



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

**«Διερεύνηση της Επίδρασης Σταθερής Δόσης 3000 IU από του Στόματος
Χορηγούμενου Εκνεφώματος Διατροφικού Συμπληρώματος Βιταμίνης D₃
σε Δείκτες Παχυσαρκίας και ο Ρόλος των Γενετικών Πολυμορφισμών»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Κωνσταντίνος Ξένος

ΑΘΗΝΑ

2020

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δρακούλης Νικόλαος

Αναπληρωτής Καθηγητής, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΕΚΠΑ (Επιβλέπων Καθηγητής)

Δεμέτζος Κωνσταντίνος

Καθηγητής, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΕΚΠΑ

Χήνου Ιωάννα

Καθηγήτρια, Τομέας Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΕΚΠΑ

Χαρμανδάρη Ευαγγελία

Καθηγήτρια, Τμήμα Παιδιατρικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Χασαπίδου Μαρία

Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστημών Διατροφής και Διαιτολογίας, Διεθνές Πανεπιστήμιο της Ελλάδος

Μπενέτου Βασιλική

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Κοντογιάννη Μερόπη

Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Κλινικής Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βιταμίνη D αποτελεί μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία μπορεί να προσληφθεί είτε από διατροφικές πηγές είτε να σχηματισθεί ενδογενώς από την 7-δεϋδροχοληστερόλη μετά από έκθεση σε UVB ακτινοβολία. Η 25(OH)D ορού αποτελεί τον ενδεικνυόμενο διαγνωστικό δείκτη για τον καθορισμό των επιπέδων της βιταμίνης D στον οργανισμό. Βασική λειτουργία της βιταμίνης D αποτελεί η διατήρηση των συγκεντρώσεων του ασβεστίου και του φωσφόρου στον ορό, έτσι ώστε να διεκπεραιώνεται άρτια η κυτταρική διαδικασία, η νευρομυϊκή λειτουργία και η υγεία των οστών. Παράλληλα, η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε πολλαπλές φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού γι' αυτό και η έλλειψή της έχει συσχετισθεί με μία πληθώρα παθολογικών καταστάσεων. Πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν πως ενδεχομένως διαδραματίζει ρόλο και στην παχυσαρκία. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) έχει συσχετισθεί με μειωμένη συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό, χωρίς ωστόσο να έχει διευκρινιστεί κατά πόσο τα μειωμένα επίπεδα 25(OH)D ευθύνονται για την παχυσαρκία ή το αντίστροφο. Επίσης, έχει βρεθεί ότι το ποσοστό λίπους στο σώμα σχετίζεται αντιστρόφως με τη συγκέντρωση της 25(OH)D στον ορό.

Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτελεί η διερεύνηση της επίδρασης διατροφικού συμπληρώματος βιταμίνης D₃ 3000 IU χορηγούμενου υπο μορφή στοματικού εκνεφώματος στη μεταβολή των επιπέδων της 25(OH)D ορού, στην απώλεια λιπώδους ιστού, στη συνολική απώλεια βάρους, στη μεταβολή του ΔΜΣ και στην ενεργειακή δαπάνη σε κατάσταση ηρεμίας (REE), σε ενήλικο πληθυσμό υπέρβαρων και παχύσαρκων Καυκάσιων, ανδρών και γυναικών, με υποβιταμίνωση D, καθώς και ο πιθανός ρόλος γενετικών πολυμορφισμών που κωδικοποιούν τους αδρενεργικούς υποδοχείς και τον υποδοχέα της βιταμίνης D στην έκβαση της παρέμβασης.

Η μελέτη παρέμβασης ήταν τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό σκεύασμα, διπλά τυφλή και διεξήχθη στην κλινική «ΕΥΡΩΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΝΩΝ», μετά από λήψη άδειας δεοντολογίας από την επιστημονική επιτροπή της κλινικής. Μετά από ενυπόγραφη συγκατάθεση, 125 εθελοντές έλαβαν συμπλήρωμα διατροφής βιταμίνης D (Dlux 3000, Better You LTD) ή εικονικό σκεύασμα (Xylitol, water, peppermint oil, Better You LTD), υπό μορφή στοματικού εκνεφώματος, σε καθημερινή βάση για 3 μήνες και δίαιτα υπολογισμένη κατά 600 θερμίδες λιγότερες από την ολική ενεργειακή δαπάνη του καθενός. Κατά την ένταξη των εθελοντών και στο τέλος της μελέτης μετρήθηκαν το ποσοστό λιπώδους ιστού, το συνολικό βάρος, ο ΔΜΣ, η REE και τα επίπεδα της ολικής 25(OH)D. Κατά τη διάρκεια της μελέτης υπολογίζονταν ο ΔΜΣ, η REE και το ποσοστό λιπώδους ιστού σε μηνιαία βάση. Επίσης, από κάθε εθελοντή λήφθηκε δείγμα επιθηλιακών κυττάρων με τη χρήση αποστειρωμένου βαμβακοφόρου στυλεού, με σκοπό την ταυτοποίηση γενετικών πολυμορφισμών που έχουν συσχετισθεί με την επίδραση της βιταμίνης D στην παχυσαρκία (rs2228570 (VDR), rs1544410 (VDR), rs731236 (VDR), rs1800544 (ADRA2A), rs1801252 (ADRB1), rs1042713 (ADRB2) and rs4994 (ADRB3)).

Όσον αφορά τις εντός των ομάδων μεταβολές, η στατιστική επεξεργασία των μετρήσεων στην ομάδα που έλαβε βιταμίνη D κατέδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D ($p < 0,001$) και στατιστικά σημαντική μείωση του βάρους, του ΔΜΣ, του ποσοστού λίπους και της REE ($p < 0,001$). Στην ομάδα που έλαβε εικονικό σκεύασμα παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D σε μικρότερο βαθμό ($p = 0,031$), ενώ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του βάρους, του ΔΜΣ, του ποσοστού λιπώδους ιστού και πτώση της REE ($p < 0,001$). Η σύγκριση των μεταβολών που παρατηρήθηκαν στις πιο πάνω παραμέτρους μεταξύ των ομάδων, κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μεταβολή των επιπέδων της 25(OH)D ορού, του βάρους, του ΔΜΣ και του ποσοστού λίπους. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων 25(OH)D, μεγαλύτερη μείωση του βάρους, του δείκτη μάζας σώματος και του λιπώδους ιστού στην ομάδα που έλαβε βιταμίνη D σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,05$). Στην ομάδα λήψης βιταμίνης D, οι φορείς του T αλληλόμορφου του rs2228570 πολυμορφισμού έτειναν να έχουν μεγαλύτερη βελτίωση στα επίπεδα 25(OH)D σε σύγκριση με τα άτομα που έφεραν το C αλληλόμορφο σε ομοζυγωτία ($p = 0,067$). Επιπλέον, αναφορικά με τον rs731236 πολυμορφισμό, τα ετερόζυγα άτομα (CT) έτειναν να έχουν μικρότερη απώλεια βάρους ($p = 0,068$) ενώ για τον rs1042713, ομόζυγοι φορείς του A αλληλομόρφου έτειναν να έχουν μικρότερη μείωση του ποσοστού λίπους σε σύγκριση με τους ετερόζυγους ($p = 0,051$). Στην ομάδα ελέγχου, παρατηρήθηκαν διαφορές στην απώλεια βάρους ($p = 0,055$) και στον ΔΜΣ ($p = 0,045$) μεταξύ των ομόζυγων ατόμων για το A και G αλληλόμορφο του rs1544410 πολυμορφισμού.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης καταδεικνύουν ότι η χορήγηση βιταμίνης D 3000 IU επί καθημερινής βάσεως για 3 μήνες υπό μορφή στοματικού εκνεφώματος, σε συνδυασμό με δίαιτα περιορισμένων θερμίδων σε υπέρβαρους και παχύσαρκους Καυκάσιους εθελοντές με υποβιταμίνωση D, βελτίωσε τα επίπεδα βιταμίνης D και συνέβαλε σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους, μείωση του ΔΜΣ και του ποσοστού λίπους συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο. Επιπρόσθετα, η μελέτη υποδεικνύει ότι πολυμορφισμοί στα γονίδια που κωδικοποιούν τους αδρενεργικούς υποδοχείς και τον υποδοχέα της βιταμίνης D, πιθανόν να εμπλέκονται στη μεταβολή των παραμέτρων που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τα επίπεδα 25(OH)D στον οργανισμό. Παρόμοιες μελέτες, με μεγαλύτερο πληθυσμό, Καυκάσιο και μη Καυκάσιο απαιτούνται, ούτως ώστε να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

ABSTRACT

Vitamin D is a fat soluble vitamin that can be obtained from dietary sources or synthesized endogenously in the skin from 7-dehydrocholesterol, following exposure to UVB irradiation. Serum concentration of 25(OH)D is the indicated diagnostic biomarker of vitamin D status. Vitamin D is essential for calcium metabolism, skeletal health and neuromuscular function. In addition, vitamin D plays an important role in multiple physiological functions and vitamin D deficiency has been associated with various pathological conditions. Recent data indicate an association between vitamin D deficiency and obesity. In particular, increased Body Mass Index (BMI) has been associated with reduced serum 25(OH)D concentration, but it remains unknown whether reduced serum levels of 25(OH)D are responsible for obesity or vice versa. Also, some studies suggest that body fat mass is inversely related to serum 25(OH)D concentration.

The aim of the present study was to investigate the effect of vitamin D₃ supplementation at a dose of 3000 IU via an oral spray on serum 25(OH)D levels, fat mass, total weight loss, BMI and REE during a personalised weight-loss diet program in adult overweight and obese Caucasians with vitamin D deficiency or insufficiency, taking into consideration the possible effect of adrenergic and vitamin D receptor genetic polymorphisms.

This randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted in the “Athens Euroclinic” hospital and approved by Ethics Committee of “Athens Euroclinic” hospital. After signing informed consent, 125 volunteers who met the inclusion criteria, received the oral vitamin D dietary supplement (Dlux 3000, Better You LTD) or placebo (xylitol, water, mint, Better You LTD) on a daily basis for 3 months, and weight loss program (600 calories less than the total energy expenditure of each volunteer). Fat mass, total body weight, BMI, REE and serum 25(OH)D concentration were measured on starting point and at the end of the study. During the study, REE, BMI and the body fat percentage were measured on a monthly basis. DNA samples were extracted from buccal swabs and genotyped for the rs2228570 (*VDR*), rs1544410 (*VDR*), rs731236 (*VDR*), rs1800544 (*ADRA2A*), rs1801252 (*ADRB1*), rs1042713 (*ADRB2*) and rs4994 (*ADRB3*) polymorphisms.

Within group analyses showed a statistically significant increase in serum 25(OH)D concentration ($p < 0.001$) and a decrease in weight, BMI, fat percentage and REE ($p < 0.001$) in the vitamin D group. Accordingly, in the placebo group, a much lower increase in serum 25(OH)D levels ($p = 0.031$) was observed, while a statistically significant decrease in weight, BMI, body fat percentage and REE ($p < 0.001$) was also observed. Between group comparisons revealed statistically significant differences in serum 25(OH)D levels, weight, BMI and body fat percentage. Significant improvement in vitamin D status and reduction in weight, BMI and fat percentage were observed in the vitamin D group compared to placebo group ($p < 0.05$). In the vitamin D group, carriers of the rs2228570 T allele tended to have greater vitamin D level improvement compared with

the homozygous C allele ($p=0.067$). Furthermore, heterozygous (CT) for the rs731236 tended to have lesser weight loss ($p=0.068$) and for the rs1042713, a significant lower decline in fat percentage was observed for homozygous AA carriers compared with the heterozygous ($p=0.051$). In the control group, differences in weight loss ($p=0.055$) and BMI ($p=0.045$) were observed between rs1544410 AA and GG homozygous.

