	,000	0,332
Φύλο=2	0,000 ^a		0,332
Τριγλυκερίδια_transformed	-0,045	,000	0,318
ΑΝΤΙΗΛΙΑΚΟ2_transformed=0	3,671	,011	0,154
ΑΝΤΙΗΛΙΑΚΟ2_transformed=1	0,000 ^a		0,154
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ_D_transformed=1	-3,747	,016	0,136
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ_D_transformed=2	0,000 ^a		0,136
ΕΚΘΕΣΗ_transformed=0	-2,768	,112	0,059
ΕΚΘΕΣΗ_transformed=1	0,000 ^a		0,059

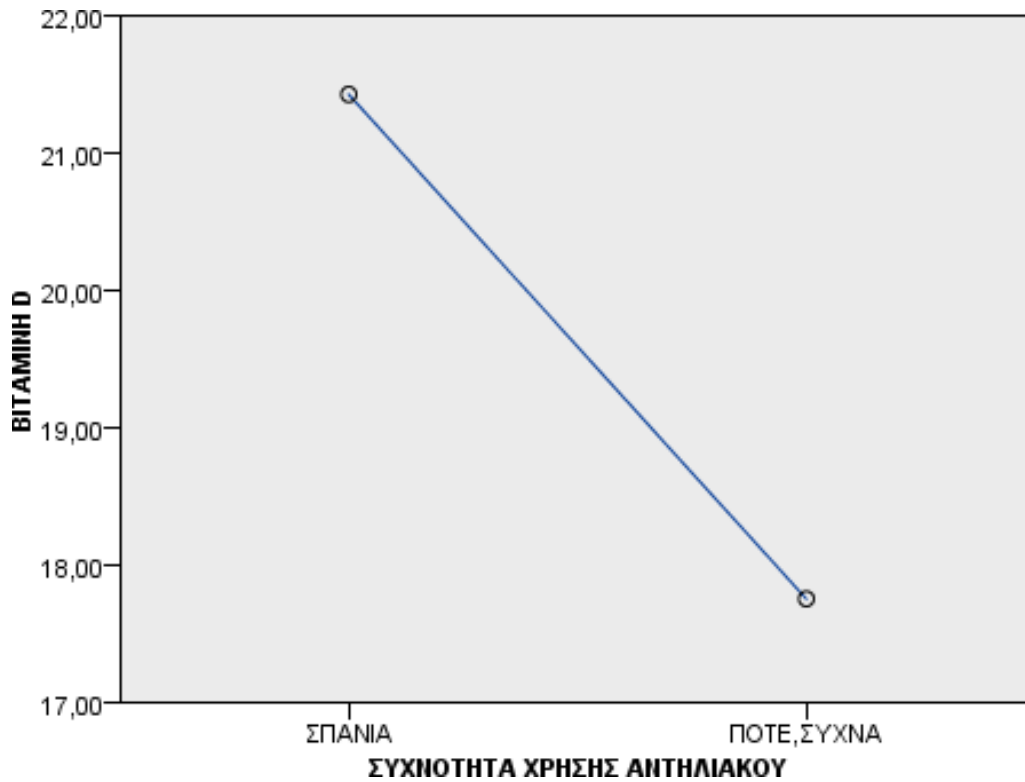
Γράφημα 6β - Προβλεπόμενοι μέσοι όροι βιταμίνης D ανά φύλο



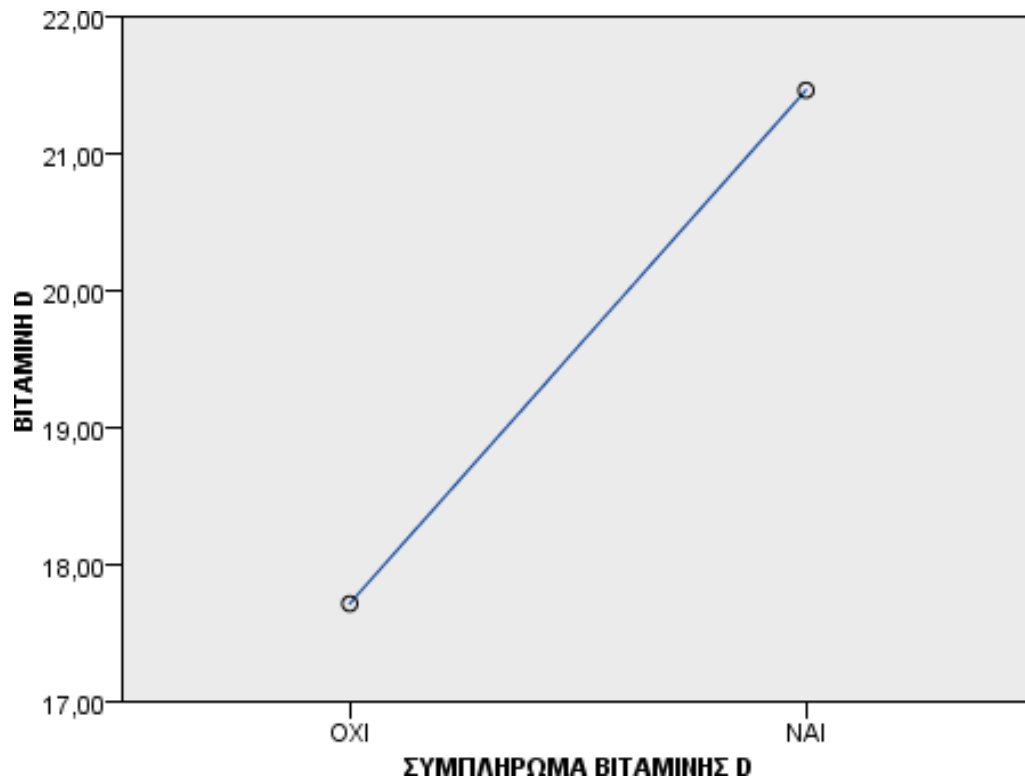
Γράφημα 6γ - Προβλεπόμενοι μέσοι όροι βιταμίνης D ανά στάθμη τριγλυκεριδίων



Γράφημα 6δ - Προβλεπόμενοι μέσοι όροι βιταμίνης D ανά συχνότητα χρήσης αντηλιακού



