

Βιταμίνη D και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2: ανακαλύπτοντας μια παλιά σχέση

Κ. Κώτσα

Περίληψη

Η επίδραση της βιταμίνης D στο β-κύτταρο έχει μελετηθεί εκτεταμένα και έχει διαπιστωθεί η δράση της στην έκκριση ινσουλίνης αλλά και στην ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη. Ο ρόλος της βιταμίνης D στην παθογένεια αλλά και στη θεραπεία του Σ/Δ τύπου 2 (Σ/Δ2) είναι λιγότερο σαφής. Από πειραματικές μελέτες σε καταστάσεις έλλειψης βιταμίνης D έχει διαπιστωθεί ότι η θετική δράση της βιταμίνης D στην έκκριση της ινσουλίνης είναι σημαντική όταν η αναπλήρωση γίνει έγκαιρα και πολύ λιγότερο αποτελεσματική μετά από παρατεταμένη ανεπάρκεια βιταμίνης D. Ανάλογα είναι και τα συμπεράσματα από κλινικές μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς, όπου φαίνεται ότι τα αποτελέσματα της θεραπείας, κυρίως στην έκκριση ινσουλίνης, είναι σημαντικά σε ασθενείς με πρόσφατη έναρξη Σ/Δ2. Οι πιο σημαντικές ενδείξεις για τη θετική δράση της βιταμίνης προέρχονται από επιδημιολογικές μελέτες που συσχετίζουν την έλλειψη βιταμίνης D με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Σ/Δ2 ή/και μεταβολικού συνδρόμου ακόμη και στην εφηβική ηλικία. Είναι πλέον αναγκαία η διενέργεια μεγάλων προοπτικών μελετών αναπλήρωσης με ικανές δόσεις βιταμίνης D για να διευκρινιστεί ο ρόλος της στην παθογένεια του Σ/Δ2. Εφόσον αποδειχθεί η θετική της δράση, θα μπορούσε να αποτελέσει ένα σημαντικό μέσο στην αντιμετώπιση της επιδημίας του Σ/Δ2.

Η βιταμίνη D είναι μία από τις τέσσερις λιποδιαλυτές βιταμίνες στις οποίες έχουν αποδοθεί σημαντικές βιολογικές δράσεις. Η πρωτοποριακή πειραματική δουλειά της ομάδας του Windaus, οδήγησε στη χημική σύνθεση των αναλόγων της βιταμίνης D, επιβεβαίωσε τη χημική τους δομή ως στεροειδών, τερμάτισε την εποχή της απομόνωσης και ταυτοποίησης των διατροφικών της μορφών και της προσέδωσε θεραπευτική αξία, χαρίζοντάς του το βραβείο Νόμπελ Χημείας το 1928.

Ο πρωταρχικός φυσιολογικός ρόλος της βιταμίνης D αφορά τον μεταβολισμό του ασβεστίου και των οστών, όπου συμμετέχει στη διατήρηση της σταθερότητας των εξωκυττάρων και ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων του ασβεστίου και του φωσφόρου¹⁻³. Εντούτοις, πρόσφατα δεδομένα συσχετίζουν τη βιταμίνη D και την ομοιοστασία του ασβεστίου με ένα πλήθος εξωσκελετικών διαταραχών, όπως νευρομυϊκές διαταραχές, ψωρίαση, σκλήρυνση κατά πλάκας και καρκίνους του παχέος εντέρου^{4,5}.

Από 30 σχεδόν έτη, πειραματικά κυρίως δεδομένα σε βασικά ή ζωικά μοντέλα, εντόπισαν έναν παγκρεατικό υποδοχέα για τον δραστικό μεταβολίτη της βιταμίνης D (1,25-dihydroxyvitamin D)⁶, έδειξαν ότι η έλλειψη βιταμίνης D μείωνε τη δράση της ινσουλίνης και συνέδεσαν τα επίπεδα βιταμίνης D και ασβεστίου με τον κίνδυνο Σακχαρώδους Διαβήτη (Σ/Δ). Αρχικά αυτή η συσχέτιση αφορούσε τον Σ/Δ τύπου 1 (Σ/Δ1) αλλά τελευταία όλο και περισσότερα πειραματικά και επιδημιολογικά στοιχεία επεκτείνουν αυτή τη σχέση και στον Σ/Δ τύπου 2 (Σ/Δ2)⁷.

Μεταβολισμός και δράση της βιταμίνης D

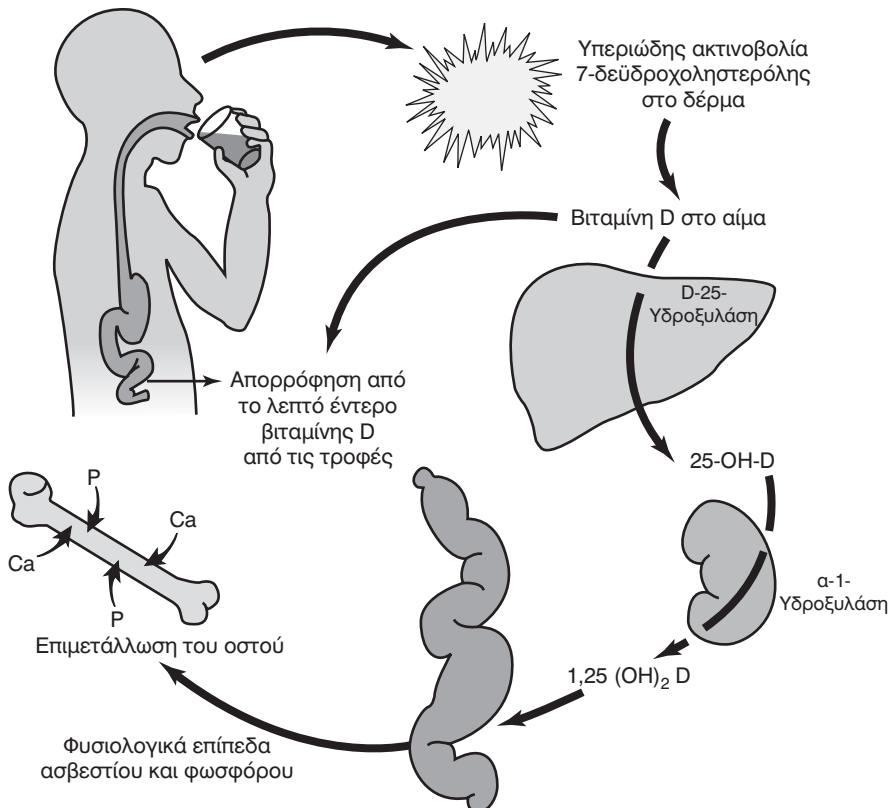
Η βιταμίνη D χαρακτηρίζεται ως βιταμίνη της ηλιοφάνειας. Όταν το δέρμα εκτίθεται στον ήλιο, η δράση του Β κλάσματος της υπεριώδους ακτινοβολίας προκαλεί τη φωτόλυση της 7-δεϋδροχοληστερόλης σε προβιταμίνη D⁸. Η προβιταμίνη D₃ ταχύτατα μετατρέπεται με ανασυνδυασμό των διπλών δεσμών της (ισομερισμό) σε βιταμίνη D₃ (Εικ. 1). Ένα πλήθος ενδογενών παραγόντων και περιβαλλοντικών επιδράσεων μπορεί να τροποποιήσει την παραγωγή βιταμίνης D από το δέρμα, όπως η χροιά

του δέρματος, η χρήση αντηλιακών, οι ενδυματολογικές συνθήκες, το γεωγραφικό πλάτος, η εποχή του χρόνου και η ηλικία⁸.