In conclusion, the results of the present study indicate that vitamin D 3000 IU oral spray supplementation on a daily basis for 3 months in combination with a weight loss program improved 25(OH)D levels and contributed to a greater reduction in body weight, BMI and fat percentage in overweight and obese Caucasian volunteers with vitamin D deficiency or insufficiency. Also, genetic polymorphisms seem to influence vitamin D supplementation response and obesity markers. Further, larger scale studies in Caucasian and non-Caucasian populations are needed in order to validate the results of the present study.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πριν από πολλά χρόνια, έφηβος όντας, έπεσε στην αντίληψη μου ένα άρθρο από μια ημερήσια εφημερίδα που περιέγραφε τον τρόπο με τον οποίο η διατροφή ενδέχεται να διαδραματίζει θετικό ρόλο, τόσο σε επίπεδο πρόληψης όσο και θεραπείας, σε διάφορες καταστάσεις οι οποίες επιβαρύνουν την ανθρώπινη υγεία. Ο αρχικός ενθουσιασμός μου, μετετράπη σιγά – σιγά και με τη συνεχή ανάγνωση αντίστοιχων άρθρων, σε έναν πραγματικό στόχο ζωής: να εντυφλήσω όσο το δυνατό περισσότερο στην επιστήμη της διατροφής και της διαιτολογίας, κατανοώντας (ή προσπαθώντας να κατανοήσω) αυτήν τη μοναδική αλληλεπίδραση μεταξύ της ανθρώπινης βιοχημείας και ευρύτερα της υγείας, με τα θρεπτικά συστατικά που καθημερινά προσλαμβάνουμε διαμέσου της διατροφής. Μια διατροφή η οποία επηρεάζει σαφέστατα όχι μόνο την οργανική αλλά και τη ψυχοσυναισθηματική μας κατάσταση.

Το «ταξίδι» λοιπόν της διατροφικής εκπαίδευσης, που ξεκίνησε μόλις τελείωσα το λύκειο είναι σίγουρο πως δεν θα σταματήσει ποτέ όσο ζω.

Ενδιάμεσος σταθμός και πιθανόν «φάρος» για εμένα, αποτελεί η παρούσα διατριβή, η οποία δεν θα ολοκληρώνονταν χωρίς την αρωγή σημαντικών επιστημόνων, μα πάνω από όλα ανθρώπων, που είχα την τύχη να συναναστραφώ.

Θέλω λοιπόν από τα βάθη της καρδιάς μου να ευχαριστήσω τον αγαπημένο μου επιβλέπων αναπληρωτή καθηγητή του τμήματος φαρμακευτικής του ΕΚΠΑ Νίκο Δρακούλη, για την ουσιαστική και μειλίχια παρουσία του δίπλα μου, τους καθηγητές του τμήματος φαρμακευτικής του ΕΚΠΑ, Κωνσταντίνο Δεμέτζο και Ιωάννα Χήνου που ως μέλη της τριμελούς μου επιτροπής συνέβαλαν στην αρτιότητα του επιστημονικού αυτού έργου, την μεταδιδακτορική ερευνήτρια Μάρθα Κατσαρού και την υποψήφια διδάκτορα Μαρία Παπασάββα, επιστήμονες της ερευνητικής ομάδας κλινικής φαρμακολογίας και φαρμακογονιδιωματικής του τμήματος φαρμακευτικής του ΕΚΠΑ, οι οποίες ήταν δίπλα μου όταν η ανάγκη για ομαδική δουλειά στη μελέτη παρέμβασης ήταν επιβεβλημένη, τη διοίκηση της Ευρωκλινικής Αθηνών καθώς και την επιστημονική της επιτροπή για τη βοήθεια και τις άδειες που μου παρείχε, τον Κο Ιωάννη Καλύβα και την εταιρεία Genomed που συνέδραμαν μέγιστα στην ανάλυση του γενετικού υλικού που εξετάσθηκε, τον στατιστικολόγο Κο Αθανάσιο Ράπτη για την καθοριστική του βοήθεια στη στατιστική ανάλυση, την επίκουρη καθηγήτρια του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Μερόπη Κοντογιάννη για τις πολύ εύστοχες

υποδείξεις της, τον αναπληρωτή καθηγητή του ΕΜΠ Σταύρο Πόνη για τις πολύτιμες συμβουλές του, μα πάνω από όλους τη σύντροφο της ζωής μου Εύα που ως μάνα 3 παιδιών υπερέβαλε πολλές φορές εαυτόν, προκειμένου να έχω τη χρονική δυνατότητα, την πνευματική διαύγεια και τη ψυχική ηρεμία που απαιτείται, για την διεκπαιρέωση ενός τέτοιου ερευνητικού έργου.

***Αφιερωμένη
Στις πολυαγαπημένες
μου κόρες Ελένη, Δέσποινα και Ιωάννα***

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή	20
1.1. Βιταμίνη D	20
1.2. Φωτοσύνθεση της προβιταμίνης D ₃ στο δέρμα	21
1.3. Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D	25
1.4. Τρόπος μεταφοράς της βιταμίνης D	27
1.5. Το (ελαφρώς) διαφορετικό μεταβολικό μονοπάτι της D ₂	28
1.6. Διατροφικές πηγές Βιταμίνης D	28
1.7. Εμπλουτισμός των τροφίμων με βιταμίνη D	29
1.8. Συνιστώμενη Ημερήσια πρόσληψη Βιταμίνης D	30
1.9. 25(OH)D: Ο επικρατέστερος διαγνωστικός δείκτης των επιπέδων της βιταμίνης D στον ανθρώπινο οργανισμό	32
1.10. Επιθυμητά επίπεδα 25(OH)D	33
1.11. Επιπολασμός υποβιταμίνωσης D στον ενήλικο Ελληνικό πληθυσμό.....	35
1.12. Συνιστώμενη δοσολογία βιταμίνης D για τη θεραπεία της έλλειψης ή της ανεπάρκειας.....	37
1.13. Συνιστώμενη συχνότητα χορήγησης της βιταμίνης D	38
1.14. Από του στόματος χορηγούμενο εκνέφωμα σκευάσματος βιταμίνης D ₃ : μια νέα φαρμακοτεχνική μορφή	41
1.15. Βιταμίνη D και σκελετική υγεία	43
1.15.1. Ραχίτιδα.....	47
1.15.1.1. Ιστορικά στοιχεία	47
1.15.1.2. Ο ρόλος της βιταμίνης D στη ραχίτιδα.....	49
1.15.2. Βιταμίνη D και ύψος.....	50
1.16. Εξωσκελετικές επιδράσεις της βιταμίνης D	50
1.16.1. Ανοσοποιητικό σύστημα	50
1.16.2. Αυτοάνοσα νοσήματα	51
1.16.3. Καρδιαγγειακά νοσήματα	51
1.16.4. Καρκίνος	53

1.17.	Η επίδραση της βιταμίνης D στην παχυσαρκία	54
1.18.	Εκτίμηση Παχυσαρκίας	58
1.18.1.	Ταξινόμηση Παχυσαρκίας	58
1.18.2.	Σύσταση του ανθρώπινου σώματος	62
1.18.3.	Μέτρηση της ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας.....	63
1.19.	Επιπολασμός της παχυσαρκίας ενηλίκων στην Ελλάδα	68
1.20.	Γενετική και Παχυσαρκία	73
1.20.1.	Υποδοχέας Βιταμίνης D	73
1.20.1.1.	Σημειακοί Νουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί (SNPs) στο γονίδιο του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR)	75
1.20.2.	Αδρενεργικοί Υποδοχείς και Παχυσαρκία.....	76
1.20.2.1.	Πολυμορφισμός rs1800544 στο γονίδιο ADRA2A	78
1.20.2.2.	Πολυμορφισμός rs1801252 στο γονίδιο ADRB1.....	78
1.20.2.3.	Πολυμορφισμός rs1042713 στο γονίδιο ADRB2.....	79
1.20.2.4.	Πολυμορφισμός rs4994 στο γονίδιο ADRB3	80
1.21.	Σκοπός της μελέτης	82
2.	Μεθοδολογία	83
2.1.	Περιγραφή μελέτης.....	83
2.1.1.	Διάγραμμα Ροής Μελέτης.....	85
2.1.2.	Κριτήρια εισόδου	86
2.1.3.	Κριτήρια εξόδου/αποκλεισμού	86
2.2.	Μέθοδοι	87
2.2.1.	Μέτρηση της ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας με το Fitmate™ της Cosmed.....	87
2.2.2.	Μέτρηση σύστασης ανθρώπινου σώματος – Μηχάνημα Quadscan 4000	87
2.2.3.	Μέτρηση επιπέδων 25(OH)D	91
2.2.4.	Έλεγχος εφαρμογής διατροφικής παρέμβασης.....	91
2.2.5.	Αντιδραστήρια / Υλικά / Εξοπλισμός	92
2.2.5.1.	Απομόνωση DNA	92

2.2.5.1.1. Διαδικασία απομόνωσης DNA από βαμβακοφόρο στυλεό με Macherey-Nagel kit, Nucleospin® Tissue	93
2.2.5.2. Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR)	94
2.2.5.2.1. Real time PCR.....	95
2.2.5.2.1.1. Αναλυτική διαδικασία που ακολουθήσαμε για την PCR	95
2.3. Στατιστική ανάλυση.....	97
3. Αποτελέσματα.....	99
3.1. Περιγραφικά στοιχεία εθελοντών.....	99
3.2. Μεταβολές παραμέτρων 25(OH)D, βάρους, ΔΜΣ, REE και ποσοστού λιπώδους ιστού πριν και μετά την παρέμβαση.....	101
3.2.1. Βιταμίνη D	101
3.2.2. Βάρος.....	101
3.2.3. Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ).....	101
3.2.4. REE	101
3.2.5. Ποσοστό λίπους.....	102
3.3. Σύγκριση μεταβλητών μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας που έλαβε διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D.....	103
3.4. Κατανομή συχνοτήτων πολυμορφισμών	106
3.4.1. Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs2228570 (FokI) στο γονίδιο VDR.....	106
3.4.2. Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs731236 (TaqI) στο γονίδιο VDR	107
3.4.3. Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs1544410 (BsmI) στο γονίδιο VDR	107
3.4.4. Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs1800544 στο γονίδιο ADRA2A	108
3.4.5. Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs1801252 στο γονίδιο ADRB1	110
3.4.6. Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs1042713 στο γονίδιο ADRB2	111
3.4.7. Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs4994 στο γονίδιο ADRB3.....	112
3.4.8. Επίδραση των πολυμορφισμών στα επίπεδα μεταβολής της 25(OH)D ορού στα άτομα που έλαβαν διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D	113
3.4.9. Επίδραση των πολυμορφισμών στη μεταβολή του βάρους, του ΔΜΣ, του ποσοστού λιπώδους ιστού και της REE στις ομάδες της μελέτης	113

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	118
5. Βιβλιογραφία.....	125
Παράρτημα.....	148

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

	Σελ.
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.6.1 ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D.....	29
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.7.1 ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΜΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΣΤΙΣ Η.Π.Α, ΣΤΟΝ ΚΑΝΑΔΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ	30
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.8.1 ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	31
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.8.2 ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΗΜΕΡΗΣΙΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΕΙΣ (ΣΗΠ) ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ.....	32
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.10.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ 25(OH)D ΟΡΟΥ	35
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.11.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΟΡΟΥ	37
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.15.1 ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D (ΚΑΙ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ..	46
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.18.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΒΑΣΕΙ WHO	59
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.18.2 ΒΑΣΙΚΑ ΒΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΤΟΥ ΣΑΚΟΥ DOUGLAS ΣΤΗ ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ ΑΝΟΙΧΤΟΥ ΚΥΚΛΩΜΑΤΟΣ.....	66
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.18.3 ΔΥΝΗΤΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΛΑΘΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΣΑΚΟΥ DOUGLAS ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΤΟΥΣ.....	67
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ	100
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	100
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΟΣ ΤΩΝ 600 ΘΕΡΜΙΔΩΝ ΑΝΑ ΜΗΝΑ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	100
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3.1 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ 25(OH)D, ΒΑΡΟΥΣ, ΔΜΣ, REE ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	104
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΟΜΑΔΕΣ	105
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS2228570 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ	106
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.2 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS731236 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ	107

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.3 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1544410 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ	108
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.4 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1800544 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ	109
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.5 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1801252 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ	110
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.6 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1042713 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ	111
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.7 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS4994 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ	112

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Σελ.