Γράφημα 6ε - Προβλεπόμενοι μέσοι όροι βιταμίνης D σε περίπτωση λήψης συμπληρώματος της βιταμίνης



Εξέταση σχέσεων μεταξύ των μεταβλητών του ερωτηματολογίου εκτίμησης της βιταμίνης D και των επιπέδων επάρκειας της

Στη συνέχεια παρουσιάζεται με λεπτομέρειες η μη-γραμμική, ανάλυση κανονικών συσχετίσεων για την εξέταση της σχέσης των μεταβλητών του ερωτηματολογίου εκτίμησης της βιταμίνης D και των επιπέδων επάρκειας της βιταμίνης όπως αυτά προσδιορίστηκαν στο αίμα. Χρησιμοποιήθηκαν 5 συλλογές (set) μεταβλητών οι οποίες μελετήθηκαν με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας OVERALS⁷⁴. Στη πρώτη συλλογή τοποθετήσαμε τα επίπεδα επάρκειας βιταμίνης D ως μεταβλητή διάταξης (ordinal). Στη δεύτερη συλλογή τοποθετήσαμε ως ονομαστική μεταβλητή με μοναδική τιμή (single nominal) το φύλο και τον δερματοτύπο, στη τρίτη συλλογή τη χρήση αντηλιακού (ονομαστική) την έκθεση στον ήλιο το τελευταίο τρίμηνο, τη συχνότητα χρήσης αντηλιακού και το χρόνο έκθεσης τη τελευταία εβδομάδα (διάταξης). Στη τέταρτη συλλογή τοποθετήσαμε ως ονομαστικές μεταβλητές με μοναδική τιμή το λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D και συμπληρωμάτων διατροφής, καθώς και τη κατανάλωση γάλατος και ψαριού ως μεταβλητές διάταξης. Η ανάλυση ολοκληρώθηκε με επιτυχία σε 46 υπολογιστικά βήματα.

Οι τιμές απώλειας (Loss values), χαρακτηριστικής ρίζας (eigen value), και τιμές καλής προσαρμογής (Fit values), οι οποίες καταδεικνύουν τις ομοιότητες μεταξύ των συλλογών παρουσιάζονται στον Πίνακα 9α. Οι τιμές απώλειας και οι τιμές καλής προσαρμογής καταδεικνύουν πόσο καλά η λύση της OVERALS αντιστοιχεί στα δεδομένα όσο αφορά τη συσχέτιση μεταξύ των συλλογών⁷³. Κάθε χαρακτηριστική ρίζα καταδεικνύει το επίπεδο της σχέσης που διαφαίνεται σε κάθε διάσταση. Η μέγιστη τιμή μιας χαρακτηριστικής ρίζας είναι η μονάδα και η ελάχιστη το μηδέν. Οι χαρακτηριστικές ρίζες που λάβαμε από αυτή την ανάλυση είναι 0,377 και 0,329. Το άθροισμα τους είναι η τιμή καλής προσαρμογής (0,707), οπότε καθώς χρησιμοποιήσαμε δυσδιάστατη λύση έχουμε ότι το 35,35% της μεταβλητότητας υπολογίστηκε σε αυτή την ανάλυση. Η απώλεια διαμοιράζεται μεταξύ διαστάσεων και συλλογών μεταβλητών. Για κάθε διάσταση και συλλογών, η απώλεια αντιστοιχεί στην αναλογία της μεταβλητότητας στις τιμές των αντικειμένων που δεν μπορούν να εξηγηθούν από το ζυγισμένο συνδυασμό των μεταβλητών στη συλλογή. Η μέση τιμή της απώλειας παρουσιάζεται στον Πίνακα 9α και είναι ίση με 1,293.

Η χαρακτηριστική ρίζα για κάθε διάσταση ισούται με τη μονάδα πλην τη μέση απώλεια για αυτή τη διάσταση και καταδεικνύει το ποσοστό της σχέσης που μας δείχνει η κάθε διάσταση. Το άθροισμα των χαρακτηριστικών ριζών είναι ο συνολικός δείκτης προσαρμογής.

Στα δεδομένα μας το $0,377/0,707 = 53,37\%$ αφορά το ποσοστό της προσαρμογής που αποδίδεται στη πρώτη διάσταση. Η μέγιστη τιμή καλής προσαρμογής είναι ίση με τον αριθμό των διαστάσεων². Η μέση τιμή απώλειας (εδώ 1,293) μας δείχνει τη διαφορά μεταξύ της μέγιστης τιμής και της τιμής που επιτυγχάνουμε. Άρα οι μικρές τιμές απώλειας δηλώνουν μεγάλες τιμές πολλαπλής συσχέτισης μεταξύ των ζυγισμένων αθροισμάτων των βέλτιστα κλιμακούμενων μεταβλητών και διαστάσεων^{73,75}.

Πίνακας 9α - Βασικά στοιχεία της ανάλυσης

		Διάσταση		Άθροισμα
		1	2	
Απώλεια (Loss)	Επίπεδα επάρκειας βιταμίνης D	1,017	,492	1,509
	Βιολογικές παράμετροι (φύλο - δερματοτύπος)	,473	,688	1,161
	Χρήση αντηλιακού – έκθεση στον ήλιο	,433	,528	,961
	Διατροφή και συμπληρώματα	,491	,529	1,020
	Μυϊκοί πόνοι	,699	1,116	1,815
	Μέση τιμή	,623	,671	1,293
Χαρακτηριστική ρίζα (Eigen value)		,377	,329	
Καλή προσαρμογή (Fit)				,707

Τα φορτία των παραγόντων (component loadings) παρουσιάζονται στο Πίνακα 9β ανά διάσταση και δίνουν τις συσχετίσεις μεταξύ των βαθμολογιών των αντικειμένων και των βέλτιστα κλιμακούμενων μεταβλητών. Στην περίπτωση όπου