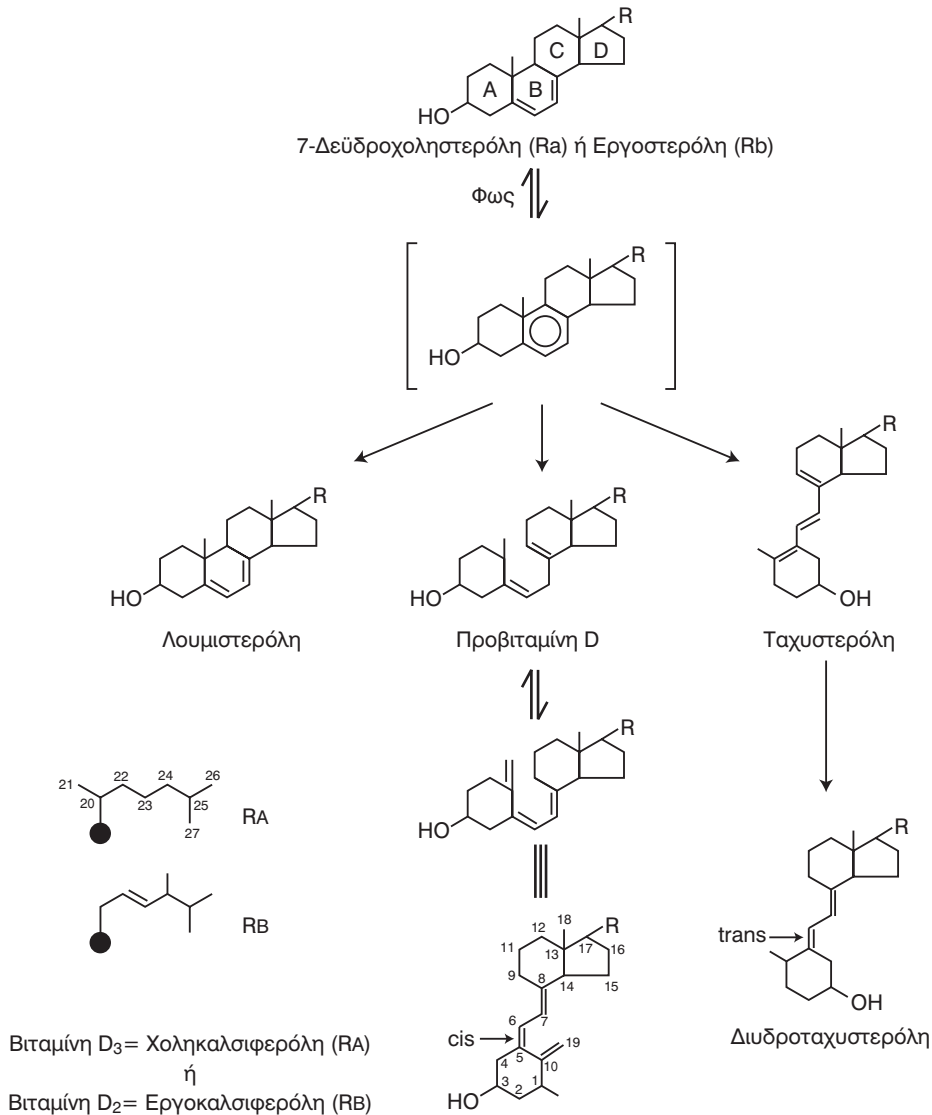
Από τον σχηματισμό της βιταμίνης D στο δέρμα απαιτούνται 2 διαδοχικές αντιδράσεις υδροξυλίωσης, πρώτα στο ήπαρ για τον σχηματισμό 25-υδροξυβιταμίνης D [25(OH)D₃] και στη συνέχεια στο νεφρό για τον σχηματισμό 1,25-διυδροξυβιταμίνης D [1,25(OH)₂D₃] (Εικ. 2). Είναι η 1,25(OH)₂D₃ που αποτελεί το δραστικό κλάσμα της βιταμίνης D τόσο στην εντερική απορρόφηση του ασβεστίου, όσο και στην κινητοποίηση ασβεστίου και φωσφόρου από τα οστά¹⁻³. Επιπρόσθετα η βιταμίνη D έχει και άλλες βιολογικές δράσεις σε κύτταρα και ιστούς που διαθέτουν υποδοχείς της.

Μοριακοί μηχανισμοί δράσης της βιταμίνης D

Ο υποδοχέας της βιταμίνης D (VDR) εντοπίζεται στον πυρήνα και είναι ομόλογος με υποδοχείς άλλων στεροειδών ορμονών. Ο VDR είναι μέλος της οικογένειας των θυρεοειδικών/βιταμίνης D/ρετινοειδικών υποδοχέων. Αποτελείται από ένα τμήμα που συνδέεται με το DNA (DNA binding



Εικ. 1. Φυσιολογικός μεταβολισμός βιταμίνης D.



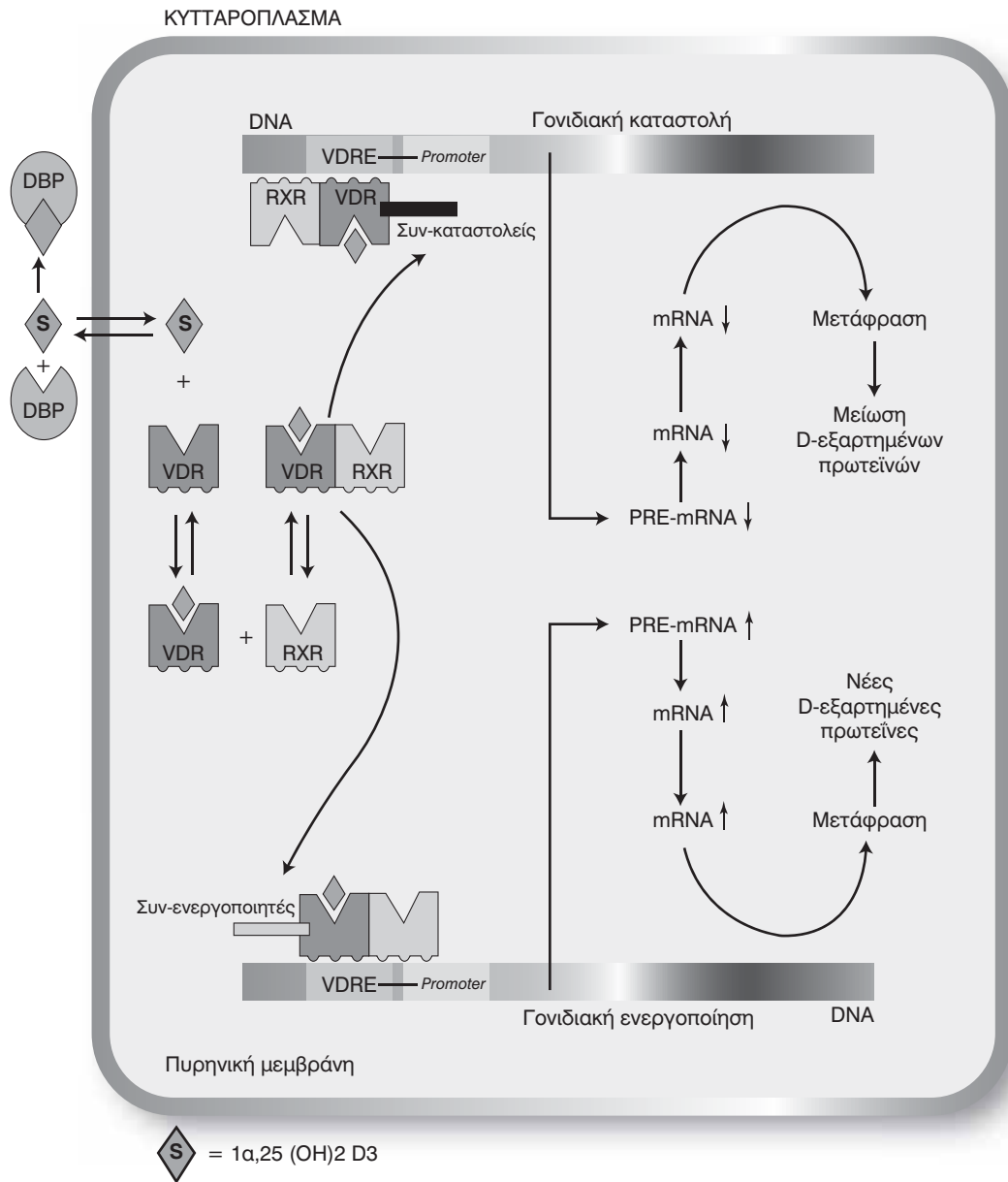
Εικ. 2. Φυσιολογικός μεταβολισμός βιταμίνης D.

domain-C) και ένα τμήμα που δεσμεύει τον συνδέτη (ligand binding domain-E) καθώς και άλλα τμήματα A/B, D, F. Λόγω της ιδιότητας του VDR να επηρεάζει τη μεταγραφή γονιδίων άμεσα με την παρουσία του συνδέτη θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μεταγραφικός παράγοντας (Εικ. 3). Οι ακολουθίες του DNA στα γονίδια στόχους του VDR ονομάζονται στοιχεία ανταπόκρισης της βιταμίνης D (vitamin-D response elements, VDREs). Πριν συνδεθεί ο VDR με VDREs προηγείται ο ετεροδιμερισμός του με μία ή περισσότερες ισομορφές του υποδοχέα του ρετινοϊκού (Retinoid X Receptor, RXR). Η σύνδεση της 1,25(OH)₂D₃ με τον VDR προκαλεί φωσφορυλίωση του υποδοχέα, μεταβολές στη διαμόρφωσή του και εμφάνιση στην επιφάνειά του ακολουθιών που αλληλεπιδρούν με

τον βασικό μεταγραφικό μηχανισμό των ευκαρυωτικών κυττάρων^{9,10}.

Τα VDREs βρίσκονται σε περιοχές προωθητών μεταγραφής γονιδίων που ελέγχουν την ομοιοστασία του ασβεστίου και του φωσφόρου, καθώς και γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της βιταμίνης D. Ικανός αριθμός άλλων γονιδίων περιέχει VDREs στους προωθητές τους [Γονίδια παραθορμόνης, 25(OH)D₃-24· υδροξυλάσης, 25(OH)D₃-1· υδροξυλάσης, οστεοκαλσίνης, αλκαλικής φωσφατάσης, κολλαγόνου, οστεοποντίνης, ασβεστιοδεσμευτικών πρωτεϊνών εξαρτώμενων από βιταμίνη D (ΑΔΠ-D9K, ΑΔΠ-D28K)]¹¹.