ΕΙΚΟΝΑ 1.2.1 ΦΩΤΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ₃	23
ΕΙΚΟΝΑ 1.2.2 ΜΕΣΕΣ ΜΗΝΙΑΙΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ UVB ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΡΟ-ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ₃ (JM ⁻²) ΣΕ ΟΛΟΚΛΗΡΗ ΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟΥΝΙΟ (Α) ΚΑΙ ΤΟΝ ΔΕΚΕΜΒΡΙΟ (Β), ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΕΤΩΝ 2003-2012. Η ΚΛΙΜΑΚΑ ΞΕΚΙΝΑΕΙ 1000 JM ⁻²	24
ΕΙΚΟΝΑ 1.3.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	26
ΕΙΚΟΝΑ 1.10.1 ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ (ΡΤΗ) ΒΑΣΕΙ ΤΗΣ 25(ΟΗ)D.....	34
ΕΙΚΟΝΑ 1.11.1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ 25(ΟΗ)D ΟΡΟΥ ΣΤΟΥΣ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΥΓΙΕΙΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΥΟ ΦΥΛΩΝ ΑΝΑ ΜΗΝΑ.....	36
ΕΙΚΟΝΑ 1.13.1 ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΝΟΛΙΚΗΣ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ (Α), ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΙΣΧΙΟΥ (Β), ΜΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ (C), ΠΤΩΣΗΣ (D) ΣΤΟΥΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ, ΔΙΑΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ.....	40
ΕΙΚΟΝΑ 1.14.1 ΜΕΣΕΣ ΤΙΜΕΣ 25(ΟΗ)D ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΙΧΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ SATIA ET AL..	41
ΕΙΚΟΝΑ 1.14.2 ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....	43
ΕΙΚΟΝΑ 1.15.1 Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ, ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΥΝΣΗΣ, ΤΩΝ ΠΤΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΛΟΓΩ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ Η ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	47
ΕΙΚΟΝΑ 1.15.2 ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΕΙΣ ΛΟΓΩ ΡΑΧΙΤΙΔΑΣ.....	48
ΕΙΚΟΝΑ 1.15.3 ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΜΕΝΑ ΤΑ ΜΑΤΙΑ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΛΥΧΝΙΕΣ ΑΤΜΩΝ ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΥ.....	49
ΕΙΚΟΝΑ 1.17.1 ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ.....	55
ΕΙΚΟΝΑ 1.17.2 ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ 1,25(ΟΗ) ₂ D ₃ ΣΕ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΗΣ ΛΙΠΟΓΕΝΕΣΗΣ.....	58
ΕΙΚΟΝΑ 1.18.1 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣ.....	62
ΕΙΚΟΝΑ 1.18.2 ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΣΥΣΤΑΣΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΩΝ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΩΝ ΤΟΥ QUADSCAN 4000 BODYSTAT.....	63
ΕΙΚΟΝΑ 1.18.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΟΣΛΗΨΗ Η ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ.....	64
ΕΙΚΟΝΑ 1.18.4 ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΜΜΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΜΕΣΗΣ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑΣ.....	65
ΕΙΚΟΝΑ 1.18.5 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ REE ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΟΥ DOUGLAS.....	66

ΕΙΚΟΝΑ 1.20.1 ΔΟΜΗ VDR-RXR ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΟΣ, ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΟΥ ΜΕ DNA ΚΑΙ ΣΥΝΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΕΣ	74
ΕΙΚΟΝΑ 1.20.2 ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ VDR ΣΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 12.....	75
ΕΙΚΟΝΑ 1.20.3 ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΗΜΕΙΑΚΩΝ ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΣΤΟ VDR ΓΟΝΙΔΙΟ	76
ΕΙΚΟΝΑ 1.20.4 ΤΟ ΚΡΥΟ Η Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΔΙΕΓΕΙΡΕΙ ΤΟ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΜΕ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΝ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΛΕΥΚΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ ΚΑΙ ΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΜΟΓΕΝΕΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΦΑΙΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ	77
ΕΙΚΟΝΑ 1.20.5 ΘΕΣΗ ΓΟΝΙΔΙΟΥ <i>ADRA2A</i> ΣΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 10	78
ΕΙΚΟΝΑ 1.20.6 ΘΕΣΗ ΓΟΝΙΔΙΟΥ <i>ADRB1</i> ΣΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 10.....	79
ΕΙΚΟΝΑ 1.20.7 ΘΕΣΗ ΓΟΝΙΔΙΟΥ <i>ADRB2</i> ΣΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 5	79
ΕΙΚΟΝΑ 1.20.8 ΘΕΣΗ ΓΟΝΙΔΙΟΥ <i>ADRB3</i> ΣΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 8.....	80
ΕΙΚΟΝΑ 2.1.1 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	85
ΕΙΚΟΝΑ 2.2.1 ΜΗΧΑΝΗΜΑ ΠΟΛΥΣΥΧΝΟΤΙΚΗΣ ΕΜΠΕΔΗΣΗΣ QUADSCAN 4000 ΤΗΣ BODYSTAT	89
ΕΙΚΟΝΑ 2.2.2 ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΣ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ .	90
ΕΙΚΟΝΑ 3.4.1 ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS731236 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΕΛΑΒΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	114
ΕΙΚΟΝΑ 3.4.2 ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1544410 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ.....	115
ΕΙΚΟΝΑ 3.4.3 ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΜΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1544410 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	115
ΕΙΚΟΝΑ 3.4.4 ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1544410 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΕΛΑΒΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	116
ΕΙΚΟΝΑ 3.4.5 ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1042713 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΕΛΑΒΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D.....	116

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Σελ.

ΓΡΑΦΗΜΑ 3.3.1 ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΒΟΧΠΛΟΤ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	105
---	-----

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.1.1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ	99
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.1.2 ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΔΡΩΝ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D.....	99
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.1.3 ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΔΡΩΝ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΛΑΒΑΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D.....	99
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS2228570 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	106
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.2 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS2228570 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	106
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.3 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS731236 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	107
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.4 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS731236 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	107
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.5 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1544410 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	108
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.6 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1544410 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	108
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.7 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1800544 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	109
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.8 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1800544 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	109
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.9 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1801252 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	110
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.10 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1801252 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	110

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.11 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1042713 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	111
.....	
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.12 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1042713 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	111
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.13 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS4994 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	112
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.14 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS4994 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D.....	112

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

BIA: Ανάλυση με Βιοηλεκτρική Εμπέδηση (Bioelectrical Impedance Analysis)

BMC: Περιεχόμενο των οστών σε ανόργανα στοιχεία (Bone Mineral Content)

BMD: Οστική πυκνότητα (Bone Mineral Density)

CT: Αξονική Τομογραφία (Computed Tomography)

DBP: Δεσμευτική Πρωτεΐνη Της Βιταμίνης D (Vitamin D Binding protein)

DXA: Απορρόφηση με Ακτίνες Χ Διπλής Ενέργειας (Dual energy X-ray absorptiometry)

MCP-1: Χημειοτακτική Πρωτεΐνη 1 των Μονοκυττάρων (Monocyte Chemoattractant Protein)

MRI: Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging)

PTH: Παραθορμόνη (Parathyroid hormone/Parathormone)

RCTs: Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Randomized Controlled Trials)

REE: Ενεργειακή δαπάνη σε κατάσταση ηρεμίας (Resting Energy Expenditure)

SHBG: Φυλοδεσμευτική Σφαιρίνη (Sex hormone-binding globulin)

TER: Λόγος του αθροίσματος δερματοπτυχών των κεντρικών σημείων προς το άθροισμα δερματικών πτυχών των περιφερικών σημείων (Trunk-to-Extremity skinfold Ratio)

VDR: Υποδοχέας Βιταμίνης D (Vitamin D receptor)

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D θεωρείται ότι υπάρχει ως ουσία περισσότερο από 500 εκατομμύρια χρόνια. Η παραγωγή της πρωτοπαρατηρήθηκε στον ωκεανό, κατά τη διαδικασία φωτοσύνθεσης του φυτοπλαγκτόν. Παρότι οι επιδράσεις της βιταμίνης D σε αυτές τις μορφές ζωής είναι άγνωστες, στοιχεία δείχνουν ότι δρούσε και δρα ως φυσικό αντηλιακό, προκειμένου να απορροφήσει την υψηλή ακτινοβολία και να προστατεύει έτσι τα ευαίσθητα σωματίδια. Μέσα από μηχανισμούς που δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, κατά τη διάρκεια της εξέλιξης, η βιταμίνη D έγινε απαραίτητη στα χερσαία σπονδυλωτά, τόσο για την ανάπτυξη όσο και για τη συντήρηση των οστών τους (Norman, 2012).

Η βασική λειτουργία της βιταμίνης D σε όλα τα σπονδυλωτά (συμπεριλαμβανομένων και των ανθρώπων) είναι η διατήρηση των συγκεντρώσεων του ασβεστίου και του φωσφόρου στον ορό, έτσι ώστε να διεκπεραιώνεται άρτια η κυτταρική διαδικασία, η νευρομυϊκή λειτουργία και η υγεία των οστών (Kutner and Brown, 2018; Minisola et al., 2017). Ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται με την ενίσχυση της αποδοτικότητας του λεπτού εντέρου ως προς την απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου που λαμβάνεται μέσω της διατροφής, καθώς και με την κινητοποίηση των αποθηκών ασβεστίου και φωσφόρου στα οστά (Bouillon et al., 2008a).

Η βιταμίνη D υπόκειται σε διαδοχικές υδροξυλιώσεις στο ήπαρ και στους νεφρούς, προκειμένου να παραχθεί η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) ή καλσιτριόλη, η οποία αποτελεί την ενεργή μορφή της βιταμίνης (Sylvia Christakos et al., 2003; Pierides, 1981). Αν και η καλσιτριόλη είναι η αδιαμφισβήτητη ενεργή μορφή της βιταμίνης D, ένα στοιχείο το οποίο δεν έχει εκτιμηθεί και αναγνωριστεί όσο θα έπρεπε είναι η κυτταρική επίδραση αυτής καθεαυτής της βιταμίνης D και όχι μόνον των μεταβολιτών της. Μια σειρά επιστημονικών δεδομένων υποστηρίζει πως σημαντικές εξωσκελετικές κυρίως επιδράσεις της βιταμίνης D, δεν αφορούν απλά τους μεταβολίτες της αλλά την ίδια τη βιταμίνη. Το γεγονός αυτό πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη όταν σχεδιάζεται μια μελέτη, ώστε να καθορισθεί εάν η συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης D θα πρέπει γίνει σε καθημερινή, εβδομαδιαία ή μηνιαία βάση, δεδομένου του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της βιταμίνης D που είναι σχεδόν 24 ώρες (Hollis and Wagner, 2013).

Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ αλληλεπιδρά με έναν συγκεκριμένο πυρηνικό υποδοχέα στον ιστό-στόχο με αποτέλεσμα τη βιολογική της απόκριση. Έγκριτα στοιχεία δείχνουν ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ έχει ταχεία δράση στο ενδοκυττάριο ασβέστιο, στο μεταβολισμό της φωσφατιδυλινοσιτόλης και στο μεταβολισμό της κυκλικής τριφωσφορικής γουανοσίνης (Bhattoa et al., 2017; S Christakos et al., 2003; Shao et al., 2009).

Η ταυτοποίηση των μεταβολιτών της βιταμίνης D οδήγησε σε αναλύσεις, οι οποίες έχουν γίνει πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο για την αξιολόγηση παθολογικών καταστάσεων όπως η υπασβεστιαϊμία, η υπερασβεστιαϊμία και η μεταβολική διαταραχή των οστών (Dirks et al., 2018; Kutner and Brown, 2018; Marcinowska-Suchowierska et al., 2018; Tebben et al., 2016).