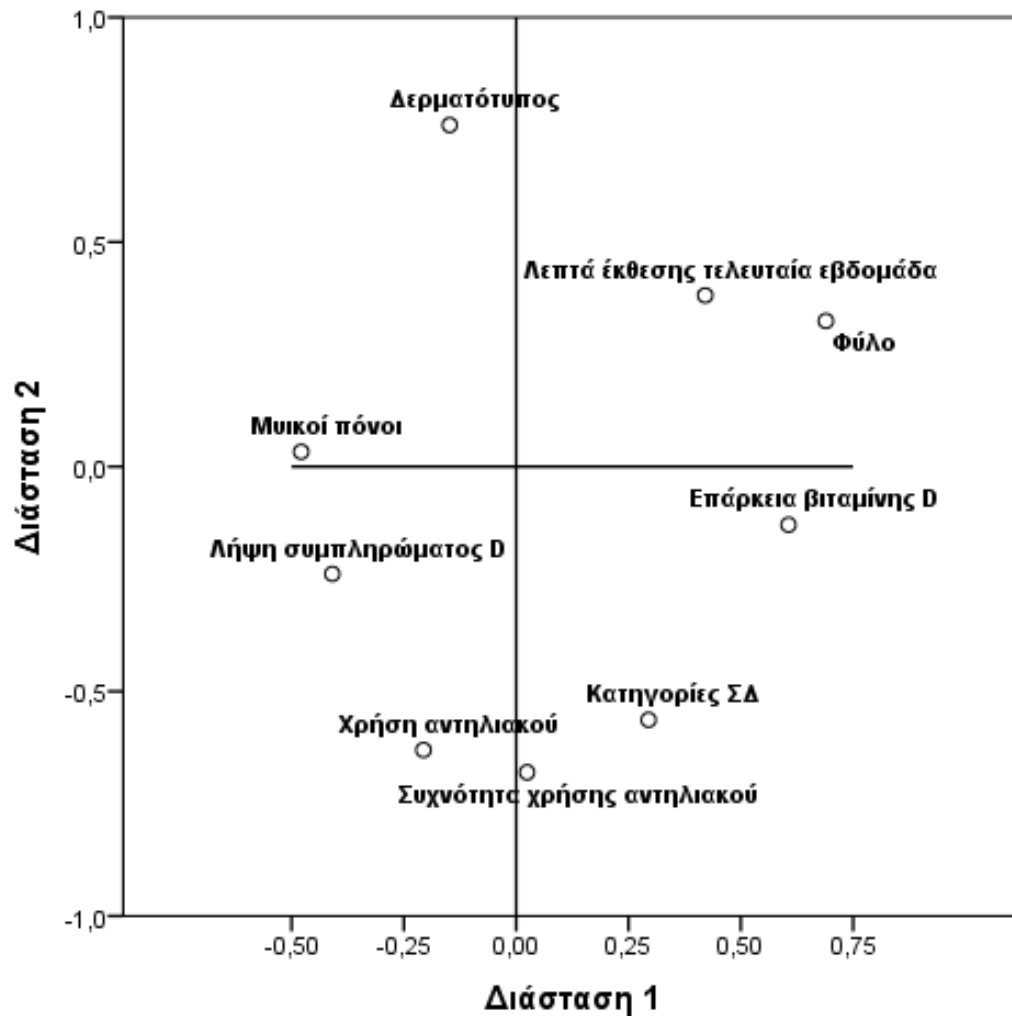
δεν υπάρχει απώλεια δεδομένων, τα φορτία των παραγόντων είναι ίσα με τις τιμές συσχέτισης Pearson μεταξύ των μεταβλητών και των βαθμολογιών των ατόμων.

Πίνακας 9β – Παραγοντικά φορτία

Συλλογή		Διάσταση	
		1	2
1	Επίπεδα επάρκειας βιταμίνης D ^{a,b}	-,231	-,799
2	Φύλο ^{b,c}	-,776	-,275
	Δερματότυπος ^{b,c}	-,094	,624
3	Χρήση αντηλιακού ^{b,c}	,351	-,085
	Έκθεση στον ήλιο το τελευταίο τρίμηνο ^{a,b}	-,153	-,282
	Συχνότητα χρήσης αντηλιακού ^{a,b}	,200	-,137
	Χρόνος έκθεσης τη τελευταία εβδομάδα ^{a,b}	-,462	,080
4	Συμπλήρωμα διατροφής ^{b,c}	,105	-,434
	Συμπληρώματα βιταμίνης D ^{b,c}	,514	-,264
	Ποτήρια γάλα ^{a,b}	-,297	-,156
	Μερίδες ψάρι ^{a,b}	,094	-,368
5	Μυικοί πόνοι ^{b,c}	,674	-,161
a. Βέλτιστο επίπεδο αναδιάταξης: μεταβλητή διάταξης			
b. Συντεταγμένες των ποσοτικοποιηθέντων μεταβλητών στο χώρο			
c. Βέλτιστο επίπεδο αναδιάταξης: μοναδική ονομαστική μεταβλητή			

Η ερμηνεία των φορτίων των παραγόντων γίνεται εύκολα με την επισκόπηση του γραφήματος. Κάθε μία από τις ποσοτικοποιήσεις ερμηνεύεται ως μοναδική μεταβλητή. Η απόσταση από το σημείο τομής των διαστάσεων καταδεικνύει την σημασία της κάθε μεταβλητής: όσο πιο απομακρυσμένη μία μεταβλητή, τόσο μεγαλύτερη η σημασία της στη πολλαπλή συσχέτιση που παρουσιάζει το πρώτο γράφημα⁷⁶ (Γράφημα 7). Έχουμε λοιπόν με απλή επισκόπηση ότι όλες οι μεταβλητές έχουν σημαντική σημασία στη συσχέτιση, καταδεικνύοντας τη συγκριτική σημαντικότητα τους στη προσπάθεια αξιολόγησης της βιταμίνης D χωρίς εργαστηριακές μετρήσεις. Η συγκριτική τους σημασία αριθμητικά δίνεται από τη διαφορά τους στο σημείο τομής των δύο διαστάσεων (από τον Πίνακα 8β) με απόλυτους αριθμούς. Τη μεγαλύτερη επίδραση στη συσχέτιση έχει συγκριτικά το φύλο και τη μικρότερη ο χρόνος έκθεσης σε λεπτά τη προηγούμενη εβδομάδα.