Οι δράσεις της βιταμίνης ως τελικό αποτέλεσμα έχουν τη σύνθεση πρωτεϊνών στους ιστούς στόχους και οι πρωτεΐνες αυτές είναι μέχρι σήμε-



Εικ. 3. Μοριακοί μηχανισμοί δράσης βιταμίνης D.

ρα οι ακόλουθες:

1. Ασβεστοδεσμευτική πρωτεΐνη D28K (**Calbindin**)
2. 25(OH)D₃ 24-υδροξυλάση [**24(OH)άση**]
3. Δεσμευτική πρωτεΐνη b της επαγωγού CCAAT (**C/EBPb**)
4. Επιθηλιακοί διάλυοι ασβεστίου (**ECaCs**).

Εκτός από τη δράση μέσω πυρηνικού υποδοχέα (nVDR) ένας μεγάλος όγκος ερευνητικής δουλειάς έχει αποδείξει ότι η βιταμίνη D ασκεί κάποιες δράσεις μέσω ενός μεμβρανικού υποδοχέα (mVDR). Το αποτέλεσμα της σύνδεσης με τον

mVDR είναι η ταχεία μεταβολή στο ενδοκυττάριο ασβέστιο και το pH και μεταβολές στη δραστηριότητα της φωσφολιπάσης C. Δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί αν η δράση του mVDR είναι αυτόνομη ή αν απλώς ρυθμίζει και ελέγχει τη δράση της βιταμίνης μέσω nVDR επιτρέποντας ταχείες προσαρμογές σε κυτταρικό επίπεδο¹².

Βιταμίνη D και β-κύτταρο

Για να εκδηλωθεί διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης και Σ/Δ2 πρέπει να υπάρχει έκπτωση στη λειτουργία του β-κυττάρου, αντίσταση στη δράση

της ινσουλίνης και συστηματική φλεγμονή. Υπάρχουν πλέον αρκετά πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι η βιταμίνη D και το ασβέστιο επηρεάζουν και τους τρεις μηχανισμούς.

Έμμεση δράση: τροποποίηση φλεγμονώδους αντίδρασης

Καταστροφή του β-κυττάρου από κυτοκίνες και άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του Σ/Δ. Οι Sandler και συν. απέδειξαν ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και κάποια από τα νεότερα ανάλογα αντιμάχονται τις κατασταλτικές δράσεις της ιντερλευκίνης-1β στη λειτουργία του β-κυττάρου, όπως στη σύνθεση και στην έκκριση της ινσουλίνης¹³. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην περίπτωση της διαταραχής της λειτουργίας του β-κυττάρου που προκαλεί η ιντερφερόνη-γ. Αυτά τα αποτελέσματα παρατηρούνται σε μεγάλες συγκεντρώσεις $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (5-10 nM). Αντιθέτως οι Mauricio και συν. δεν κατάφεραν να επιβεβαιώσουν την προστατευτική δράση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στην καταστροφική δράση της ιντερλευκίνης-1β στη λειτουργία του β-κυττάρου¹⁴. Οι κύριες διαφορές μεταξύ των παραπάνω εργασιών που θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τα αντιφατικά αποτελέσματα αφορούσαν τον χρόνο επώασης με $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ο οποίος φαίνεται ότι είναι κρίσιμος για την προστασία του β-κυττάρου από τους μεσολαβητές της φλεγμονής.

Επιπρόσθετα υπάρχουν στοιχεία που καταδεικνύουν ότι η βιταμίνη D επηρεάζει την ανοσολογική αντίδραση δρώντας και άμεσα στο β-κύτταρο. Επώαση νησιδίων με $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ή κάποιο ανάλογο μειώνει σημαντικά την εμφάνιση μορίων ιστοσυμβατότητας του συμπλέγματος Major Histocompatibility complex II (MHC II) μετά διέγερση με ιντερφερόνη-γ.

Αυτές οι μελέτες έδειξαν προστασία των β-κυττάρων από παράγοντες φλεγμονής που εμπλέκονται στην παθογένεια του Σ/Δ1 και ερμηνεύουν τις in vivo παρατηρήσεις της δράσης της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στην πρόληψη του Σ/Δ1¹⁵.

Άμεσες δράσεις: λειτουργία β-κυττάρου

Υποδοχείς για την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ έχουν βρεθεί στο β-κύτταρο¹⁶, όχι μόνο πυρηνικοί nVDR αλλά και μεμβρανικοί mVDR¹⁶⁻²⁰. Εκτός από τον υποδοχέα, όλα τα υπόλοιπα αναγκαία μόρια για τη δράση της βιταμίνης D βρίσκονται στο β-κύτταρο, αφού έχει αποδειχθεί η ύπαρξη ανοσοδραστικής

ΑΔΠ-D28K²¹. Στην πραγματικότητα, το πάγκρεας ήταν ο πρώτος από τους ιστούς που δεν εμπλέκονται στον μεταβολισμό του ασβεστίου, στα β-κύτταρα του οποίου αναγνωρίστηκε ΑΔΠ-D28K.

Οι πρώτες παρατηρήσεις για την ανασταλτική δράση της έλλειψης της βιταμίνης D στην έκκριση της ινσουλίνης έγιναν από τον Norman το 1980²². Από τότε πολυάριθμες αναφορές έδειξαν έναν ενεργό ρόλο της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στη ρύθμιση της λειτουργίας του β-κυττάρου του παγκρέατος.

Δράσεις in vivo σε ζωικά μοντέλα και ανθρώπους

Οι αρχικές παρατηρήσεις σε αυτόν τον τομέα επικεντρώθηκαν στη δράση της έλλειψης βιταμίνης D στην έκκριση ινσουλίνης και στην ανοχή της γλυκόζης in vivo σε πολλά ζωικά μοντέλα και ανθρώπους²²⁻²⁹. Είναι φανερό ότι η έλλειψη βιταμίνης D εμποδίζει την έκκριση της ινσουλίνης (αλλά όχι των άλλων παγκρεατικών ορμονών) και προάγει τη δυσανεξία στη γλυκόζη ενώ προσθήκη βιταμίνης D στη διαίτα επαναφέρει αυτές τις διαταραχές στο φυσιολογικό^{17,23-28}. Η πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης μετά φόρτιση με γλυκόζη διαταράσσεται στην πρόωμη ανεπάρκεια βιταμίνης D. Στη συνεχιζόμενη έλλειψη βιταμίνης D, ακολουθεί μια μείωση και της δεύτερης φάσης, με αποτέλεσμα σημαντική ανεπάρκεια της ινσουλινικής έκκρισης. Στα πρώτα στάδια της πειραματικής έλλειψης βιταμίνης D, η μείωση τόσο στην πρώτη όσο και στη δεύτερη φάση έκκρισης μπορεί να αποκατασταθεί με τη χορήγηση επαρκών ποσοτήτων βιταμίνης D στο ζώο. Αντιθέτως, σε παρατεταμένη έλλειψη βιταμίνης D, η πλήρης αποκατάσταση της λειτουργίας των β-κυττάρων μετά από χορήγηση επαρκών ποσοτήτων βιταμίνης D δεν ήταν δυνατή^{25,26}.

Ωστόσο, τα αποτελέσματα in vivo της έλλειψης βιταμίνης D και της αναπλήρωσής της στον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι πιθανό να μην αφορούν μόνο άμεση δράση στο β-κύτταρο. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί μια έμμεση δράση μέσω της ρύθμισης του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το ασβέστιο είναι απαραίτητο για την έκκριση της ινσουλίνης από το β-κύτταρο και για τη γλυκόλυση που συμβαίνει μέσα στο β-κύτταρο. Η γλυκόλυση είναι αναγκαία για την αντίχνευση των κυκλοφορικών συγκεντρώσεων γλυκόζης από το β-κύτταρο^{30,31}. Τα ραχικά ζώα δεν προσλαμβάνουν κανονική ποσότητα τροφής, χάνουν βάρος και δεν μπορούν να διατηρήσουν φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου. Η υπασβεστιαμία που προκύπτει εμπο-

δίξει τη διαχείριση του ασβεστίου από το β-κίτταρο και προκαλεί δυσλειτουργία του β-κιττάρου και δυσανεξία στη γλυκόζη^{29,32}.