Η 1,25(OH)₂D λειτουργεί στον οργανισμό ως στεροειδής ορμόνη και δρα σε διάφορους ιστούς και συστήματα όπως στο έντερο, στους νεφρούς, στα οστά και στο ευρύτερο ανοσοποιητικό σύστημα, ρυθμίζοντας την έκκριση άλλων ουσιών, ενώ ελέγχει άμεσα ή έμμεσα περισσότερα από 200 γονίδια, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της απόπτωσης και της αγγειογένεσης. Οι διαταραχές στις λειτουργίες αυτές είναι συν τοις άλλοις και άμεσα συνυφασμένες με την καρκινογένεση (Grant, 2018; Jensen et al., 2001; Moukayed and Grant, 2013; Salehi-Tabar et al., 2012; Washington et al., 2011).

Όλες αυτές οι παρατηρήσεις έγιναν αφορμή για την επαναξιολόγηση της φυσιολογίας και της φαρμακολογικής δράσης της 1,25(OH)₂D, η οποία μερικά χρόνια πριν εθεωρείτο ότι περιορίζεται μόνο στη σκελετική υγεία.

1.2. Φωτοσύνθεση της προβιταμίνης D₃ στο δέρμα

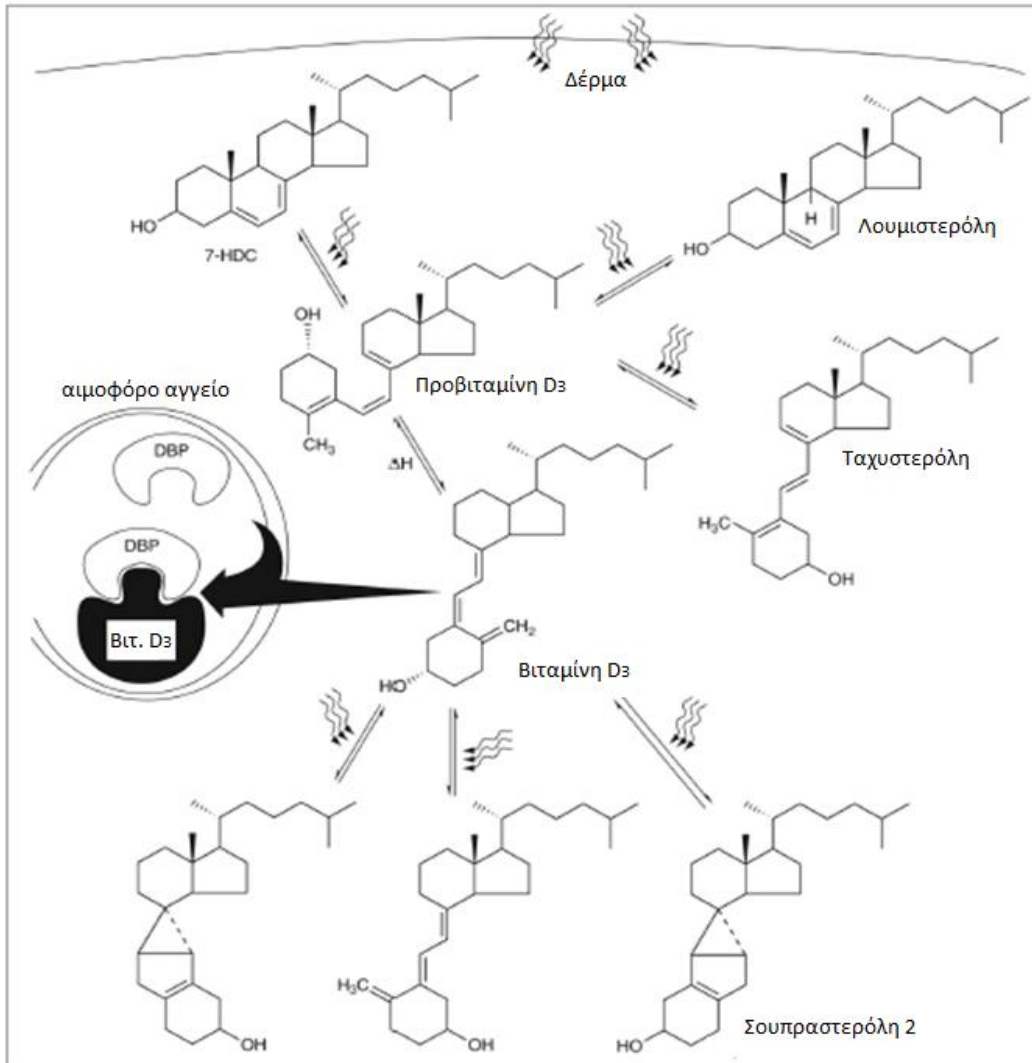
Η 7-δεϋδροχοληστερόλη, η οποία αποτελεί πρόδρομη ουσία της χοληστερόλης, βρίσκεται στο δέρμα. Κατά τη διάρκεια της έκθεσης του σώματος στην ηλιακή ακτινοβολία, η 7-δεϋδροχοληστερόλη απορροφά τα UVB φωτόνια μήκους κύματος 290-315 nm. Αυτή η διαδικασία προκαλεί τον μετασχηματισμό της 7-δεϋδροχοληστερόλης σε προβιταμίνη D₃. Οκτώ περίπου ώρες μετά το σχηματισμό της, η προβιταμίνη D₃ μετατρέπεται σε βιταμίνη D₃ μέσω διαδικασιών που εξαρτώνται από τη θερμοκρασία (Tian et al., 1994; Tian and Holick, 1999). Καθώς η προβιταμίνη D₃ μετατρέπεται σε βιταμίνη D₃, η δομή της μεταβάλλεται, διευκολύνοντας τη μεταφορά της βιταμίνης από τα κύτταρα του δέρματος στην κυκλοφορία του αίματος, μέσω της πρωτεΐνης μεταφορέα DBP (Εικόνα 1.2.1)(Holick, 1985).

Οτιδήποτε επηρεάζει τον αριθμό των φωτονίων UVB που απορροφώνται από την επιδερμίδα, επηρεάζει και τη φωτοσύνθεση της προβιταμίνης D₃. Η μελανίνη του δέρματος με το μεγάλο φάσμα απορρόφησης ακτινοβολίας που διαθέτει (290 – 700nm) απορροφά φωτόνια UVB και άρα μειώνει την παραγωγή D₃ από το δέρμα. Με παρόμοιο τρόπο, αντηλιακή προστασία με δείκτη προστασίας 8 απορροφά το 92% – 95% των UVB φωτονίων και άρα μειώνει την παραγωγή D₃ σε ανάλογα ποσοστά. Όσο πιο σκούρο το δέρμα ενός ανθρώπου ένεκα συγκέντρωσης μελανίνης, τόσο μικρότερη η δυνατότητα του να παράγει βιταμίνη D₃ (Holick, 1987).

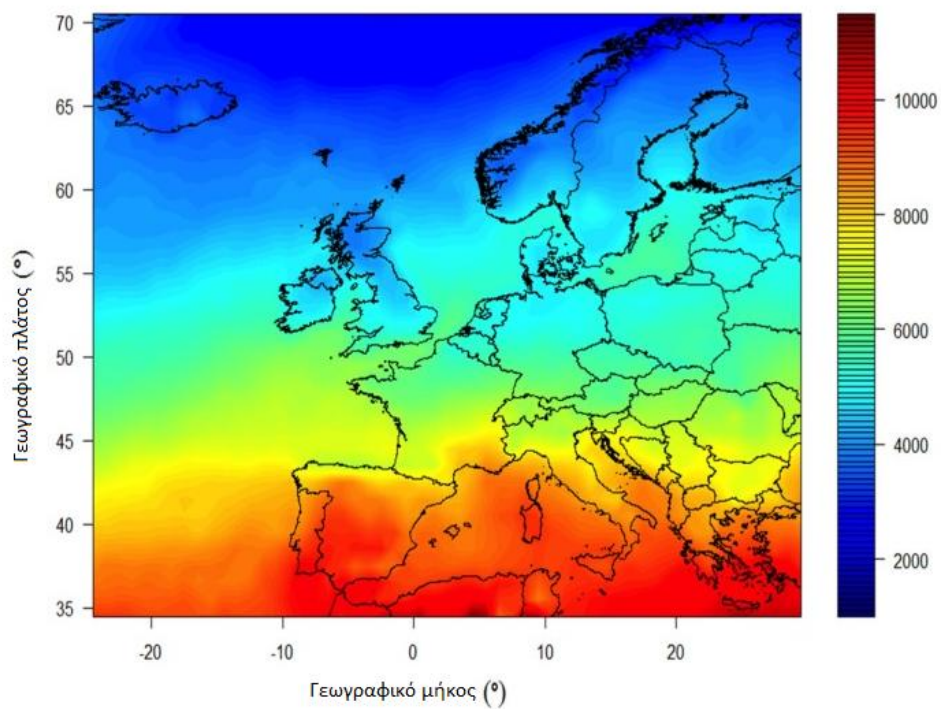
Η γωνία ζενίθ του ηλίου παίζει επίσης τεράστιο ρόλο στην παραγωγή της D₃. Ο νοητός άξονας που τέμνει κάθετα τον ορίζοντα μιας περιοχής και που εκτείνεται μέχρι τον ουράνιο θόλο ονομάζεται τοπικό ζενίθ. Η

γωνία μεταξύ του τοπικού ζενίθ και της ευθείας που ενώνει τη θέση του ατόμου με τον ήλιο ονομάζεται γωνία ζενίθ. Όσο πιο λοξή η γωνία ζενίθ τόσο μεγαλύτερη η «κατακράτηση» φωτονίων UVB από το όζον της στρατόσφαιρας, με αποτέλεσμα πολύ λίγα φωτόνια UVB να φθάνουν τελικά στην επιφάνεια της γης. Γι'αυτόν ακριβώς το ρόλο η διαβίωση σε τόπους με γεωγραφικό πλάτος πάνω από $\sim 35^\circ\text{N}$ έχει ως αποτέλεσμα ελάχιστη παραγωγή βιταμίνης D τους χειμερινούς μήνες, όπου οι ακτίνες του ηλίου είναι εντόνως πλάγιες (Holick, 1987). (Εικόνα 1.2.2) (O'Neill et al., 2016) Στον ίδιο λόγο οφείλεται και το γεγονός ότι η έκθεση στον ήλιο τις πρώτες πρωινές ώρες και τις προχωρημένες απογευματινές, δεν υποβοηθά τον οργανισμό για σύνθεση βιταμίνης D_3 . Επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα άτομα που ζουν σε μεγάλο υψόμετρο μπορεί να παράγουν περισσότερη D_3 , μια και εκεί υπάρχει λιγότερο όζον και άρα περισσότερα UVB φωτόνια καταλήγουν στο δέρμα. Το όζον απορροφά το 99% των φωτονίων UVB με μήκος κύματος 291-320 nm (Holick, 1987; Wacker and Holick, 2013).