Γράφημα 7 – Παραγοντικά φορτία



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν αφενός να διερευνήσει τη δυνατότητα εκτίμησης των επιπέδων της βιταμίνης D σε ηλικιωμένους >65 ετών με ειδικό ερωτηματολόγιο και αφετέρου να προσδιορίσει τη συσχέτιση με τα επίπεδα γλυκόζης, χρησιμοποιώντας το δείκτη της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Η πρώτη γενική παρατήρηση είναι ότι ελάχιστοι συμμετέχοντες στην έρευνα παρουσίασαν επάρκεια βιταμίνης D σύμφωνα με τις νέες προτεινόμενες κατευθυντήριες οδηγίες. Παρόλο που ο συγκεκριμένος πληθυσμός των ηλικιωμένων βρίσκεται σε ένα τόπο με επαρκή ηλιοφάνεια, ασχολείται ως επί το πλείστο σε δραστηριότητες στην ύπαιθρο και εκτίθεται στο ηλιακό φως σε μεγαλύτερο βαθμό από έναν αντίστοιχο πληθυσμό σε αστικό κέντρο, τα επίπεδα βιταμίνης D απέχουν σημαντικά από το επιθυμητό. Επίσης, ο συγκεκριμένος πληθυσμός εξυπηρετείται από πρωτοβάθμιο κέντρο παροχής υπηρεσιών υγείας και παράλληλα βρίσκεται κοντά και σε μεγάλα τριτοβάθμια κέντρα παροχής υπηρεσιών υγείας, κάτι που δυστυχώς δεν ισχύει σε πολλές άλλες περιπτώσεις στην Ελληνική επικράτεια.

Όσο αφορά τον επιπολασμό του ΣΔ, αυτός είναι αρκετά υψηλός στο συγκεκριμένο δείγμα (39/140 άτομα, 29,3%) το οποίο όμως δεν είναι πληθυσμιακό οπότε και δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα ως προς το γενικότερο πληθυσμό. Όμως ο διαχωρισμός των συμμετεχόντων στην έρευνα σε τέσσερις υπο-ομάδες, ανάλογα με το ιστορικό ύπαρξης ΣΔ και τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατέδειξε ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων είτε δεν έχει διαγνωστεί επίσημα είτε έχει διαγνωστεί και υποθεραπεύεται (27 άτομα, 65,85% των ατόμων με ΣΔ). Παρόλο που η κλινική διάγνωση δεν τίθεται κατ'ανάγκη μόνο από τη τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, σε ερευνητικό επίπεδο αυτός ο δείκτης αποτελεί μία σαφή ένδειξη ύπαρξης προβλήματος στο μεταβολισμό της γλυκόζης ενώ στον συγκεκριμένο πληθυσμό μεγαλύτερης ηλικίας είναι λογικό να αναμένουμε ότι θα αντιστοιχεί σαφέστερα σε κλινική διάγνωση ΣΔ καθώς οι διατροφικές και άλλες συνήθειες υγείας διατηρούνται κατά κανόνα σταθερές για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Υπήρξαν ακόμη σαφείς παραλληλισμούς της κατηγοριοποίησης σε ομάδες ΣΔ με τη κατηγοριοποίηση ανάλογα με τα επίπεδα επάρκειας βιταμίνης D. Παρόλο που το

ερευνητικό δείγμα δεν ήταν επαρκές ώστε να στοιχειοθετηθούν ακράδαντα συμπεράσματα, ήταν ενδεικτική η μεγάλη διαφορά των μέσων όρων βιταμίνης D ανάμεσα σε άτομα διαγνωσμένα με ΣΔ αλλά με υποκλινικά επίπεδα και σε άτομα με κλινικά επίπεδα HbA1c, υπέρ των πρώτων. Η μοναδική διαφορά μεταξύ των καλά ρυθμισμένων διαβητικών και των αρρυθμιστων ατόμων με κλινικά επίπεδα HbA1c ήταν ότι οι πρώτοι υπερτερούν ως προς τα επίπεδα έκθεσης τους στον ήλιο. Οι πιθανές εξηγήσεις είναι τρεις: αφενός ενδέχεται τα άτομα με ΣΔ τα οποία διατηρούν υπό έλεγχο το επίπεδο γλυκαιμίας τους να έχουν μεγαλύτερη υπευθυνότητα και ως προς τις κατευθυντήριες οδηγίες οπότε να έχουν μεγαλύτερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας οπότε και να εκτίθενται περισσότερο στον ήλιο, ή να ακολουθούν πιστά τις οδηγίες υγιεινής διατροφής, οπότε και να λαμβάνουν επαρκείς ποσότητες βιταμίνης D. Η δεύτερη εξήγηση αφορά ενδογενείς παραμέτρους, όπου τα μεγαλύτερα επίπεδα βιταμίνης D έχουν ευεργετικές επιπτώσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης στον οργανισμό και δρουν θετικά στη διατήρηση της γλυκαιμίας σε φυσιολογικά επίπεδα. Η τρίτη εξήγηση είναι ότι οι ασθενείς που έχουν ρυθμισμένο ΣΔ έχουν λιγότερα συνοδά προβλήματα υγείας που τους επιτρέπουν μεγαλύτερη δραστηριότητα έξω από το σπίτι. Καθώς η μελέτη μας είναι επιπολασμού και όχι διαχρονική, δεν είναι εφικτό να επιβεβαιωθεί καταληκτικά η μία ή η άλλη υπόθεση. Όμως όταν μελετήθηκε το κατά πόσο η διακύμανση της μίας μεταβλητής επηρεάζει την άλλη, λαμβάνοντας υπόψη τη κλιμάκωση ανά κατηγορία ΣΔ, βρέθηκε ότι μόνο η επίδραση της βιταμίνης D στις τιμές HbA1c ήταν σημαντική και όχι το αντίθετο. Μπορούμε λοιπόν να υποθέσουμε ότι οι τιμές της βιταμίνης D, έστω και μόνο ως δείκτης και όχι ως παράγοντας που επηρεάζει ενεργητικά, έχουν σημαντική αξία στη μελέτη του μεταβολισμού της γλυκόζης στον οργανισμό. Η καταληκτική απάντηση μπορεί να έρθει είτε από μία πειραματική εργασία εργαστηρίου όπου θα παρατηρηθούν ευθέως οι βιοχημικές αλληλεπιδράσεις, είτε από μία πειραματική εργασία με πειραματόζωα όπου θα παρατηρηθεί η επίδραση μίας σταθερά υψηλής τιμής βιταμίνης D στον μεταβολισμό της γλυκόζης, είτε τέλος από μία διαχρονική έρευνα πεδίου σε ανθρώπινο πληθυσμό, όπου θα μελετηθεί επί μακρόν η διακύμανση των δύο αυτών τιμών σε συνάρτηση με τη διάγνωση ΣΔ, τις διατροφικές συνήθειες και τις συνήθειες δραστηριότητας και γενικότερης έκθεσης στον ήλιο.