Στον πειραματικά προκαλούμενο διαβήτη³³ έχει αναφερθεί δευτεροπαθής ελάττωση της δραστηριότητας της 1-α-υδροξυλάσης στον νεφρό, λόγω ανεπάρκειας ινσουλίνης και επομένως μειωμένη ικανότητα σύνθεσης 1,25(OH)₂D₃. Επίσης, μειωμένη δραστηριότητα του VDR στον νεφρό και στο ενδοθήλιο του αυλού του εντέρου των γενετικά τροποποιημένων-διαβητικών ποντικών έχει θεωρηθεί ότι είναι δευτεροπαθής σε υποϊνσουλιναμία³⁵. Αυτή η ελάττωση θα μπορούσε να οδηγήσει σε έναν φαύλο κύκλο που μειώνει περαιτέρω την έκκριση της ινσουλίνης και επιδεινώνει τη γλυκαιμία λόγω της επακόλουθης μείωσης της δράσης της 1,25(OH)₂D₃, αφού έχει αποδειχθεί ότι η 1,25(OH)₂D₃ αυξάνει το mRNA της προ-προ-ινσουλίνης μετά από σύνδεση με τον nVDR³⁴. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί στον άνθρωπο.

Αποτελέσματα in vitro

Τα αποτελέσματα των in vivo πειραμάτων σε ζώα και ανθρώπους δεν κατάφεραν να ξεκαθαρίσουν αν τα αποτελέσματα της έλλειψης βιταμίνης D στον μεταβολισμό της γλυκόζης οφείλονται σε άμεση δράση πάνω στο β-κίτταρο ή οφείλονται στην υπασβεστιαμία. Ωστόσο τα in vitro πειράματα έδωσαν πιο ξεκάθαρα αποτελέσματα. Καλλιέργειες in vitro παγκρεατικών νησιδίων από ραχιτικά ζώα έδειξαν μειωμένη απελευθέρωση ινσουλίνης όταν έγινε φόρτιση με γλυκόζη^{36,37}. Αυτή η διαταραχή στην απελευθέρωση ινσουλίνης αποκαταστάθηκε με προσθήκη στις καλλιέργειες μεγάλων συγκεντρώσεων 1,25(OH)₂D₃^{17,36-38}. Τα ευρήματα από καλλιέργειες νησιδίων που προέρχονται από φυσιολογικά ζώα είναι ακόμα πιο πειστικά. Οι περισσότερες ερευνητικές εργασίες δείχνουν αύξηση της απελευθέρωσης ινσουλίνης μετά από φόρτιση με γλυκόζη με την ταυτόχρονη προσθήκη μεγάλων συγκεντρώσεων 1,25(OH)₂D₃^{20,38,39}. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι συχνά δύσκολη, λόγω των διαφορετικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται, συμπεριλαμβανομένων των διαφορετικών χρόνων επώασης με 1,25(OH)₂D₃, της διαφορετικής ζωικής προέλευσης νησιδίων και του διαφορετικού τρόπου φόρτισης με γλυκόζη. Ωστόσο σε γενικές γραμμές διαπιστώνεται μια συνολική βελτίωση στη λειτουργία του β-κιττάρου με την παρουσία 1,25(OH)₂D₃. Ενδιαφέρουσα είναι η

παρατήρηση κάποιων ερευνητών ότι η 1,25(OH)₂D₃ ενισχύει και ομαλοποιεί τη σύνθεση της ινσουλίνης, συμβάλλοντας με έναν επιπλέον τρόπο στη φυσιολογική λειτουργία του β-κιττάρου²³.

Με την πάροδο του χρόνου έγινε κατανοητός ο μηχανισμός με τον οποίο η 1,25(OH)₂D₃ μπορεί να επηρεάζει την έκκριση ινσουλίνης. Μια σημαντική αύξηση στα επίπεδα του κυτταροπλασματικού ασβεστίου παρατηρείται μετά από επώαση με βιταμίνη D και προηγείται της ινσουλινικής έκκρισης. Διχογνωμία υπάρχει ακόμη ως προς το αν μόνο η εισροή εξωκυττάρου ασβεστίου ευθύνεται για αυτή την αύξηση ή αν εμπλέκεται επίσης κινητοποίηση ενδοκυττάρων αποθεμάτων ασβεστίου^{16,20,36,37}.

Για να προσδιοριστεί ο ρόλος της ΑΔΠ-D28K στη λειτουργία του β-κιττάρου σε μια κυτταρική σειρά β-κιττάρων (RIN1046-38) τοποθετήθηκε και υπερεκφράστηκε το γονίδιο της ΑΔΠ-D28K⁴⁰. Στα κύτταρα αυτά παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση (6-35 φορές) της έκκρισης αλλά και της παραγωγής της ινσουλίνης. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες αποκάλυψαν σημαντική αύξηση στην ανοσοδραστική ινσουλίνη σε RIN κύτταρα που υπερεκφράζουν ΑΔΠ-D28K. Αυτές οι μελέτες έδειξαν για πρώτη φορά έναν άμεσο ρόλο της ΑΔΠ-D28K στη σύνθεση και έκκριση της ινσουλίνης.

Σε παλαιότερες μελέτες εξετάστηκε κυρίως η δράση της βιταμίνης μέσω του πυρηνικού υποδοχέα. Τα αποτελέσματα της δράσης του nVDR στην κινητοποίηση του ασβεστίου και στην έκκριση ινσουλίνης παρατηρήθηκαν μετά από ικανό χρονικό διάστημα³⁶⁻³⁹. Ωστόσο, υπάρχουν νεότερα ερευνητικά δεδομένα για την εμπλοκή στην έκκριση της ινσουλίνης και του μεμβρανικού υποδοχέα, του οποίου η διέγερση προκαλεί ταχεία εισροή ασβεστίου^{16,18-20} και τα αποτελέσματα στην έκκριση της ινσουλίνης είναι άμεσα.

Βιταμίνη D και αντίσταση στην ινσουλίνη

Η βιταμίνη D μπορεί να ενισχύει τη δράση της ινσουλίνης είτε άμεσα, αυξάνοντας την έκφραση του υποδοχέα της ινσουλίνης και επομένως ενισχύοντας τη δράση της ινσουλίνης που σχετίζεται με τη μεταφορά της γλυκόζης⁴¹, ή έμμεσα μέσω της ρύθμισης του εξωκυττάρου ασβεστίου και της διασφάλισης φυσιολογικής ροής ασβεστίου διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και επαρκούς συγκέντρωσης ενδοκυττάρου κυτταροπλασματικού ασβεστίου [Ca²⁺]. Το ασβέστιο είναι απαραίτητο στις ινσουλινοεξαρτώμενες ενδοκυττάρους διεργα-

σίες σε ινσουλινοευαίσθητους ιστούς, όπως ο μυϊκός και ο λιπώδης ιστός^{42,44}, με ένα πολύ στενό εύρος τιμών $[Ca^{2+}]_i$ να είναι αναγκαίο για τη βέλτιστη δράση της ινσουλίνης⁴⁵. Μεταβολές στη συγκέντρωση ασβεστίου $[Ca^{2+}]_i$ σε ιστούς-στόχους της ινσουλίνης μπορεί να συντελούν στην εμφάνιση αντίστασης στην περιφερική δράση της ινσουλίνης⁴⁵⁻⁵² μέσω διαταραχής στη μετάδοση του σήματος^{44,49}, με αποτέλεσμα μειωμένη δραστηριότητα γλυκοζομεταφορέων (glucose transporter-4)^{49,53}.

Η ευαισθησία στην ινσουλίνη έχει βρεθεί να συσχετίζεται άμεσα με την επάρκεια σε βιταμίνη D σε υγιείς ανθρώπους, ανεξάρτητα από περιοριστικούς παράγοντες όπως βάρος, κεντρική παχυσαρκία και ηλικία. Αυτή η συσχέτιση επεκτείνεται σε άτομα χωρίς σημαντική έλλειψη βιταμίνης D, σύμφωνα με τον τρέχοντα ορισμό της⁵⁴.

Σε μία πρόσφατη δική μας μελέτη⁵⁵ που περιέλαβε γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) με ήπια έλλειψη βιταμίνης D, τα αποτελέσματα της θεραπείας με ανάλογο βιταμίνης D στην έκκριση της ινσουλίνης ήταν σημαντικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς ανήκαν στην υποομάδα ασθενών με ΣΠΩ με έναν συγγενή πρώτου βαθμού με Σ/Δ2. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες σε αυτές τις ασθενείς παρατηρείται μια σημαντική έκπτωση στη λειτουργία των β-κυττάρων^{56,57} όταν η έκκριση ινσουλίνης συσχετίζεται με τον βαθμό της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επομένως, αυτές οι ασθενείς παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση διαταραχής της ανοχής στη γλυκόζη ή Σ/Δ2 στη διάρκεια της ζωής τους⁵⁸. Επιπρόσθετα, όλες οι ασθενείς ήταν παχύσαρκες, κάτι που υποδηλώνει ότι όλες παρουσίαζαν κάποιο βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη. Η θεραπεία με αλφακασιδόλη (1^α, ανάλογο βιταμίνης D) οδήγησε σε αύξηση του δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αυτό μπορεί να οφείλεται στον περιορισμένο αριθμό των ασθενών ή και στο γεγονός ότι η έλλειψη βιταμίνης D ήταν ήπια. Ωστόσο, οι μεταβολές των λιπιδίων που αποτελούν έμμεσο δείκτη της δράσης της ινσουλίνης ήταν στατιστικά σημαντικές. Έτσι παρατηρήθηκε μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL, μεταβολές που αντανακλούν το αποτέλεσμα του συνδυασμού της αυξημένης έκκρισης και της βελτίωσης της δράσης της ινσουλίνης.