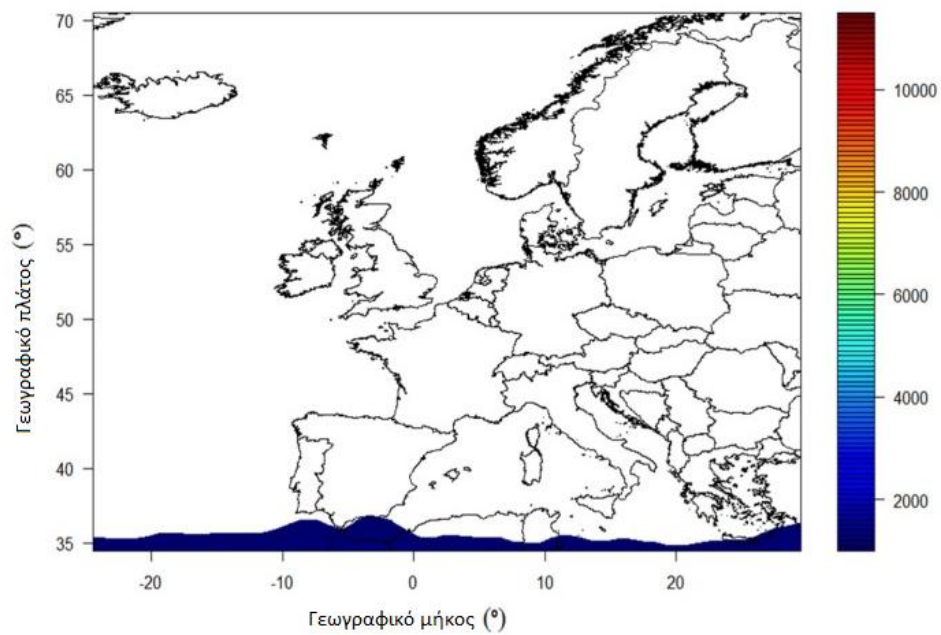
Η ρύπανση του περιβάλλοντος φαίνεται να διαδραματίζει και αυτή αρνητικό ρόλο στη δυνατότητα ενός οργανισμού να παράγει βιταμίνη D_3 , μια και λειτουργώντας ως «φίλτρο», μειώνει δραματικά τα φωτόνια UVB που φθάνουν τελικά στην ανθρώπινη επιδερμίδα (Hosseinpour et al., 2010). Παράλληλα, η ηλικία αποτελεί σημαντική τροποποιητική παράμετρο για την ενδογενή σύνθεση της βιταμίνης D_3 . Η συγκέντρωση της 7-δεϋδροχοληστερόλης στο δέρμα μειώνεται με το πέρασμα των ετών, όπως και η δυνατότητα του δέρματος να παράγει D_3 (Holick, 1987; Holick et al., 2009). Είναι αδύνατον να παραχθεί τοξική ποσότητα βιταμίνης στο δέρμα λόγω της εκτενούς έκθεσης του σώματος στην ηλιακή ακτινοβολία, αφού τόσο η προβιταμίνη D_3 όσο και η βιταμίνη D_3 φωτολύονται σε μια σειρά προϊόντων που στερούνται ουσιαστικής δράσεως επί του ασβεστίου (λουμιστερόλη, ταχυστερόλη, κ.άλλες – Εικόνα 1.2.1).



ΕΙΚΟΝΑ 1.2.1 ΦΩΤΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D₃ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ)(HOLICK, 1985)



(A)



(B)

ΕΙΚΟΝΑ 1.2.2 ΜΕΣΕΣ ΜΗΝΙΑΙΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ UVB ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΡΟ-ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D3 (Jm^{-2}) ΣΕ ΟΛΟΚΛΗΡΗ ΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟΥΝΙΟ (A) ΚΑΙ ΤΟΝ ΔΕΚΕΜΒΡΙΟ (B), ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΕΤΩΝ 2003-2012. Η ΚΛΙΜΑΚΑ ΞΕΚΙΝΑΕΙ 1000 Jm^{-2} (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ) (O'NEILL ET AL., 2016)

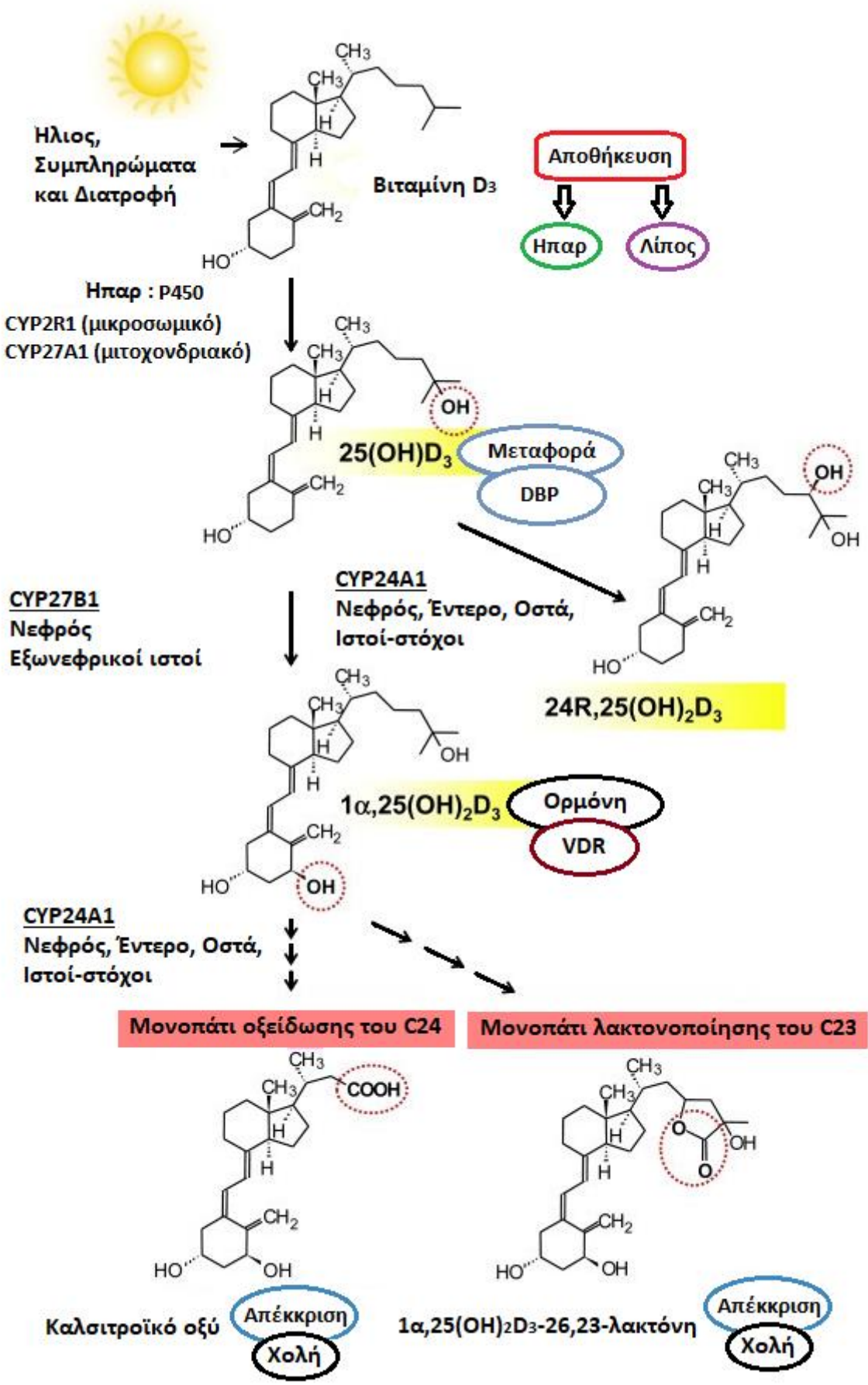
1.3. Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D

Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D περιλαμβάνει τη μετατροπή των μεταβολιτών της σε υδροξυλιωμένα προϊόντα. Το μεγαλύτερο ποσοστό της βιταμίνης D₃ που λαμβάνεται από το ήπαρ μετατρέπεται σε 25(OH)D₃ μέσω υδροξυλίωσης. Η αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο 25-υδροξυλάση, η δραστηριότητα του οποίου ρυθμίζεται από τη συγκέντρωση της βιταμίνης στο ήπαρ (Lips, 2006; Lorè et al., 1987).

Το ηπατικό ένζυμο CYP2R1, το οποίο ανήκει στο ενζυμικό σύστημα P450 ή κυτόχρωμα P450, φαίνεται να είναι η βασική 25-υδροξυλάση, όμως θεωρείται πως μια σειρά και άλλων ενζύμων κατέχουν δράση 25-υδροξυλάσης, με συνέπεια να συνεισφέρουν και αυτά στα επίπεδα της 25(OH)D₃ (Bikle, 2014). Η 25(OH)D₃, γνωστή και ως καλσιδιόλη ή καλσιφεδιόλη, απελευθερώνεται στο πλάσμα του αίματος όπου συνδέεται με την DBP προκειμένου να μεταφερθεί στους νεφρούς. Εκεί η 25(OH)D₃ υφίσταται περαιτέρω υδροξυλίωση προκειμένου να παραχθεί η 1,25(OH)₂D₃, η οποία αποτελεί την ενεργή μορφή της βιταμίνης D και καλείται καλσιτριόλη. Η καλσιτριόλη είναι μια σεκοστεροειδής ορμόνη που αλληλεπιδρά με περισσότερα από 2,500 γονίδια στον ανθρώπινο οργανισμό. Η αντίδραση της 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃ καταλύεται από την 25(OH)D 1α-υδροξυλάση, ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στα μιτοχόνδρια των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων του νεφρού. Το ίδιο ένζυμο εντοπίζεται επίσης στο πλακούντα, στα μονοκύτταρα και στα μακροφάγα (Gray et al., 1979; Stoffels et al., 2007; Weisman et al., 1979).

Σε αντίθεση με την 25-υδροξυλάση, μόνο ένα ένζυμο έχει αναγνωριστεί με δράση 25(OH)D 1α-υδροξυλάσης και αυτό είναι το CYP27B1 το οποίο επίσης ανήκει στο κυτόχρωμα P450. Παράγοντες που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του ενζύμου αυτού είναι οι συγκεντρώσεις της 1,25(OH)₂D₃, της παραθορμόνης, της καλσιτονίνης και του ασβεστίου. Όταν τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D₃ στην κυκλοφορία του αίματος είναι μειωμένα, τότε η παραγωγή της στους νεφρούς είναι υψηλή, ενώ όταν τα επίπεδα της είναι υψηλά, η σύνθεση της στους νεφρούς μειώνεται. Μια ακόμη υδροξυλίωση μπορεί να προκύψει στους νεφρούς, έτσι ώστε να παραχθεί ο μεταβολίτης 24,25(OH)₂D₃, ένας σχετικά ανενεργός μεταβολίτης, ιδιαίτερα αν συγκριθεί με την 1,25(OH)₂D₃. Αυτή η αντίδραση καταλύεται από την 25(OH)D₃ 24-υδροξυλάση, ένζυμο του κυτοχρώματος P450 (πρόκειται για το CYP24), το οποίο δύναται να υδροξυλιώσει τόσο την 25(OH)D₃ όσο και την 1,25(OH)₂D₃, ωστόσο ως πιο προτιμητέο υπόστρωμα για την 25(OH)D₃ 24-υδροξυλάση φαίνεται να είναι η 1,25(OH)₂D₃ (Chow et al., 2013; Christakos et al., 2010).

Μέσω αυτής της προτίμησης, η 25(OH)D₃ 24-υδροξυλάση περιορίζει τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D₃ στους ιστούς-στόχους, τόσο μέσω της επιτάχυνσης του καταβολισμού της 1,25(OH)₂D₃ σε 1,24,25(OH)₃D₃ με τελική παραγωγή καλσιτροϊκού οξέος, όσο και μέσω παραγωγής 24,25(OH)₂D₃ και έτσι μείωσης της διαθέσιμης 25(OH)D₃ για υδροξυλίωση (Christakos et al., 2010). (Εικόνα 1.3.1) (Jones et al., 2018) Επομένως, η βασική λειτουργία της 25(OH)D₃ 24-υδροξυλάσης είναι η απενεργοποίηση της βιταμίνης D₃.



ΕΙΚΟΝΑ 1.3.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ)(JONES ET AL, 2018)

1.4. Τρόπος μεταφοράς της βιταμίνης D

Σχεδόν όλη η βιταμίνη D που απορροφάται από την τροφή διατηρείται σε μια μη εστεροποιημένη μορφή, η οποία φαίνεται να αλληλεπιδρά με την επιφάνεια των χυλομικρών, με αποτέλεσμα η βιταμίνη να μεταφέρεται από τα χυλομικρά στο πλάσμα και από εκεί, είτε μέσω μιας πρωτεΐνης που δεσμεύει τη βιταμίνη D και καλείται DBP (Vitamin D Binding protein) στους περιφερικούς ιστούς και στο ήπαρ, είτε μέσω υπολειμμάτων χυλομικρών στο ήπαρ. Το 60% της βιταμίνης D του πλάσματος συνδέεται με την DBP προκειμένου να μεταφερθεί (HaddadJG Jr, 1979).