Η εξέταση του ερωτηματολογίου εκτίμησης επιπέδων βιταμίνης D ως συνόλου, κατέδειξε ότι με τη χρήση του περιγράφεται μαθηματικά ένα σημαντικό ποσοστό

μεταβλητότητας της κατηγοριοποίησης τιμών της βιταμίνης D. Οι ερωτήσεις οι οποίες προσέφεραν περισσότερο σε αυτόν τον υπολογισμό ήταν το φύλο, η συχνότητα χρήσης αντηλιακού σε εξωτερικό χώρο και ο δερματοτύπος. Όμως τυχόν αφαίρεση των υπολοίπων ερωτήσεων οδηγεί σε σημαντική πτώση του εκτιμώμενου ποσοστού μεταβλητότητας, κάτι που καταδεικνύει ότι το σύνολο των ερωτήσεων είναι γενικά χρήσιμο καθώς πληθυσμοί ηλικιωμένων με διαφορετικά ιδιόνυμα χαρακτηριστικά (πχ αστικός πληθυσμός με χαμηλότερη έκθεση στον ήλιο ή διαφορετικές διατροφικές συνήθειες) μπορεί να απαντήσουν με διαφορετικές αλληλουχίες στις ίδιες ερωτήσεις. Εξάιρεση αποτελεί ο ταυτόχρονος συνδυασμός των ερωτήσεων ως προς τη χρήση αντηλιακού το τελευταίο δωδεκάμηνο με τη γενικότερη ερώτηση χρήσης αντηλιακού, ο οποίος κρίνεται περιττός εκ του αποτελέσματος συνάφειας των απαντήσεων. Από ότι φαίνεται η συνήθεια χρήσης αντηλιακού εγκαθιδρύεται νωρίτερα και δεν υπόκειται σε ιδιαίτερες μεταβολές στη πορεία του χρόνου στο συγκεκριμένο ερευνητικό πληθυσμό μεγαλύτερης ηλικίας.

Στη συνέχεια επιχειρήθηκε να βρεθεί ο καλύτερος συνδυασμός μεταβλητών ο οποίος να προβλέπει τη μεταβλητότητα των τιμών της βιταμίνης D στο αίμα. Όσο αφορά το σύνολο των μετρήσεων, συμπεριλαμβανομένων των εργαστηριακών, είδαμε πως τα σχετικά αποτελέσματα της έρευνας κατέδειξαν ότι το βέλτιστο μοντέλο πρόβλεψης των εργαστηριακών τιμών βιταμίνης D συμπεριλάμβανε τις μεταβλητές του φύλου, τριγλυκεριδίων, συχνότητα χρήσης αντηλιακού, λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D και συνολικό χρόνο έκθεσης στον ήλιο τη τελευταία εβδομάδα. Εκτός του φύλου και της μέτρησης τριγλυκεριδίων στον ορό, οι υπόλοιπες παράμετροι είναι στοιχεία του ερωτηματολογίου. Το βιολογικό φύλο προφανώς είναι παράμετρος η οποία λαμβάνεται άμεσα με τη λήψη ιστορικού ενώ η μέτρηση τριγλυκεριδίων είναι μία συχνή εξέταση ρουτίνας σε πληθυσμό ηλικιωμένων ενώ η διακύμανση της τυπικά δεν είναι μεγάλη σε άτομα με σταθερές διατροφικές συνήθειες, όπως και είναι οι ηλικιωμένοι ασθενείς.

Καθώς η βιοχημική εξέταση συνεπάγεται μεγαλύτερο κόστος από ένα ερωτηματολόγιο και πρακτική όχληση, η οποία επιβαρύνει δυσανάλογα ηλικιωμένους οι οποίοι πρέπει να μετακινηθούν με ίδια μέσα στο τόπο συλλογής αίματος για την εξέταση, ελέγχεται η πρακτική σημασία της έναντι της απλής χορήγησης ενός ερωτηματολογίου το οποίο μπορεί να βοηθήσει σε σημαντικό βαθμό τη κλινική εκτίμηση. Η ακρίβεια που προσφέρει η βιοχημική εξέταση της βιταμίνης D δεν έχει

την ίδια κλινική σημασία με τη ακρίβεια μέτρησης π.χ σακχάρου αίματος καθώς οι παθολογικές επιπτώσεις της υποβιταμίνωσης D δεν είναι οξείες καταστάσεις ενώ και τα επίπεδα εκτίμησης της επάρκειας έχουν σημαντικό εύρος τιμών. Η σύγκριση δε που έγινε νωρίτερα με τον υπολογισμό των τιμών της βιταμίνης D χρησιμοποιώντας και όλες τις βιοχημικές παραμέτρους στη διάθεση μας, απέδωσε περίπου το μισό της μεταβλητότητας που απέδωσε το ερωτηματολόγιο.

Η μη-γραμμική ανάλυση κανονικών συσχετίσεων επιβεβαίωσε την υπόθεση ότι οι ερωτήσεις του ερωτηματολογίου εκτίμησης επιπέδων βιταμίνης D έχουν παρόμοια βαρύτητα στη συσχέτιση με τα πραγματικά επίπεδα βιταμίνης όπως αυτά εκτιμήθηκαν βιοχημικά. Στην ανάλυση αυτή δεν χρησιμοποιήθηκε, εκτός από την ερώτηση ως προς τη χρήση αντηλιακού το τελευταίο δωδεκάμηνο, ούτε και η ερώτηση ως προς την ύπαρξη μυϊκών πόνων καθώς δεν προσέφερε στο πρότυπο. Η συγκεκριμένη ερώτηση ενδέχεται να είναι πολύ γενική για έναν πληθυσμό ηλικιωμένων όπου και μπορεί να υπάρχουν αρκετά προβλήματα με το μυοσκελετικό σύστημα λόγω συσσώρευσης κινητικών ή άλλων συναφών δυσκολιών με την ηλικία.