Αυξημένη επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου έχει βρεθεί σε πληθυσμούς που διαμένουν σε βορειότερα γεωγραφικά πλάτη συγκριτικά με νοτιότερα (π.χ., Σκωτία συγκριτικά με Νότια Αγ-

γλία), δηλ. σε πληθυσμούς όπου η έλλειψη βιταμίνης D είναι συχνότερη⁵⁹. Τόσο η επάρκεια σε βιταμίνη D όσο και η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου έχουν θεωρηθεί προστατευτικές για την καρδιαγγειακή νόσο^{69,61}. Έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα βιταμίνης D σε άτομα λευκής φυλής (Καυκάσιας) συσχετίζονται αντίστροφα με τη βαρύτητα της υπέρτασης, ακόμα και όταν δεν παρατηρείται έλλειψη βιταμίνης D. Έχει διαπιστωθεί σε πολλές μελέτες ότι η αρτηριακή πίεση αυξάνεται με τη μείωση του διαθέσιμου ασβεστίου και μειώνεται με την πρόσληψη ασβεστίου και με την αναπλήρωση βιταμίνης D, ακόμα και όταν οι ασθενείς δεν έχουν έλλειψη βιταμίνης D^{62,63}. Μια παρόμοια συσχέτιση διαπιστώθηκε με την υπερτριγλυκεριδαιμία^{62,64,65}. Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων αυξάνονται με τη μείωση των επιπέδων 25(OH)D₃ και μειώνονται με την πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Σε μία μελέτη σε 358 Βέλγους άνδρες και γυναίκες⁶⁶ διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της 25(OH)D₃ συσχετίζονται άμεσα με την κυκλοφορούσα απολιποπρωτεΐνη A1 και με την HDL χοληστερόλη.

Η υπέρταση είναι αναγνωρισμένο χαρακτηριστικό του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και αποδίδεται στα υψηλά επίπεδα παραθορμόνης. Βελτίωση της υπέρτασης σε ζωικό μοντέλο υπέρτασης (spontaneously hypertensive rats) διαπιστώθηκε με προσθήκη ασβεστίου στη διατροφή. Αυτή αναστράφηκε με τη συνεχή χορήγηση παραθορμόνης. Επιπρόσθετα, διόρθωση της παθολογικής αντίστασης στην ινσουλίνη και της δυσανεξίας στη γλυκόζη έχουν διαπιστωθεί μετά τη χειρουργική θεραπεία του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού⁶³ με θεραπεία του ήδη εγκατεστημένου Σ/Δ σε μία περίπτωση⁶⁷.

Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός λόγω έλλειψης βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε δυσανεξία στη γλυκόζη και υπέρταση και στην προοδευτική επιδείνωσή τους σε εγκατεστημένο διαβήτη⁶⁸. Αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη σχετιζόμενη με μείωση της βιταμίνης D έχει περιγραφεί, κυρίως σε νεφρική ανεπάρκεια όπου μείωση της 1^α-υδροξυλίωσης λόγω απώλειας των νεφρών δημιουργεί μια επίκτητη κατάσταση έλλειψης βιταμίνης D και μια μείωση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη. Αυτή έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνεται μετά από θεραπεία με 1,25(OH)₂D₃^{27,32,54,69,70-72}. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βιταμίνη D φαίνεται ότι μειώνεται με την αυξανόμενη διάρκεια του διαβήτη.

Προφυλακτική χορήγηση βιταμίνης D έχει

καθιερωθεί στην πρόληψη της νεφρικής οστεοδυστροφίας. Αυτή η θεραπεία βρέθηκε ότι διατηρεί την ευαισθησία στην ινσουλίνη και προλαβαίνει τη διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης. Μάλιστα μπορεί να αποκαταστήσει αυτές τις διαταραχές αν δοθεί έγκαιρα⁷³.

Παρατεταμένη θεραπεία της οστεομαλακίας με βιταμίνη D έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ανοχή της γλυκόζης, αν και βραχυχρόνια αγωγή δεν φαίνεται να έχει κανένα αποτέλεσμα, παρά τις μικρές αυξήσεις στην έκκριση της ινσουλίνης^{69,71,72,74-76}.

Αποτελέσματα in vivo: Κλινικές μελέτες

Με βάση τις παρατηρήσεις in vitro και in vivo σε ζωικά μοντέλα και ανθρώπους σχεδιάστηκαν κλινικές μελέτες με βιταμίνη D ή 1,25(OH)₂D₃. Η πιο προφανής κατάσταση όπου η αναπλήρωση βιταμίνης D θα επηρέαζε την ανοχή στη γλυκόζη είναι η ραχίτιδα. Όπως ήταν αναμενόμενο, θεραπεία της ραχίτιδας με βιταμίνη D (και ασβέστιο) επαναφέρει την ανοχή στη γλυκόζη στο φυσιολογικό⁷¹.

Αρκετές μελέτες για τη θετική δράση της βιταμίνης D στο Σ/Δ2 έχουν δημοσιευθεί αλλά λόγω του σχεδιασμού τους δεν μπορούν όλες να αξιολογηθούν⁷. Κάποιες είναι μελέτες case-control με περιορισμούς λόγω της μεθόδου μέτρησης της 25(OH)D (που αποτελεί το ανάλογο, η μέτρηση του οποίου χρησιμοποιείται διεθνώς για την εκτίμηση της επάρκειας σε βιταμίνη D). Αρκετές πληθυσμιακές διαστρωματικές μελέτες δείχνουν αντίστροφη σχέση μεταξύ επιπέδων 25(OH)D και κινδύνου ανάπτυξης Σ/Δ. Ανάμεσα σε αυτές πιο σημαντικές κρίνονται δύο μεγάλες εθνικές μελέτες^{77,78}.

Ωστόσο, αυτός ο πειραματικός σχεδιασμός μπορεί μόνο έμμεσα να τεκμηριώσει σχέση μεταξύ της επάρκειας σε 25(OH)D και του κινδύνου εμφάνισης Σ/Δ2. Πιο ισχυρά στοιχεία αποτελούν τα ευρήματα των προοπτικών μελετών, δύο από τις οποίες τεκμηριώνουν αντίστροφη σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης D και κινδύνου ανάπτυξης Σ/Δ2^{79,80}. Και αυτές οι μελέτες έχουν τον περιορισμό ότι δεν λαμβάνουν υπόψη το στοιχείο της έκθεσης στον ήλιο που αποτελεί και την κύρια πηγή βιταμίνης D.

Θεωρητικά, οι ισχυρότερες αποδείξεις προέρχονται πάντα από παρεμβατικές μελέτες. Στη συγκεκριμένη περίπτωση όσες έχουν πραγματοποιηθεί έχουν μικρό αριθμό ασθενών και βραχεία διάρκεια. Μόνο τρεις μελέτες περιέλαβαν περισσότερα από 100 άτομα στα οποία χορηγήθηκε βι-

ταμίνη D για μακρό χρονικό διάστημα (2-3 χρόνια). Τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά, με μία μελέτη να μην διαπιστώνει διαφορές στον μεταβολισμό της γλυκόζης από τη χορήγηση 2,000 IU/βιταμίνης D₃ σε περιορισμένο όμως αριθμό ατόμων (25)⁸¹ και μια άλλη (post hoc ανάλυση μιας μελέτης σχεδιασμένης για την εκτίμηση των σκελετικών δράσεων της βιταμίνης D) να διαπιστώνει ότι 700 IU/ημέρα βιταμίνης D₃ σε συνδυασμό με ασβέστιο μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε άτομα με διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης αλλά όχι σε φυσιολογικά άτομα⁸². Η μελέτη με το μεγαλύτερο δείγμα έως τώρα (33.951 γυναίκες από την Women's Health Initiative) δεν διαπίστωσε επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D στον μεταβολισμό της γλυκόζης⁸³. Το αρνητικό αποτέλεσμα μπορεί να οφείλεται στη μικρή δόση 400 IU/ημέρα που φαίνεται ότι με τα νεότερα δεδομένα κρίνεται εξαιρετικά ανεπαρκής⁸⁴.

Σε μια μελέτη⁸⁵ που δημοσιεύτηκε το 2003 και αφορούσε σε γυναίκες ασθενείς με Σ/Δ και διάρκεια νόσου μέχρι 5 χρόνια που έλαβαν βιταμίνη D για έναν μήνα, τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά στην πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης (p < 0.01) αλλά και στην αντίσταση στην ινσουλίνη (μη στατιστικά σημαντική μεταβολή λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών). Το πιο σημαντικό στοιχείο αυτής της μελέτης είναι η διαπίστωση ότι τα επίπεδα της 25(OH)D₃ στον ορό των ασθενών ήταν χαμηλά (μηδενικά σε μία ασθενή) κάτι που έχει επισημανθεί και από άλλους συγγραφείς, τόσο για ασθενείς με Σ/Δ όσο και για μη πάσχοντες. Η παρατήρηση αυτή ίσως εξηγεί και τα διαφορετικά αποτελέσματα των μέχρι τώρα μελετών και θέτει το ερώτημα του ορισμού της επάρκειας και ανεπάρκειας της βιταμίνης D.