Στην ενδογενή παραγωγή της βιταμίνης D διαμέσου της UVB ακτινοβολίας, η βιταμίνη εισέρχεται στην κυκλοφορία αποκλειστικά μέσω της DBP, ενώ στην από του στόματος λήψη, εισέρχεται μέσω DBP και χυλομικρών. Η από του στόματος πρόσληψή της έχει ως αποτέλεσμα τη συγκέντρωση της 25(OH)D για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο ήπαρ, οδηγώντας έτσι πιο γρήγορα στον καταβολισμό της. Στην κυκλοφορία του αίματος απαντώνται οι εξής 6 μορφές (ή συμπλέγματα): ελεύθερη βιταμίνη D και δεσμευμένη με την DBP, ελεύθερη 25(OH)D και δεσμευμένη με την DBP, ελεύθερη 1,25(OH)₂D και δεσμευμένη με την DBP (Jorde and Grimnes, 2018).

Σε αντίθεση με τις υπόλοιπες λιποδιαλυτές βιταμίνες (A, E, K), η βιταμίνη D δεν αποθηκεύεται ιδιαιτέρως στο ήπαρ αλλά διανέμεται σε όλους τους ιστούς. Ο λιπώδης ιστός τείνει να παρουσιάζει τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις βιταμίνης D (Martinaityte et al., 2017).

Ίσως εκεί να οφείλεται και το γεγονός ότι οι παχύσαρκοι άνθρωποι με χαμηλά επίπεδα 25(OH)D απαιτούν μεγαλύτερες ποσότητες βιταμίνης D, από τα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα λιπώδους ιστού, προκειμένου να εξασφαλίσουν ικανοποιητικά επίπεδα στον ορό. Άλλοι ιστοί που συγκεντρώνουν 25(OH)D είναι οι νεφροί, οι πνεύμονες, η αορτή και η καρδιά. Σε αντίθεση με την 25(OH)D, η 1,25(OH)₂D διανέμεται ενδοκυττάρια, συνδεδεμένη αποκλειστικά με τους VDR (Vitamin D receptors) υποδοχείς. Οι υποδοχείς αυτοί έχουν αναγνωριστεί σε περισσότερους από 30 κυτταρικούς τύπους, όπως τα κύτταρα που διατηρούν την ομοιόσταση του ασβεστίου, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, τα ενδοκρινικά κύτταρα. Στα κύτταρα του εντέρου, η συγκέντρωση των υποδοχέων VDR είναι μικρή.

Οι VDRs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργικότητα της βιταμίνης D, καθώς επηρεάζουν την οστική πυκνότητα και την πιθανότητα κατάγματος, ενώ γενετικά ελαττώματά τους μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση ραχίτιδας εξαρτώμενης από τη βιταμίνη D τύπου 2 (VDDR II). Τόσο η ραχίτιδα εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D τύπου 2 (VDDR II) όσο και η ραχίτιδα εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D τύπου 1 (VDDR I), η οποία εκδηλώνεται όταν δεν λειτουργεί επαρκώς το ένζυμο 1α-υδροξυλάση–υπεύθυνο για τη μετατροπή της 25(OH)D σε καλσιτριόλη, είναι σπάνιες υπολειπόμενες αυτοσωμικές διαταραχές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υποασβεστιαϊμία, δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και πρώιμη εμφάνιση σοβαρής ραχίτιδας (Malloy and Feldman, 2010). Η DBP μεταφέρει το 95-99% της ολικής 25(OH)D στο αίμα,

με το εναπομείναν ελάχιστο ποσοστό αυτής, να μεταφέρεται με τη βοήθεια της αλβουμίνης και λιποπρωτεϊνών. Η συγγένεια της DBP με τις 25(OH)D, 24,25(OH)₂D, 25,26(OH)₂D είναι υψηλή, ενώ με την 1,25(OH)₂D αισθητά χαμηλότερη (Christopher-John L et al., 2017).

1.5. Το (ελαφρώς) διαφορετικό μεταβολικό μονοπάτι της D₂

Στο παρελθόν θεωρήθηκε πως η D₂ και η D₃ ακολουθούν ακριβώς την ίδια μεταβολική πορεία. Όμως, διαφορές στη χημεία των πλευρικών αλυσίδων στις 2 μορφές, σηματοδοτούν διαφορές και στη θέση της υδροξυλίωσης, κάτι που οδηγεί στην παραγωγή μοναδικών, βιολογικά ενεργών, μεταβολιτών. Πιο συγκεκριμένα, η παραγωγή, στο τελευταίο στάδιο του μονοπατιού του μεταβολίτη 1,24,25(OH)₃D₂ οδηγεί σε απενεργοποίηση της D₂ ενώ ο αντίστοιχος μεταβολίτης της D₃, ο 1,24,25(OH)₃D₃ πρέπει να υποστεί επιπρόσθετη οξείδωση για να απενεργοποιηθεί (Horst et al., 1986). (Εικόνα 1.3.1) Όπως διαπιστώθηκε στην περίπτωση της D₃, η τελευταία στη σειρά υδροξυλίωση από την 24-υδροξυλάση στους νεφρούς, συμβαίνει μόνο αφού έχει προηγηθεί υδροξυλίωση με την 25-υδροξυλάση. Κάτι τέτοιο δεν είναι προαπαιτούμενο για τη βιταμίνη D₂. Επιστημονικά δεδομένα καταλήγουν στο ότι η υδροξυλίωση της D₂ με την 24-υδροξυλάση μπορεί να λάβει χώρα στο ήπαρ με αποτέλεσμα την παραγωγή 24(OH)D₂. Στην πορεία, αυτή μετατρέπεται στους νεφρούς σε 1,24(OH)₂D₂, μεταβολίτη με χαμηλή συγγένεια προς τον VDR σε σχέση με αυτή των 1,25(OH)₂D₃ και 1,24(OH)₂D₃ (Horst et al., 1986; Mawer et al., 1998).

Η μεγαλύτερη συγγένεια της D₃ και των μεταβολιτών της με την 25-υδροξυλάση, την DBP και τον υποδοχέα της βιταμίνης D, καθώς και το γεγονός ότι η D₃ δεν μεταβολίζεται κατευθείαν σε 24(OH)D, αιτιολογούν την υπεροχή της στην αποκατάσταση των επιπέδων της 25(OH)D, συγκριτικά με τη D₂ (Armas et al., 2004). Αν και έχουν κατά καιρούς διατυπωθεί διάφορες απόψεις περί της υπεροχής αυτής, με τάση να την αμφισβητήσουν, ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 8 σχετικών RCTs αποδεικνύει πως η χορήγηση D₃ είναι πολύ πιο αποδοτική στην αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D από τη D₂ (Tripkovic et al., 2012). Σε ανάλογα συμπεράσματα καταλήγει και μελέτη των Dejeve et al (Dereje et al., 2017).

1.6. Διατροφικές πηγές Βιταμίνης D

Η βιταμίνη D μπορεί να προσληφθεί από τη διατροφή καθώς και από εμπλουτισμένα τρόφιμα και συμπληρώματα, είτε ως εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₂) είτε ως χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₃). Και οι 2 αυτές μορφές βιταμίνης D είναι λιποδιαλυτές (Pludowski et al., 2018).

Η εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₂) μπορεί να προσληφθεί σε περιορισμένες ποσότητες από μανιτάρια, γάλα και βούτυρο μετά από έκθεση αυτών των τροφίμων σε υπεριώδη ακτινοβολία (UV-B) (Vaes et al., 2017). Παρόλο που τα άγρια μανιτάρια περιέχουν μεγαλύτερες ποσότητες εργοκαλσιφερόλης από τα καλλιεργούμενα, η ποσότητα της βιταμίνης D₂ των δεύτερων μπορεί να αυξηθεί σημαντικά εάν αυξηθεί η έκθεσή τους στη UV-B ακτινοβολία (Pludowski et al., 2018). Ο χρόνος και η ποσότητα της έκθεσης των

μυκήτων και των ζυμομυκήτων σε UV-B ακτινοβολία επηρεάζει την ποσότητα της εργοκαλσιφερόλης που συντίθεται (EFSA Panel on Dietetic Products, 2016).

Κύριες πηγές για την πρόσληψη χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνης D₃) αποτελούν οι τροφές ζωικής προέλευσης, όπως τα λιπαρά ψάρια (π.χ. σολωμός, ρέγγα, σκουμπρί), το λάδι από συκώτι ψαριών, το ήπαρ των ζώων, το κρέας και τα προϊόντα του, οι κρόκοι αυγών, το βούτυρο και το γάλα. Την υψηλότερη φυσική περιεκτικότητα σε βιταμίνη D₃ έχουν τα ψάρια, ιδιαίτερα τα λιπαρά ψάρια, το ήπαρ των ψαριών και ο κρόκος αυγού (Pludowski et al., 2018)(Vaes et al., 2017). Μάλιστα, έχει διαπιστωθεί ότι η περιεκτικότητα σε βιταμίνη D₃ στον κρόκο σχετίζεται άμεσα με την περιεκτικότητα της τροφής της κότας σε βιταμίνη D₃. Όσον αφορά την περιεκτικότητα της βιταμίνης D₃ σε προϊόντα κρέατος, ποικίλλει και εξαρτάται από την περιεκτικότητά τους σε λιπαρά, την περιεκτικότητα της ζωτροφής σε βιταμίνη D και το γεωγραφικό πλάτος όπου βόσκουν τα ζώα (EFSA Panel on Dietetic Products, 2016).

Στον πίνακα 1.6.1 παρατίθεται ενδεικτικά η περιεκτικότητα κάποιων τροφίμων σε βιταμίνη D (<https://nutritiondata.self.com/foods-00010200000000000000-w.html>, 1/3/2019).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.6.1 ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Τρόφιμα (ανά μερίδα 100 γραμμαρίων)	Βιταμίνη D (IU)
Έλαιο από συκώτι ψαριού	10001
Ωμή ρέγγα	1628
Κονσερβοποιημένος σολωμός	763
Πέστροφα	628
Κονσερβοποιημένη σαρδέλα	480
Ολόκληρο αυγό	188
Βούτυρο, αλατισμένο	56
Χοιρινό λουκάνικο, ωμό	52
Σουηδικό τυρί	44

1.7. Εμπλουτισμός των τροφίμων με βιταμίνη D

Στον Καναδά, ο εμπλουτισμός συγκεκριμένων τροφίμων με βιταμίνη D είναι υποχρεωτικός εδώ και χρόνια, συνεισφέροντας μέγιστα στην εξάλειψη παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με την υποβιταμίνωση σε D. Έτσι, για παράδειγμα, το συσκευασμένο γάλα εμπεριέχει το 44% της ημερήσιας συνιστώμενης πρόσληψης βιταμίνης D ανά 250 ml. Όλες οι μαργαρίνες είναι εμπλουτισμένες με βιταμίνη D (530 IU/100g) (Calvo et al., 2004).