Υπήρχαν ακόμα αρκετά πιθανά συμπεράσματα με τη μελέτη σε βάθος των συσχετίσεων των απαντήσεων στο ερωτηματολόγιο με τη βοήθεια της μη-γραμμικής ανάλυσης κανονικών συσχετίσεων. Η έκθεση στον ήλιο έχει θετική επίδραση στην αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D κυρίως εφόσον υπερβαίνει τα 15' την ημέρα, όμως ενδέχεται να υπάρχουν περιπτώσεις όπου το άτομο αποφεύγει την έκθεση για οποιοδήποτε λόγο. Σε αυτές τις περιπτώσεις βλέπουμε ότι υπάρχει χορήγηση βιταμίνης D, οπότε και μία ενίσχυση, δεν μπορούμε όμως να γνωρίζουμε το κατά πόσο είναι πραγματικά απαραίτητη και ότι δεν μπορεί απλά να αυξηθεί ο χρόνος έκθεσης στον ήλιο. Ακόμη υπάρχουν περιπτώσεις σημαντικής έκθεσης στον ήλιο χωρίς προστασία αντηλιακού, ιδίως σε δερματοτύπο τύπου V οπότε και το άτομο έχει μικρότερη ευαισθησία. Η έλλειψη όμως ευαισθησίας σε ηλιακό έγκαυμα δεν συνεπάγεται κατ'ανάγκη και έλλειψη κινδύνου δυσμενών επιπτώσεων από την παρατεταμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Μία απλή ενημέρωση ως προς τις επιθυμητές συμπεριφορές υγείας στο θέμα της έκθεσης στον ήλιο ενδέχεται να έχει πολλαπλασιαστικά οφέλη, ιδίως αν γίνει νωρίς, καθώς οι συνήθειες χρήσης αντηλιακού και έκθεσης πιθανώς να εγκαθιδρύνονται και νωρίς, ενώ και η ηλιακή ακτινοβολία δρα σωρευτικά στο δέρμα. Καθώς ο πληθυσμός ήταν σε περιοχή με καθημερινή απασχόληση σχετικά με αγροτικές εργασίες και ψάρεμα, τα άτομα τα

οποία εκτίθεντο συχνά στον ήλιο το έκαναν για μεγάλο χρονικό διάστημα, οπότε και η τυχόν πτώση της σύνθεσης βιταμίνης D δεν θα ήταν απαγορευτική εφόσον χρησιμοποιούσαν συχνότερα αντηλιακό ώστε να προστατευθούν από την ηλιακή ακτινοβολία. Αντίθετα, τα άτομα τα οποία χρησιμοποιούσαν αντηλιακό και είχαν μικρούς χρόνους έκθεσης στον ήλιο (ιδίως γυναίκες) μείωναν περαιτέρω τις πιθανότητες επαρκούς σύνθεσης βιταμίνης D.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Το κύριο συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D στο αίμα συνδέονται με τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά περίπτωση ανάλογα με την ύπαρξη ή μη διαγνωσμένου, και καλά ρυθμισμένου, σακχαρώδους διαβήτη. Αυτή η σύνδεση αφορά μία επίδραση της βιταμίνης D στην HbA1c και όχι το αντίστροφο. Η βιταμίνη D ενδέχεται να έχει μία θετική επίδραση στη διατήρηση της γλυκαιμίας σε υποκλινικά επίπεδα, δεν είναι όμως δυνατό από μία μελέτη χρονικής στιγμής να διαλευκανθεί το κατά πόσο αυτή η επίδραση είναι άμεση ή έμμεση. Η άμεση επίδραση θα συνδέονταν με τους υποδοχείς βιταμίνης D σε πολλαπλά όργανα του σώματος, μεταξύ των οποίων και το πάγκρεας. Η έμμεση επίδραση θα οφείλεται στην αυξημένη σύνθεση της βιταμίνης σε άτομα τα οποία έχουν περισσότερη φυσική δραστηριότητα ή/και σε αυξημένη απορρόφηση σε άτομα τα οποία τρέφονται καλύτερα.

Το δευτερεύον συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι το ερωτηματολόγιο εκτίμησης βιταμίνης D αποδίδει καλύτερα τα υποκείμενα πραγματικά επίπεδα της βιταμίνης D στο αίμα, από ότι ο καλύτερος συνδυασμός όλων των μεταβλητών που μετρήθηκαν στη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων και των βιοχημικών παραγόντων. Η μοναδική μεταβλητή η οποία δεν είναι χρήσιμη σε πληθυσμό ηλικιωμένων είναι αυτή της χρήσης αντηλιακού το τελευταίο έτος, καθώς η σχετική συνήθεια των ηλικιωμένων δεν υπόκειται σε θεαματικές αλλαγές αφότου εγκαθιδρυθεί. Σε έναν πληθυσμό μικρότερης ηλικίας όμως αυτή η ερώτηση ενδέχεται να είναι χρήσιμη.

Μελλοντικές μελέτες μπορούν να διαφωτίσουν περισσότερο την υποκείμενη σχέση βιταμίνης D και ρύθμισης της γλυκαιμίας, εφόσον ένας σταθερός πληθυσμός παρατηρηθεί στη διάρκεια του χρόνου, ιδίως εφόσον περιπτώσεις όπου δεν είχε

διαγνωστεί πριν ο ΣΔ τεθούν υπό παρακολούθηση και οι τιμές HbA1c τους μειωθούν σε υποκλινικά επίπεδα.

Ανησυχητικό είναι βέβαια το γεγονός ότι στον ερευνητικό μας πληθυσμό υπήρχε σημαντικό ποσοστό ασθενών οι οποίοι δεν είχαν διαγνωστεί ή δεν είχαν ρυθμιστεί επαρκώς. Η μέτρηση της HbA1c δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας, όμως ενδέχεται να έχει νόημα η μέτρηση της σε αραιά διαστήματα, ακόμη και αν ο πληθυσμός είναι μεγάλης ηλικίας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Καραγιάννης Α, editor. Εσωτερική Παθολογία. Θεσσαλονίκη: University Studio Press; 2012.
2. Organization WH. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. 2011.
3. Kowall B, Rathmann W, Landgraf R. Is HbA1c a valid and feasible tool for the diagnosis of diabetes? Diabetes research and clinical practice. 2011;93(3):314-6.
4. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. HbA1c in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetic Medicine. 2011;28(1):36-42.
5. Herman WH, Cohen RM. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(4):1067-72.
6. Bonora E, Kiechl S, Mayr A, Zoppini G, Targher G, Bonadonna RC, et al. High-normal HbA1c is a strong predictor of type 2 diabetes in the general population. Diabetes care. 2011;34(4):1038-40.
7. Levine B-S, Anderson BJ, Butler DA, Antisdel JE, Brackett J, Laffel L. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. The Journal of pediatrics. 2001;139(2):197-203.
8. Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, Kilgo P, Kerendi F, Song HK, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after

coronary artery bypass surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;136(3):631-40.