Λόγω της απουσίας καλά σχεδιασμένων κλινικών μελετών, οι πιο ισχυρές ενδείξεις προέρχονται από πληθυσμιακές μελέτες που συγκρίνουν βασικές μετρήσεις επιπέδων 25(OH)D αίματος (που αντικατοπτρίζουν το άθροισμα από ηλιακή παραγωγή και διαιτητική πρόσληψη) με την επακόλουθη γλυκαιμική κατάσταση. Σε μια μελέτη από τους Forouhi et al. υπάρχουν στοιχεία από έναν αγγλικό πληθυσμό από την πόλη της Ely που δείχνουν ότι τα βασικά επίπεδα 25(OH)D συνδέονται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης μετά από μια δεκαετία⁸⁶. Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε και μία φινλανδική μελέτη που έδειξε ανάλογη αντίστροφη σχέση μεταξύ βασικών επιπέδων 25(OH)D και του 17ετούς κινδύ-

νου εμφάνισης Σ/Δ2⁸⁷. Συμπερασματικά, η επάρκεια σε βιταμίνη D μπορεί να συντελεί στην πρόληψη του ΣΔ2 ενδεχομένως μέσω μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη⁸⁸. Τι ορίζεται όμως ως επάρκεια βιταμίνης D;

Επάρκεια και ανεπάρκεια βιταμίνης D

Τα στοιχεία για την εκτίμηση της επάρκειας των επιπέδων βιταμίνης D σε υγιείς αλλά και σε πληθυσμούς ασθενών είναι ελλιπή. Είναι πλέον φανερό ότι, ακόμα και κατά την παιδική ηλικία, εκτός από τη σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D που προκαλεί διάφορες μορφές σκελετικών παθήσεων, υπάρχουν καταστάσεις υποκλινικής έλλειψης βιταμίνης D. Σοβαρή και παρατεταμένη έλλειψη βιταμίνης D που οδηγεί σε οστεομαλακία δεν είναι πια συχνή. Αντιθέτως, λιγότερο σοβαρή έλλειψη είναι αρκετά συχνή σε ηλικιωμένα άτομα που ζουν σε ιδρύματα ή στο σπίτι, αλλά φαίνεται ότι δεν είναι σπάνια και σε υγιείς ενήλικες και παιδιά, ιδιαίτερα τον χειμώνα.

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εικοσιπενταετίας καθιερώθηκε η μέτρηση της 25(OH)D του ορού για την εκτίμηση της επάρκειας σε βιταμίνη D⁸⁹. Αν και αυτή η πρακτική έκανε τη διάγνωση σχετικά απλή, οι μέθοδοι για τη μέτρηση της 25(OH)D δεν έχουν επαρκώς τυποποιηθεί και λείπουν τα στοιχεία από διεθνείς συγκριτικές μελέτες⁹⁰⁻⁹².

Ένα άλλο πρόβλημα είναι ότι οι διάφοροι ερευνητές χρησιμοποιούν διαφορετικούς πληθυσμούς αναφοράς. Οι φυσιολογικές τιμές έχουν βασιστεί σε υγιείς ενήλικες, όπως δότες αίματος, ή σε άλλα λιγότερο ή περισσότερο αντιπροσωπευτικά δείγματα πληθυσμού. Με βάση αυτόν τον τρόπο εκτίμησης των φυσιολογικών τιμών (σύγκριση με τον μέσο όρο τιμών υγιών ενηλίκων ± 2 σταθερές αποκλίσεις) αρκετοί συγγραφείς προτείνουν να θεωρείται ως έλλειψη βιταμίνης D επίπεδο χαμηλότερο από 12 ng/ml (30 nmol/l), μια τιμή που βρίσκεται συνήθως σε άτομα που δεν εκτίθενται στον ήλιο. Η κοινή πρακτική του να ορίζεται η επάρκεια σε βιταμίνη D ανάλογα με τη σύγκριση με φυσιολογικές τιμές υγιών ενηλίκων έχει το μειονέκτημα ότι δεν λαμβάνει υπόψη το κλίμα, την έκθεση στον ήλιο και τις ενδυματολογικές συνθήκες που οδηγούν σε σημαντικές διαφορές μεταξύ των χωρών.

Η χρήση φυσιολογικών τιμών που βασίζονται σε υγιείς πληθυσμούς μπορεί να μην είναι κατάλληλη και για έναν επιπλέον σημαντικό λόγο. Τα επίπεδα 25(OH)D δεν υπόκεινται σε ομοιοστατι-

κή ρύθμιση, αλλά εξαρτώνται από τον τρόπο ζωής και τα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος. Όταν τα επίπεδα της 25(OH)D μειώνονται τον χειμώνα λόγω απουσίας έκθεσης στον ήλιο, παρατηρείται μια αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων παραθορμόνης (PTH). Αυτό αποτελεί και τη βάση ενός φυσιολογικού μηχανισμού προσαρμογής. Η αύξηση της PTH είναι ένας τρόπος άμυνας του οργανισμού στα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και ασβεστίου. Τα επίπεδα της PTH μεταβάλλονται στη διάρκεια της ημέρας και στη διάρκεια του χρόνου σε σχέση με τα επίπεδα ασβεστίου, τη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και τη χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου. Αυτή η αύξηση της PTH αποκαλείται συνήθως δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, αν και οι μέσες τιμές παραμένουν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Εποχιακή μεταβολή της τιμής της PTH παρατηρείται σε όλες τις ηλικίες. Μια αντίστροφη σχέση μεταξύ PTH και 25(OH)D παρατηρείται επίσης σε όλες τις ηλικίες. Είναι ίσως προτιμότερο να προσδιοριστούν οι τιμές αναφοράς της 25(OH)D ορού με βάση τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ή την αυξημένη οστική ανακατασκευή. Για παράδειγμα, μια διάκριση με βάση τα επίπεδα της PTH φαίνεται πιο λειτουργική. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι όταν συσχετίζονται οι συγκεντρώσεις PTH με τις συγκεντρώσεις 25(OH)D, η αύξηση στα επίπεδα της PTH διακόπτεται όταν η συγκέντρωση της 25(OH)D πλησιάζει τα 78 nmol/L (30 ng/mL). Χρησιμοποιώντας επομένως ως κριτήριο τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, οι φυσιολογικές τιμές της 25(OH)D ορού είναι υψηλότερες και μάλλον περισσότερο κατάλληλες για να ορίσουν την επάρκεια ή την ανεπάρκεια της βιταμίνης D.

Αν και οι μελέτες πληθαίνουν, δεν υπάρχει διεθνής ομοφωνία για το όριο μεταξύ έλλειψης και επάρκειας βιταμίνης D. Υπάρχει βέβαια η τάση στις νεότερες μελέτες να αυξάνεται το κατώτερο φυσιολογικό όριο ως αποτέλεσμα της επίγνωσης ότι δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και οστική απώλεια συνυπάρχουν με υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D ορού από αυτά που συνδέονται με την οστεομαλακία. Αυτά τα στοιχεία καταδεικνύουν ότι το κατώτερο όριο της 25(OH)D τουλάχιστον για ενήλικες μεγαλύτερους από 49 ετών θα έπρεπε να είναι 20 (ή και 30) και όχι 10 ng/ml⁹³. Μάλιστα αρκετοί ερευνητές χρησιμοποιούν τον όρο «έλλειψη βιταμίνης D» για την κατάσταση που συνδέεται με σοβαρή έλλειψη βιταμίνης D και οδηγεί σε οστεομαλακία και τον όρο «ανεπάρκεια βιταμίνης D» για μέ-

Πίνακας 1. Πρόταση για σταδιοποίηση της έλλειψης βιταμίνης D

Στάδια	25(OH)D		Αύξηση PTH	Οστικός μεταβολισμός
	nmol/liter	ng/ml		
Ήπια έλλειψη βιταμίνης D ή ανεπάρκεια	25–50	10–20	15%	Φυσιολογικός ή αυξημένος
Μέτρια έλλειψη βιταμίνης D	12.5–25	5–10	15–30%	Αυξημένος
Σοβαρή έλλειψη βιταμίνης D	<12.5	<5	>30%	Διαταραχή επιμετάλλωσης ή και αληθής οστεομαλακία

τρια έλλειψη η οποία συνοδεύεται από δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό^{94,95}.