Στην Αμερική, ο εμπλουτισμός δεν είναι υποχρεωτικός, εκτός από το γάλα που τιτλοφορείται «εμπλουτισμένο». Η βιταμίνη D που προστίθεται στις τροφές αφορά συνήθως μίγμα κρυσταλλικής D₂ και D₃ καθώς και σε ρητίνες αυτών, οι οποίες προέκυψαν από αντίστοιχες ακτινοβολίες εργοκαλιφερόλης (D₂) και χοληκαλιφερόλης (D₃). Στην Αυστραλία, οι φυτικές μαργαρίνες εμπλουτίζονται υποχρεωτικά με βιταμίνη D (Dhaussy, 2014). (Πίνακας 1.7.1)

Σε πολλές χώρες της Ευρώπης, όπως και στην Ελλάδα, υπάρχουν τρόφιμα όπως δημητριακά προγεύματος έτοιμα για κατανάλωση (Ready To Eat Cereals), ψωμί και μαργαρίνες, στα οποία έχει προστεθεί βιταμίνη D.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.7.1 ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΜΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΣΤΙΣ Η.Π.Α, ΣΤΟΝ ΚΑΝΑΔΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ (Pitz et al., 2018)

Τροφή (μερίδα)	Η.Π.Α	Καναδάς	Φινλανδία
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΑΝΑ ΜΕΡΙΔΑ σε µg (1 µg=40 INTERNATIONALUNITS)			
Εμπλουτισμός (συνήθως υποχρεωτικός)			
Αγελαδινό γάλα (250 ml ή 1 φλιτζάνι)	2,5–5,0*	2,5–5,0**	2,5
Μαργαρίνη/Λιπαρά αλείμματα (10 g)		1,5–3,0**	2,0
Εμπλουτισμός επιλεγμένων προϊόντων			
Γιαούρτι	1,5–5,0 ανά 170g	1,0 ανά 100g	0,5–1,0 ανά 100 g
Τυρί φέτα (16 g)	1,5		
Χυμός πορτοκάλι (125 ml ή 1/2 ποτήρι)	1,25	1,25	1,25
Φυτικό γάλα όπως σόγιας, βρώμης ή αμυγδάλου (250 ml ή 1 φλιτζάνι)	1,5–3,0	1,5–3,0	1,9–3,75
Μαργαρίνη 10 g	0,75–5,0		
Ψωμί (100 g)	2,25		1,7
Δημητριακά, έτοιμα προς κατανάλωση(1/2–3/4 φλιτζάνι)	1–2,5	1,0	3,0 ανά 100 g

* Ο FDA το 2016 επέτρεψε τον εθελοντικό "διπλασιασμό" της υποχρεωτικής βιταμίνης D στο γάλα.

** Ο οργανισμός Health Canada θα απαιτήσει διπλασιασμό των υποχρεωτικών ποσών μέχρι το 2020.

1.8. Συνιστώμενη Ημερήσια πρόσληψη Βιταμίνης D

Ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D, η 1,25(OH)₂D, ρυθμίζει πολλαπλές διεργασίες στον οργανισμό, εμφανίζοντας βιολογική δράση στα οστά, στους παραθυρεοειδείς αδένες, στο έντερο, στους νεφρούς αλλά και σε όλο το σώμα. Για τον καθορισμό των διατροφικών τιμών αναφοράς της βιταμίνης D, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) αξιολόγησε τα διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία που αφορούν τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της 25(OH)D ορού και των δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία.

Ως βιοδείκτης των επιπέδων βιταμίνης D στον οργανισμό χρησιμοποιήθηκε η συγκέντρωση της 25(OH)D ορού, η οποία αντιπροσωπεύει τόσο την ποσότητα της βιταμίνης D που σχηματίζεται από την 7-δεϋδροχοληστερόλη μετά από έκθεση σε UVB ακτινοβολία όσο και αυτήν που προσλαμβάνεται από διατροφικές πηγές (EFSA, 2017; EFSA Panel on Dietetic Products, 2016; Hollis and Wagner, 2013).

Η EFSA εξέτασε πρώτα τα διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία από παρεμβατικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης, αναφορικά με τη συγκέντρωση της 25(OH)D στον ορό και τις επιπτώσεις της στη μυοσκελετική υγεία, στην οστική πυκνότητα (BMD–Bone Mineral Density), στο περιεχόμενο των οστών σε ανόργανα στοιχεία (BMC–Bone Mineral Content), στην οστεομαλάκυνση, στην οστεοπόρωση, στην πρόκληση πτώσεων και καταγμάτων και στην απορρόφηση ασβεστίου σε ενήλικες. Επιπρόσθετα, αφού αξιολόγησε στοιχεία αναφορικά με τις επιπτώσεις της ανεπάρκειας ή της έλλειψης βιταμίνης D σε μη μυοσκελετικές παθήσεις, όπως στις καρδιαγγειακές παθήσεις και στον καρκίνο, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι συγκεντρώσεις 25(OH)D ορού κάτω από 20ng/mL αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης δυσμενών επιπτώσεων για την υγεία (EFSA, 2017; EFSA Panel on Dietetic Products, 2016).

Για τον καθορισμό των διατροφικών τιμών αναφοράς της βιταμίνης D για όλες τις ηλικιακές και εθνοτικές ομάδες, ως τιμή αναφοράς χρησιμοποιήθηκε η συγκέντρωση 20ng/mL 25(OH)D στον ορό. Σύμφωνα με την EFSA, απαιτείται η πρόσληψη 600 IU/ημέρα βιταμίνης D για να επιτευχθεί συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό κοντά στα 20ng/mL ή και παραπάνω, υπό την προϋπόθεση ότι η σύνθεση βιταμίνης D από το δέρμα είναι ελάχιστη. Σε αντίθετη περίπτωση, οι διατροφικές απαιτήσεις είναι χαμηλότερες ή ακόμη και μηδενικές (EFSA, 2017; EFSA Panel on Dietetic Products, 2016). (Πίνακας 1.8.1)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.8.1 ΕΠΑΡΚΗΣ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

	Βιταμίνη D (IU/μέρα)
Άντρες (≥18 ετών)	600*
Γυναίκες (≥18 ετών)	600*

*υπό την προϋπόθεση ότι η σύνθεση βιταμίνης D από το δέρμα είναι ελάχιστη

Στον πίνακα 1.8.2 αναφέρονται οι συνιστώμενες ημερήσιες προσλήψεις (ΣΗΠ) βιταμίνης D στους ενήλικες σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές άλλων οργανισμών (EFSA Panel on Dietetic Products, 2016).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.8.2 ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΗΜΕΡΗΣΙΕΣ ΠΡΟΣΛΗΨΕΙΣ (ΣΗΠ) ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

	SACN (2016)	D-A-CH (2015)	NCM (2014)	NL (2012) ^(ι)	IOM (2011)	WHO/FAO (2004) ^(α)	Afssa (2001)	SCF (1993)	DH (1991) ^(β)
Ηλικία (έτη)	≥18	≥19	18-74	18-69	19-70	19-50	20-74	18-64	19-64
ΣΗΠ (IU/ημέρα)	400 ^(ν)	800 ^(δ)	400 ^(ε)	400 ^(δ)	600 ^(στ)	200	200 ^(ζ)	0-400 ^(η)	0
Ηλικία (έτη)						51-65			
ΣΗΠ (IU/ημέρα)						400			
Ηλικία (έτη)			≥75	≥70	≥71	≥66	≥75	≥65	≥65
ΣΗΠ (IU/ημέρα)			800 ^(ν)	800 ^(ν)	800 ^(στ)	600	400-600	400	400

^(α) πληθυσμιακή πρόσληψη αναφοράς (ΠΠΑ) υπό την προϋπόθεση μη ενδογενούς σύνθεσης βιταμίνης D

^(β) διατροφικές τιμές αναφοράς αναθεωρημένες από το SACN

^(ν) ΠΠΑ

^(δ) επαρκής ημερήσια πρόσληψη υπό την προϋπόθεση μη ενδογενούς σύνθεσης βιταμίνης D

^(ε) ΠΠΑ υπό την προϋπόθεση ενδογενούς σύνθεσης βιταμίνης D. ΠΠΑ 800 IU/ημέρα σε περίπτωση ελάχιστης ή καθόλου έκθεσης στον ήλιο το καλοκαίρι

^(στ) ΠΠΑ υπο την προϋπόθεση ελάχιστης έκθεσης στον ήλιο

^(ζ) πληθυσμοί με κανονική έκθεση στον ήλιο

^(η) αποδεκτά όρια πρόσληψης. Μηδενική πρόσληψη σε περίπτωση επαρκούς ενδογενούς σύνθεσης, 400 IU/ημέρα για νεότερους ενήλικες σε περίπτωση ελάχιστης ενδογενούς σύνθεσης

^(ι) Συμβούλιο Υγείας της Ολλανδίας

1.9. 25(OH)D: Ο επικρατέστερος διαγνωστικός δείκτης των επιπέδων της βιταμίνης D στον ανθρώπινο οργανισμό

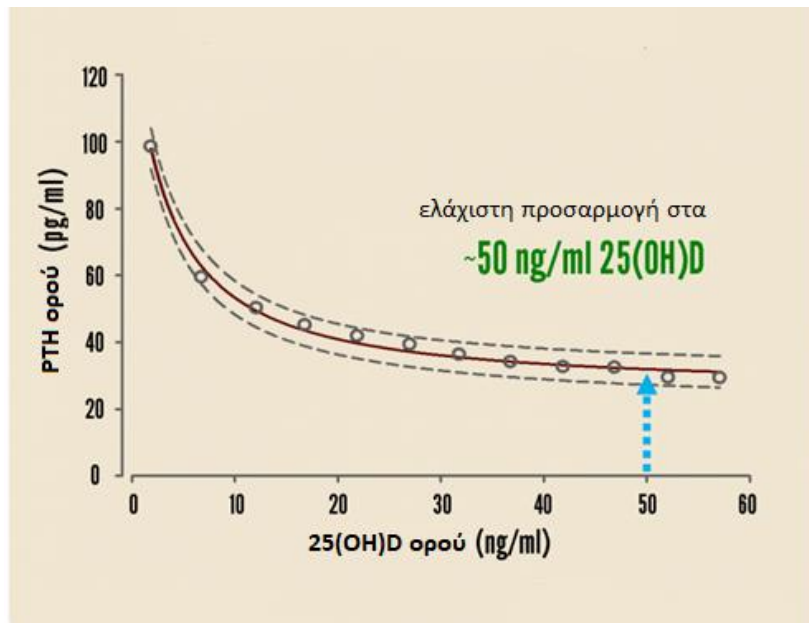
Τόσο η 25(OH)D όσο και η 1,25(OH)₂D ανιχνεύονται στο αίμα προκειμένου να διαπιστωθεί μια σειρά καταστάσεων για τον άνθρωπο. Η 25(OH)D αποτελεί τον ενδεδειγμένο διαγνωστικό δείκτη προκειμένου να διαπιστώσουμε τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ανθρώπινο οργανισμό. Προτιμάται σε σχέση με την 1,25(OH)₂D κυρίως λόγω της θεωρίας του χρόνου ημίσειας ζωής των ουσιών αυτών. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βιταμίνης D είναι σχεδόν 24 ώρες και άρα η συγκέντρωσή της στον ορό δίνει εικόνα μόνο για την πιο πρόσφατη έκθεση στη UVB και για την πρόσφατη κατανάλωση τροφίμων – πηγών ή συμπληρωμάτων

βιταμίνης D (Clemens et al., 1982). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της 1,25(OH)₂D είναι σχεδόν 4 ώρες και η παραγωγή της εξαρτάται εντόνως από τις ανάγκες ενός οργανισμού σε ασβέστιο (GRAY et al., 1978). Οι πιο πάνω λόγοι είναι οι βασικότεροι ώστε να μην αξιοποιούνται οι δυο αυτοί δείκτες για την εκτίμηση των επιπέδων της βιταμίνης D στον οργανισμό. Απεναντίας, ο χρόνος ημίσειας ζωής της 25(OH)D είναι περίπου 3 εβδομάδες (Clemens et al., 1986). Παράλληλα, η παραγωγή 25(OH)D στο ήπαρ εξαρτάται κυρίως από τη συγκέντρωση του υποστρώματος και δεν επηρεάζεται ιδιαίτερω από άλλους παράγοντες.

Πρόσφατα επιστημονικά στοιχεία ωστόσο υποδεικνύουν ότι λόγω μιας σειράς παραγόντων, όπως α) η εύκολη διάχυση της βιταμίνης D σε μια σειρά κυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, β) η επίδραση του συστήματος μεγαλίνης–κουμπουλίνης που προμηθεύει το κύτταρο με βιταμίνη D αλλά και 25(OH)D και γ) της ενδοκυττάριας ύπαρξης ενζύμων μετατροπής της βιταμίνης D, όπως η 25–υδροξυλάση και η 1α-υδροξυλάση, η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης D του ορού πρέπει να προτιμάται έναντι της 25(OH)D, επειδή αντικατοπτρίζει καλύτερα τα επίπεδα της ενδοκυττάριας βιταμίνης D (Jorde and Grimnes, 2018).