9. Subramaniam B, Lerner A, Novack V, Khabbaz K, Paryente-Wiesmann M, Hess P, et al. Increased Glycemic Variability in Patients with Elevated Preoperative HbA1C Predicts Adverse Outcomes Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2014;118(2):277-87.

10. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(17):1790-9.

11. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes care*. 2011;34(Supplement 1):S89-S96.

12. Nyenwe EA, Jerkins TW, Umpierrez GE, Kitabchi AE. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2011;60(1):1-23.

13. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Jama*. 2001;286(10):1218-27.

14. Fravel MA, McDanel DL, Ross MB, Moores KG, Starry MJ. Special considerations for treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2011;68(6):500-9.

15. Holick MF. Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. *Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications*. 1989;3:7-43.

16. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry*. 2003;88(2):296-307.

17. Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(8):3124-6.

18. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and Skin Physiology: AD-Lightful Story. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(S2):V28-V33.

19. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, de Gruijl FR, Bavinck JNB. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;120(6):1087-93.
20. 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.
21. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(8):2062-72.
22. 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.
23. Matsuoka LY, IDE L, WORTSMAN J, MACLAUGHLIN JA, HOLICK MF. Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D₃ Synthesis*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987;64(6):1165-8.
24. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *The American journal of clinical nutrition*. 1994;60(4):619-30.
25. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Archives of dermatology*. 1991;127(4):536-8.
26. Clemens T, Adams J, Henderson S, Holick M. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet*. 1982;1(8263):74.
27. Hunter D, De Lange M, Snieder H, MacGregor A, Swaminathan R, Thakker R, et al. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(2):371-8.
28. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D₃: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D₃ Synthesis in Human Skin*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988;67(2):373-8.
29. Lu Z, Chen T, Kline L, Markestad T, Pettifor J, Ladizesky M, et al. Photosynthesis of previtamin D₃ in cities around the world. *Biological Effects of Light* Berlin, Germany: Walter de Gruyter. 1992:48-52.
30. Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and as supplements. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92(1):33-8.

31. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *Journal of Clinical Investigation*. 1985;76(4):1536.
32. Holick M, Matsuoka L, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *The Lancet*. 1989;334(8671):1104-5.
33. Reid I, Gallagher D, Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age and ageing*. 1986;15(1):35-40.
34. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *American Journal of Diseases of Children*. 1985;139(11):1134-7.
35. Holick MF, editor. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings*; 2006: Elsevier.
36. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;51(6):1075-81.
37. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine reviews*. 2001;22(4):477-501.
38. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *Jama*. 1995;274(21):1683-6.
39. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(4):611-5.
40. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New England journal of medicine*. 1992;327(23):1637-42.
41. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Elderly Persons A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Annals of Internal Medicine*. 1996;124(4):400-6.
42. Ooms ME, Roos J, Bezemer PD, Van Der Vijgh W, Bouter L, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(4):1052-8.

43. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slosman D, Rapin C-H, Michel J-P, et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporosis International*. 1994;4(5):245-52.
44. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(1):187-92.
45. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *The American journal of medicine*. 2002;112(8):659.
46. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *Journal of Clinical Investigation*. 1985;76(1):370.
47. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(3):690-3.
48. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of internal medicine*. 2000;247(2):260-8.
49. Rosen CJ, Compston JE, Lian JB. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*: John Wiley & Sons; 2009.
50. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*. 1979;206(4423):1188-90.
51. Clark SA, Stumpf WE, Sar M, DeLuca HF, Tanaka Y. Target cells for 1, 25 dihydroxyvitamin D₃ in the pancreas. *Cell and tissue research*. 1980;209(3):515-20.
52. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *The FASEB Journal*. 2001;15(14):2579-85.
53. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(6):1586-91.

54. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1678S-88S.
55. Gregori S, Giarratana N, Smirolto S, Uskokovic M, Adorini L. A 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2002;51(5):1367-74.
56. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1, 25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *The Journal of nutrition*. 1998;128(1):68-72.
57. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1, 25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *The Journal of nutrition*. 2000;130(11):2648-52.
58. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1, 25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia*. 1994;37(6):552-8.
59. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*. 2001;358(9292):1500-3.
60. Leu M, Giovannucci E. Vitamin D: epidemiology of cardiovascular risks and events. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(4):633-46.
61. Wolpowitz D, Gilchrest 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.
62. 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.
63. González-Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *British journal of nutrition*. 2012;107(05):755-64.
64. Rhodes L, Webb A, Fraser H, Kift R, Durkin M, Allan D, et al. Recommended summer sunlight exposure levels can produce sufficient (> or= 20 ng ml⁻¹) but not

the proposed optimal (\geq 32 ng ml⁻¹) 25 (OH) D levels at UK latitudes. *The Journal of investigative dermatology*. 2010;130(5):1411.

65. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6):551-61.

66. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(8):E1283-E304.

67. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(2):287-301.

68. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(4):681-91.

69. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(3):362-71.

70. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2005;293(18):2257-64.

71. Nie N, Hull C, Bent D. IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version 20). Computer Software Chicago, IL: SPSS. 2011.

72. Morgan G. SPSS for introductory statistics: Use and interpretation: Lawrence Erlbaum Associates; 2004.

73. Meulyman J, Heiser W. IBM SPSS Categories 20. Chicago: IBM Software Group; 2011. Available from: Available from:http://www-947.ibm.com/support/entry/portal/Documentation/Software/SPSS/SPSS_Statistics.