Ένας άλλος τρόπος αναγνώρισης της ήπιας ανεπάρκειας βιταμίνης D αποτελεί η εκτίμηση της μείωσης της PTH μετά την αναπλήρωση με βιταμίνη D. Όταν η PTH μειώνεται περισσότερο από 15–20% μετά την αναπλήρωση με βιταμίνη D αυτό μπορεί να υποδεικνύει κλινικά σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα της ομάδας ελέγχου της μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης για τη ραλοξιφαίνη με 2529 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με βιταμίνη D (400–600 IU/ημέρα) και ασβέστιο (500 mg/ημέρα) έδειξαν ότι τα επίπεδα της PTH μειώθηκαν κατά 12% όταν τα βασικά επίπεδα 25(OH)D ήταν χαμηλότερα από 50 nmol/liter (20 ng/ml)⁹⁶.

Επομένως, φαίνεται εξαιρετικά δύσκολος ο καθορισμός σαφών διαγνωστικών κριτηρίων για την ήπια έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D. Ο καθορισμός υψηλών επιπέδων 25(OH)D στο ελάχιστο φυσιολογικό όριο θα έχει ως αποτέλεσμα μια διάγνωση χωρίς κλινική σημασία και μια μη αναγκαία αναπλήρωση. Ο καθορισμός χαμηλών επιπέδων 25(OH)D στο ελάχιστο φυσιολογικό όριο θα έχει ως αποτέλεσμα αδυναμία αναγνώρισης μιας διαταραχής, που θα οδηγήσει σε επιπλοκές, όπως οστική απώλεια σε αρκετούς ασθενείς. Μία πρόταση για σταδιοποίηση της διαταραχής προτείνεται στον πίνακα 1⁹⁷.

Ειδικότερα, στο θέμα της επάρκειας βιταμίνης D σε σχέση με την πρόληψη Σ/Δ είναι επιτακτική η ανάγκη για καλά σχεδιασμένες μελέτες, με επαρκείς δόσεις βιταμίνης D, ώστε να μην επαναληφθούν τα διαφορετικά και συχνά αντιφατικά αποτελέσματα του παρελθόντος. Οι δόσεις αυτές πρέπει να είναι αρκετά μεγάλες (πάνω από 2000 IU ημερησίως⁹⁸) ώστε να αυξηθούν τα επίπεδα της 25(OH)D πάνω από 80 nmol/l, αφού φαίνεται ότι σε αυτά τα επίπεδα μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης Σ/Δ⁷⁷. Εάν τελικά αποδειχθεί ότι η δράση της βιταμίνης D είναι προστατευτική, η χορήγησή της θα μπορούσε να αποτελέσει έναν απλό και ανέξο-

δο τρόπο αντιμετώπισης της αυξητικής τάσης της συχνότητας εμφάνισης Σ/Δ.

Abstract

Kotsa K. Vitamin D and Diabetes mellitus type 2. Rediscovering an old connection. *Hellen Diabetol Chron* 2010; 2: 128-141.

Over the past 30 years several studies in humans have demonstrated that vitamin D deficiency causes reduced insulin secretion and that 1,25(OH)2D3 supplementation improves glucose intolerance and insulin resistance. However, there have been discrepancies among studies, mostly because of the timing of supplementation in relation to the onset of diabetes, the different supplementation doses and the duration of treatment. Findings from in vitro and in vivo studies indicate that the beneficial role of vitamin D supplementation is maximal when administration takes place early in the course of the disease process. Most clinical data arise from epidemiological studies correlating vitamin D insufficiency with increased risk of type 2 diabetes and/or metabolic syndrome even in puberty. There is an urgent need for well-designed prospective studies to determine the optimal dose of vitamin D to prevent and possibly treat type 2 diabetes mellitus at its onset. If this beneficial effect of vitamin D is proven, it could be used as a simple and inexpensive way to combat the epidemic of diabetes.

Βιβλιογραφία

1. DeLuca HF. The metabolism, physiology and function of Vitamin D. In: Vitamin D, Basic and Clinical aspects. Kumar R, ed. Boston: Nijhoff Publishing, 1984; 259-302.
2. Holick MF. Photobiology, metabolism and clinical applications. In: Endocrinology, 3rd ed. DeGroot LJ, ED. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 990-1013.
3. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 981-991.
4. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
5. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and

- implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
6. Christakos S, Friedlander EJ, Frandsen BR, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol. XIII. Development of a radioimmunoassay for vitamin D-dependent chick intestinal calcium-binding protein and tissue distribution. *Endocrinology* 1979; 104: 1495-503
 7. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2017-29.
 8. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 3rd ed. Favus MJ, ed Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 74-81.
 9. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D: new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-30.
 10. DeLuca HF. The metabolism, physiology and function of vitamin D. In: *Vitamin D, Basic and Clinical Aspects*. Kumar R, ed. Boston: Nijhoff Publishing, 1984; 259-302.
 11. McCary LC, DeLuca HF. Functional Metabolism and Molecular Biology of Vitamin D Action. In: *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology and Clinical Applications* Holick MF, ed. New Jersey: Humana Press, 1999; 39-56.
 12. Baran DT. Nongenomic Rapid Effects of Vitamin D. In: *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology and Clinical Applications*. Holick MF, ed. New Jersey: Humana Press, 1999; 195-205.
 13. Sandler S, Buschard K, Bendtzen K. Effects of 1,25 dihydroxyvitamin D3 and the analogues MC903 and KH1060 on interleukin-1 beta induced inhibition of rat pancreatic islet beta-cell function in vitro. *Immunol Lett* 1994; 41: 73-7.
 14. Mauricio D, Andersen HU, Karlsen AE, Mandrup-Poulsen T, Nerup J. Effect of steroidal hormones on interleukin 1b action on rat islets *Diabetologia* 1995; 38S: A80.
 15. Mathieu C, Casteels K, Bouillon R. Vitamin D and Diabetes In: *Vitamin D*. ed. Feldman D, Glorieux F, Wesley Pike J, ed Academic Press, 1997; 1183-96.
 16. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and pancreatic b-cell function: Vitamin D receptors, gene expression and insulin secretion. *Endocrinology* 1994; 134: 1602-10.
 17. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25(OH)₂-vitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987; 120: 1490-7.
 18. De Boland AR, Norman AW. Influx of extracellular calcium mediates 1,25-dihydroxyvitamin D3-dependent transcaltachia (the rapid stimulation of duodenal Ca²⁺ transport). *Endocrinology* 1990; 127: 2475-80.
 19. Norman AW. Editorial: The Vitamin D endocrine system: Identification of another piece of the puzzle. *Endocrinology* 1994; 134: A1601-C1601.
 20. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic b-cell line. *Endocrinology* 1995; 136: 2852-61.
 21. Roth J, Bonner-Weir S, Norman AW, Orchi L. Immunocytochemistry of vitamin D-dependent calcium binding protein in chick pancreas: Exclusive localization in B-cells. *Endocrinology* 1982; 110: 2216-8.
 22. Norman AW, Frankel BJ, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-5.
 23. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A, DeLuca HF. Cellular mechanisms of insulin release: The effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology* 1983; 113: 1511-8.
 24. Nyomba BL, Bouillon R, De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. *Endocrinology* 1984; 115: 191-7.
 25. Kadowski S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1984; 73: 759-66.
 26. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1986; 119: 84-90.
 27. Gedik O, Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986; 29: 142-5.
 28. Tanaka Y, Seino Y, Ishida M, Yamaoka K, Yabuuchi H, Ishida H, Seino S, Imura H. Effect of vitamin D3 on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin. *Acta Endocrinol* 1984; 105: 528-33.
 29. Tanaka Y, Seino Y, Ishida M, Yamaoka K, Satomura K, Yabuuchi H, Imura H. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin secretion: direct or mediated? *Endocrinology* 1986; 118: 1971-6.
 30. Milner RDG, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. 1967; *Diabetologia* 3: 47-9.
 31. Rutter GA, Pouli AE, Hutton JC. A phorin-aequorin chimera to measure free Ca²⁺ concentration in the vicinity of secretory granules. *Diabetic Medicine* 1997; 14: S34 Abstr.
 32. Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, Gascon-Barre M. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes* 1993; 42: 35-43.
 33. Ikeda K, Matsumoto T, Morita K, Kawanobe Y, Ezawa I, Ogata E. Role of insulin in the stimulation of renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase by phosphorus deprivation in rats. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1987; 36: 555-7.
 34. Ozono K, Seino Y, Yano H, Yamaoka K. 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances the effect of refeeding on steady state preproinsulin messenger ribonucleic acid levels in rats. *Endocrinology* 1990; 126: 2041-5.
 35. Ishida H, Cunningham NS, Henry HL, Norman AW. The number of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors is decreased in both intestine and kidney of genetically diabetic db/db mice. *Endocrinology* 1988; 122: 2436-43.
 36. Billaudel B, Faure AJ, Sutter BCJ. Effect of 1,25-dihy-

- droxyvitamin D3 on isolated islets from vitamin D3-deprived rats. *Am J Physiol* 1990; 258: E643-E648.
37. *Billaudel BJL, Delbancut APA, Sutter BCJ, Faure AJ*. Stimulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on calcium handling and insulin secretion by islets from vitamin D3-deficient rats. *Steroids* 1993; 58: 335-41.
 38. *Kadowski S, Norman AW*. Time course study of insulin secretion after 1,25-dihydroxyvitamin D3 administration. *Endocrinology* 1985; 117: 1765-71.
 39. *D'Emden MC, Dunlop M, Larkins RG, Wark JD*. The in vitro effects of 1a,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin production by neonatal rat islets. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164: 413-8.
 40. *Reddy D, Pollock AS, Clark S, Sooy K, Vasavada RC, Stewart AF, Honeyman T, Christakos S*. Transfection and overexpression of the calcium binding protein calbindin-D28k results in a stimulatory effect on insulin synthesis in a rat B cell line (RIN 1046-38). *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1961-6.
 41. *Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C*. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000; 47: 383-91.
 42. *Ojuka EO*. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 275-8.
 43. *Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH*. Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes* 2004; 53: 330-5.
 44. *Williams PF, Caterson ID, Cooney GJ, Zilkens RR, Turtle JR*. High affinity insulin binding and insulin receptor-effector coupling: modulation by Ca²⁺. *Cell Calcium* 1990; 11: 547-56.
 45. *Draznin B, Sussman K, Kao M, Lewis D, Sherman N*. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J Biol Chem* 1987; 262: 14385-8.
 46. *Segal S, Lloyd S, Sherman N, Sussman K, Draznin B*. Post-prandial changes in cytosolic free calcium and glucose uptake in adipocytes in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Res* 1990; 34: 39-44.
 47. *Byyny RL, LoVerde M, Lloyd S, Mitchell W, Draznin B*. Cytosolic calcium and insulin resistance in elderly patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 459-64.
 48. *Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H, Nakamura M, Otsuka K, Saruta T*. Impaired insulin sensitivity in young, lean normotensive offspring of essential hypertensives: possible role of disturbed calcium metabolism. *J Hypertens* 1993; 11: 421-6.
 49. *Zemel MB*. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 1998; 188: 129-36.
 50. *Draznin B, Sussman KE, Eckel RH, Kao M, Yost T, Sherman NA*. Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. *J Clin Invest* 1988; 82: 1848-52.
 51. *Draznin B, Sussman KE, Kao M, Sherman N*. Relationship between cytosolic free calcium concentration and 2-deoxyglucose uptake in adipocytes isolated from 2- and 12-month-old rats. *Endocrinology* 1988; 122: 2578-83.
 52. *Draznin B, Lewis D, Houlder N, Sherman N, Adamo M, Garvey WT, LeRoith D, Sussman K*. Mechanism of insulin resistance induced by sustained levels of cytosolic free calcium in rat adipocytes. *Endocrinology* 1989; 125: 2341-9.
 53. *Reusch JE, Begum N, Sussman KE, Draznin B*. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. *Endocrinology* 1991; 129: 3269-73.
 54. *Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sorensen OH, Ljunghall S*. Long term treatment with active vitamin D (alphacacidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. *Diabetes Research* 1989; 11: 141-7.
 55. *Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, Yovos JG*. Role of Vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 2008.
 56. *Dunaif A, Finegood DT*. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 942-7.
 57. *Morales AJ, Laughlin GA, Batzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SC*. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2854-64.
 58. *Dahlgren E, Johanson S, Lindstedt G, Kautsson F, Oden A, Jonson PO*. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57: 505-13.
 59. *Balarajan R, Yuen P, Machin D*. Inequalities in health: Changes in RHA's in the past decade. *BMJ* 1987; 294: 1561-4.
 60. *Knox E*. Ischaemic heart disease mortality and dietary intake of Calcium. *Lancet* 1973; I; 1465-7.
 61. *McCarron DA, Morris CD*. The calcium deficiency theory of hypertension. *Annals of Internal Medicine* 1987; 107: 919-1022.
 62. *Lind L, Wengle B, Wide L, Ljunghall S*. Reduction of blood pressure during long term treatment with active vitamin D (alphacacidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status. A double-blind, placebo-controlled study. *American journal of Hypertension* 1989; 2: 20-25.
 63. *Kishimoto H, Tsumura K, Fujioka S, Uchimoto S, Morji H*. Chronic parathyroid hormone administration reverses the antihypertensive effect of calcium loading in young spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Hypertension* 1993; 6: 234-40.
 64. *Scragg R, Holdaway I, Jackson R, Lim T*. Plasma 25-hydroxyvitamin D3 and its relation to physical activity and other heart disease risk factors in the general population. *Annals of Epidemiology* 1992; 2; 697-703.

65. *Barger-Lux MJ, Heaney RP.* The role of calcium intake in preventing bone fragility, hypertension and certain cancers. *Journal of Nutrition* 1994; 124: S1406-S1411.
66. *Auwerx J, Bouillon R, Kesteloot H.* Relation between 25-hydroxyvitamin D3, apolipoprotein A1 and high density lipoprotein cholesterol. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 671-4.
67. *Quin ID, Gumpert JRW.* Remission of non-insulin-dependent diabetes mellitus following resection of a parathyroid adenoma. *Diabetic Medicine* 1997; 14: 80-1.
68. *Serhan E, Khohov MA, Singh BM.* Hypovitaminosis D in Indo-Asian patients with diabetes. *Diabetic Medicine* 1997; 14: S42 Abstr.
69. *Kocian J.* Diabetic osteopathy. Favorable effect of treatment of osteomalacia with vitamin D and calcium on high blood glucose levels. *Vnitri Lekarstvi* 1992; 38: 353-6.
70. *Mak RHK.* Amelioration of hypertension and insulin resistance by 1,25-dihydroxycholecalciferol in hemodialysis patients. *Pediatric Nephrology* 1992; 6: 345-8.
71. *Kumar S, Davies M, Zakaria Y, Mawer EB, Gordon C, Olukoga AO, Boulton AJ.* Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. *Postgraduate Medical Journal* 1994; 70: 440-3.
72. *Orwoll E, Riddle M, Prince M.* Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition* 1994; 59: 1083-7.
73. *Kautsky-Willer A, Pacini G, Barnas U, Ludvik B, Strelci C, Graf H, Prager R.* Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients *Kidney International* 1995; 47: 200-6.
74. *Clark SA, Stumpfe WE, Sar M.* Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on insulin secretion. *Diabetes* 1981; 30: 382-6.
75. *Ljunghall S, Lind L, Lithell H, Skarfors E, Selinus I, Sorenson OH, Wide L.* Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-aged men with impaired glucose tolerance-a prospective randomised double-blind study. *Acta Medica Scandinavica* 1987; 222: 361-7.
76. *Boucher BJ.* Strategies for reduction in the prevalence of NIDDM; the case for a population-based approach to the development of policies to deal with environmental factors in its development. *Diabetologia* 1995; 38: 1125-9.
77. *Scragg R, Sowers M, Bell C.* Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813-8.
78. *Hypponen E, Power C.* Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* 2006; 29:2244-6.
79. *Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM.* Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; 28:2926-32.
80. *Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB.* Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29:650-6.
81. *Nilas L, Christiansen C.* Treatment with vitamin D or its analogues does not change body weight or blood glucose level in postmenopausal women. *Int J Obes* 1984; 8: 407-11.
82. *Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B.* The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in non-diabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980-6.
83. *de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, Larson JC, Manson JE, Margolis KL, Siscovick DS, Weiss NS.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008; 31: 701-7.
84. *Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ.* Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-10.
85. *Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R.* The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 258-61.
86. *Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham N.* Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely prospective study 1990-2000. *Diabetes* 2008; 57:2619-25.
87. *Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, Reunanen A.* Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2569-70.
88. *Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF.* Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
89. *Preece MA, Tomlinson S, Ribot CA, Pietrek J, Korn HT, Davies DM, Ford JA, Dunnigan MG, O'Riordan JLH.* Studies of vitamin D deficiency in man. *Q J Med* 1975; 44: 575-89.
90. *Jongen MJM, van der Vijgh WJF, Berensteyn ECH, van der Berg H, Bosch R, Hoogenboezem T, Visser TJ, Netelenbos JC.* Interlaboratory variation of vitamin D metabolite measurements. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982; 20: 753-6.
91. *Jongen MJM, van Ginkel FC, van der Vijgh WJF, Kuipers S, Netelenbos JC, Lips P.* An international comparison of vitamin D metabolite measurements. *Clin Chem* 1984; 30: 399-403.
92. *Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HAP, Holick MF.* An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 1999; 9: 394-7.
93. *Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B.* Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989; 321: 1777-83.
94. *Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ.* Prevalence of vitamin D insufficiency in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29:650-6.

- iciency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-43.
95. *Dawson-Hughes B*. Calcium, vitamin D and vitamin D metabolites. In Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD, eds. *Osteoporosis 1996*. Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis, Elsevier Amsterdam, International Congress Series 1118. Amsterdam: Elsevier; 299-303.
96. *Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T*. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1212-21.
97. *Paul Lips*. 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.
98. *Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, Lamber-Allardt C, McGrath JJ, Norman AW, Scragg R, Whiting SJ, Willett WC, Zittermann A*. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 649-50.

Λέξεις-κλειδιά:

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Key-words:

Insulin Resistance