74. Van der Burg E, De Leeuw J, Dijksterhuis G. OVERALS: Nonlinear canonical correlation with k sets of variables. *Computational Statistics & Data Analysis*. 1994;18(1):141-63.

75. Michailidis G, De Leeuw J. The Gifi system of descriptive multivariate analysis. *Statistical Science*. 1998:307-36.

76. Greenacre MJ. Correspondence analysis in practice: Chapman & Hall; 2007.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

--	--

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

ΟΝΟΜ/ΝΥΜΟ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ	ΤΗΛΕΦΩΝΟ

ΔΕΔΟΜΕΝΑ	
ΗΛΙΚΙΑ	ΥΨΟΣ
ΒΑΡΟΣ	BMI

ΗΛΙΑΚΗ ΕΚΘΕΣΗ	
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΕ ΑΝΤΗΛΙΑΚΟ;	ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ.....
ΕΧΕΤΕ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΙ ΑΝΤΗΛΙΑΚΟ ΤΟΥΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟΥΣ 12 ΜΗΝΕΣ	ΝΑΙ ΟΧΙ
ΤΟΥΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟΥΣ 3 ΜΗΝΕΣ, ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ ΕΚΤΕΘΗΚΑΤΕ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ ΕΛΑΦΡΙΑ ΝΤΥΜΕΝΟΣ/Η	ΣΥΧΝΑ ΣΠΑΝΙΑ ΠΟΤΕ

ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΕ ΑΝΤΗΛΙΑΚΟ ΟΤΑΝ ΕΙΣΤΕ ΣΕ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΩΡΟ;	ΣΥΧΝΑ ΣΠΑΝΙΑ ΠΟΤΕ
ΚΑΤΑ ΜΕΣΟ ΟΡΟ, ΠΟΣΗ ΩΡΑ ΕΧΕΤΕ ΕΚΤΕΘΕΙ ΣΤΟΝ ΗΛΙΟ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ;	>30 ΛΕΠΤΑ/ΗΜΕΡΑ 15-30 ΛΕΠΤΑ/ΜΕΡΑ 5-15 ΛΕΠΤΑ/ΜΕΡΑ <5 ΛΕΠΤΑ/ΜΕΡΑ

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ	
ΠΑΙΡΝΕΤΕ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ;	ΝΑΙ μg (IU) Vitamin D..... ΟΧΙ
ΠΑΙΡΝΕΤΕ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D;	ΝΑΙ μg (IU) Vitamin D..... ΟΧΙ

ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΕΣΩ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΟΣΑ ΠΟΤΗΡΙΑ ΓΑΛΑ ΠΙΝΕΤΕ ΤΗΝ
ΗΜΕΡΑ;

ΚΑΤΑΝΑΛΩΝΕΤΕ ΜΟΥΡΟΥΝΕΛΑΙΟ Η
ΨΑΡΙ ΟΠΩΣ ΣΟΛΟΜΟΣ, ΣΑΡΔΕΛΕΣ,
ΣΚΟΥΜΠΡΙ;

ΝΑΙ ΜΕΡΙΔΕΣ/ΕΒΔΟΜΑΔΑ.....
ΟΧΙ

ΔΕΡΜΑΤΟΤΥΠΟΣ

ΠΑΡΑΚΑΛΩ ΚΥΚΛΩΣΤΕ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΤΗΣ
ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑΣ ΠΟΥ ΠΙΣΤΕΥΕΤΕ ΟΤΙ ΣΑΣ
ΤΑΙΡΙΑΖΕΙ

ΤΥΠΟΣ I: ΠΟΛΥ ΑΝΟΙΧΤΟΧΡΩΜΗ ΛΕΥΚΗ
ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ, ΚΟΚΚΙΝΑ Ή ΞΑΝΘΑ ΜΑΛΛΙΑ,
ΜΠΛΕ ΜΑΤΙΑ, ΦΑΚΙΔΕΣ. ΚΑΙΓΕΤΑΙ ΠΑΝΤΑ
ΚΑΙ ΔΕΝ ΜΑΥΡΙΖΕΙ

ΤΥΠΟΣ II: ΠΟΛΥ ΑΝΟΙΧΤΟΧΡΩΜΗ
ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ, ΚΟΚΚΙΝΑ Ή ΞΑΝΘΑ ΜΑΛΛΙΑ.
ΜΠΛΕ, ΑΝΟΙΧΤΑ ΚΑΣΤΑΝΑ Ή ΠΡΑΣΙΝΑ
ΜΑΤΙΑ. ΣΥΝΗΘΩΣ ΚΑΙΓΕΤΑΙ ΚΑΙ ΜΑΥΡΙΖΕΙ
ΜΕ ΔΥΣΚΟΛΙΑ

ΤΥΠΟΣ III: ΑΝΟΙΧΤΟΧΡΩΜΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ,
ΟΛΑ ΤΑ ΧΡΩΜΑΤΑ ΜΑΤΙΩΝ ΚΑΙ ΜΑΛΛΙΩΝ,
ΚΑΙΓΕΤΑΙ ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ ΚΑΙ ΜΑΥΡΙΖΕΙ
ΣΤΑΔΙΑΚΑ

ΤΥΠΟΣ IV: ΜΕΣΑΙΑ ΚΑΝΟΝΙΚΗ
ΜΕΣΣΟΓΕΙΑΚΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ. ΣΠΑΝΙΑ
ΚΑΙΓΕΤΑΙ ΚΑΙ ΜΑΥΡΙΖΕΙ ΜΕ ΕΥΚΟΛΙΑ

ΤΥΠΟΣ V: ΣΚΟΥΡΑ ΜΕΛΑΨΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ.
ΠΟΛΥ ΣΠΑΝΙΑ ΚΑΙΓΕΤΑΙ ΚΑΙ ΜΑΥΡΙΖΕΙ ΠΟΛΥ
ΕΥΚΟΛΑ

ΤΥΠΟΣ VI: ΜΑΥΡΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ. ΠΟΤΕ ΔΕΝ
ΚΑΙΓΕΤΑΙ ΚΑΙ ΜΑΥΡΙΖΕΙ ΠΟΛΥ ΕΥΚΟΛΑ

ΕΧΕΤΕ ΣΥΧΝΟΥΣ ΜΥΙΚΟΥΣ ΠΟΝΟΥΣ;

ΝΑΙ
ΟΧΙ