1.10. Επιθυμητά επίπεδα 25(OH)D

Στο παρελθόν, ως έλλειψη βιταμίνης D χαρακτηρίζονταν τα επίπεδα της 25(OH)D σε τιμές κάτω των 10 ng/ml αφού σε αυτές τις περιπτώσεις, τόσο η 1,25(OH)₂D όσο και το ασβέστιο πέφτουν σε σημαντικά χαμηλά επίπεδα (Auwerx et al., 1987; Need et al., 2008). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας καθόρισε ως ανεπάρκεια βιταμίνης D (vitamin D insufficiency), επίπεδα της 25(OH)D κάτω από τα 20 ng/ml (Osteoporosis, 2003). Παραταύτα, μια ομάδα επιστημόνων ειδικών στη βιταμίνη D, θεωρεί την έλλειψη σε αυτή τη λιποδιαλυτή βιταμίνη ταυτόσημη με επίπεδα 25(OH)D κάτω από 20 ng/ml και την ανεπάρκεια ταυτόσημη με επίπεδα 25(OH)D κάτω από τα 30 ng/ml (Holick, 2007). Το βασικό επιχείρημα για αυτήν την παραδοχή είναι πως η παραθορμόνη, της οποίας τα επίπεδα στο αίμα σχετίζονται αντίστροφα με την 25(OH)D, μειώνεται όσο αυξάνεται η 25(OH)D, φτάνοντας σε σχετικό πλατώ, όταν η 25(OH)D αγγίζει τα 30ng/ml. Αξίζει να σημειωθεί πως υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν πως το απόλυτο πλατώ για την παραθορμόνη αντιστοιχεί σε επίπεδα της 25(OH)D κοντά στα 50 ng/ml (Εικόνα 1.10.1) (Ginde et al., 2012).



ΕΙΚΟΝΑ 1.10.1 ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ (PTH) ΒΑΣΕΙ ΤΗΣ 25(OH)D (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ)(<https://www.grassrootshealth.net/document/pth-vitamin-d/>)

Από το 2011, η Αμερικανική Ενδοκρινολογική Εταιρεία έχει καθορίσει ως ανεπάρκεια σε βιταμίνη D, επίπεδα της 25(OH)D ίσα με 21-29 ng/ml και ως έλλειψη, αντιστοίχως επίπεδα της 25(OH)D κάτω από τα 20 ng/ml (Holick et al., 2011). Σε ανάλογα επίπεδα κυμαίνονται και οι οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης κλινικών ενδοκρινολόγων.

Στηριζόμενοι σε μια σειρά επιδημιολογικών μελετών, 48 ερευνητές από όλο τον κόσμο μελετούν τη βιταμίνη D, οι οποίοι συνιστούν και την επιστημονική επιτροπή του δικτύου grassrootshealth, επιμένουν πως τιμές της 25(OH)D κοντά στα 20 ng/ml μπορεί να «προστατεύσουν» μόνο από το ενδεχόμενο εμφάνισης ραχίτιδας και πως οι ενδεικνυόμενες τιμές της 25(OH)D που σχετίζονται με τη μέγιστη σκελετική αλλά και εξωσκελετική υγεία, είναι αυτές που κυμαίνονται από 40–60 ng/ml (www.grassrootshealth.net).

Στον αντίποδα αυτών των αναφορών, το τμήμα συμπληρωμάτων διατροφής των Διεθνών Ινστιτούτων Υγείας των Η.Π.Α. ενστερνίζεται πιο μετριοπαθείς αναφορές και καθορίζει ως έλλειψη βιταμίνης D επίπεδα της 25(OH)D κάτω από τα 12 ng/ml και ως ανεπάρκεια αντιστοίχως επίπεδα 12-20 ng/ml (<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>). Σχετικά μετριοπαθείς είναι και οι οδηγίες της Mayo Clinic που παρουσιάζουν ως επάρκεια τα επίπεδα της 25(OH)D σε τιμές 25-80 ng/ml. (Πίνακας 1.10.1)

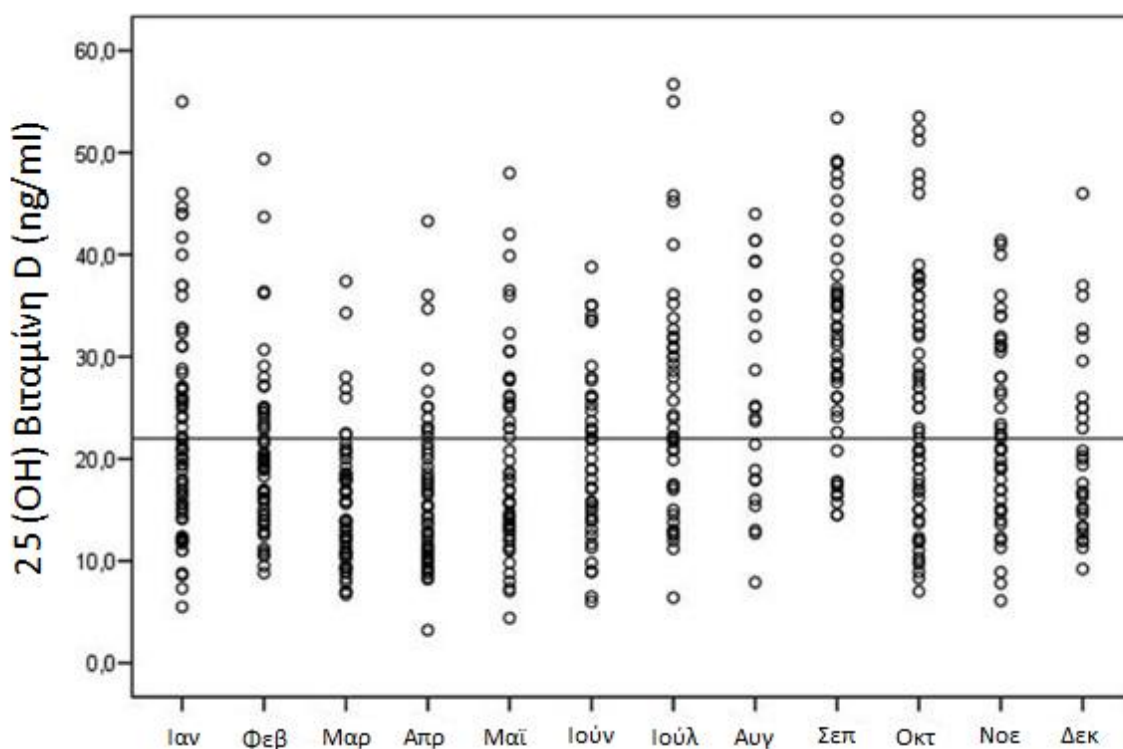
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.10.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ 25(OH)D ΟΡΟΥ (http://bone.aace.com/presentations/Vitamin_D_Deficiency_formatted.pdf)

Endocrine Society	Institute of Medicine	Mayo Clinic	American Association of Clinical Endocrinologists
Έλλειψη: ≤20 ng/ml	Έλλειψη: ≤12 ng/ml	Σοβαρή έλλειψη: ≤10 ng/ml	Έλλειψη: ≤30 ng/ml
Ανεπάρκεια: 21-29 ng/ml	Ανεπάρκεια: 12-20 ng/ml	Ήπια έως μέτρια ανεπάρκεια: 10-24 ng/ml	
Επιθυμητό: ≥30 ng/ml	Επιθυμητό: ≥20 ng/ml	Επιθυμητό: 25-80 ng/ml	Επιθυμητό: 30-50 ng/ml

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τις Κλινικές και Οικονομικές Επιπτώσεις της Οστεοπόρωσης, της Οστεοαρθρίτιδας και των Μυοσκελετικών Νόσων (ESCEO) θεωρεί τα 20 ng/ml ως την ελάχιστη ενδεικνυόμενη τιμή της 25(OH)D για το γενικό πληθυσμό και για ασθενείς με οστεοπόρωση, προκειμένου να θωρακιστεί η σκελετική τους υγεία. Ο ίδιος φορέας επισημαίνει πως στα άτομα της 3^{ης} ηλικίας με υψηλό ρίσκο για κατάγματα, οι ελάχιστες επιθυμητές τιμές της 25(OH)D είναι τα 30 ng/ml (Boonen et al., 2013).

1.11. Επιπολασμός υποβιταμίνωσης D στον ενήλικο Ελληνικό πληθυσμό

Η υποβιταμίνωση D αποτελεί γεγονός για τον ενήλικο πληθυσμό της Ευρώπης, σε βαθμό που κάποιοι ερευνητές να αναρωτιούνται αν αυτή η κατάσταση έχει πανδημικά χαρακτηριστικά (Cashman et al., 2016). Η συγκεκριμένη υποβιταμίνωση προβληματίζει και την Ελλάδα, κάτι που διαφαίνεται από μια σειρά επιστημονικών ερευνών που έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία χρόνια. Η πλειονότητα των επιστημονικών ερευνών αφορούν παιδιά και εφήβους, ωστόσο υπάρχουν και περιορισμένα δεδομένα από δείγματα ενηλίκων. Το 57,7% των φαινομενικά υγιών ενηλίκων ατόμων που διερευνήθηκαν (553 γυναίκες και 72 άνδρες) σε μελέτη των Singhellakis et al παρουσίασαν κατά τη διάρκεια του έτους, τιμές 25(OH)D χαμηλότερες των 22ng/ml, τιμή που εκλήφθηκε στη μελέτη ως η χαμηλότερη φυσιολογική (Singhellakis PN, Malandrinou FCh, Psarrou CJ, Danelli AM, Tsalavoutas SD, 2011). (Εικόνα 1.11.1)



ΕΙΚΟΝΑ 1.11.1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ 25(OH)D ΟΡΟΥ ΣΤΟΥΣ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΥΓΙΕΙΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΥΟ ΦΥΛΩΝ ΑΝΑ ΜΗΝΑ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ) (SINGHELLAKIS ET AL, 2011)

Σε άλλη μελέτη των Chroni et al, όλα τα υγιή ενήλικα άτομα που διερευνήθηκαν παρουσίαζαν ανεπάρκεια βιταμίνης D (μέση τιμή $18,4\text{ng/ml} \pm 5,6\text{ng/ml}$, $p=0,01$) (Chroni et al., 2016). Μελέτη των Goula et al σε 164 ενήλικες ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, κατέληξε ότι μόνο το 3% των ασθενών (5 άτομα) παρουσίαζαν επαρκή επίπεδα 25(OH)D (Goula et al., 2015). Ανάμεσα σε υγιείς ενήλικες καπνιστές, ο επιπολασμός της έλλειψης βιταμίνης D (τιμές $<20\text{ng/ml}$) ανευρέθη σε ποσοστό 50,3% σε μελέτη των Kassi et al (Kassi et al., 2015). Μελέτη των Siasos et al κατέδειξε ποσοστό 88% των ασθενών με στεφανιαία νόσο να παρουσιάζουν έλλειψη σε βιταμίνη D (μέση τιμή $16,4\text{ng/ml}$) (Siasos et al., 2013). Μελέτη των Vallianou et al ανάμεσα σε 490 υγιείς ενήλικες, έδειξε επαρκή επίπεδα 25(OH)D ($>30\text{ng/ml}$) σε μόλις 120 άτομα, ενώ παράλληλα επιβεβαίωσε και τον κανόνα που θέλει τον επιπολασμό υποβιταμίνωσης D πιο συχνό σε υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα (Πίνακας 1.11.1) (Vallianou et al., 2012).

Ακόμα και σε εντόνως ηλιόλουστα μέρη της Ελλάδας, όπως η Κρήτη και η Καλαμάτα, το φαινόμενο της υποβιταμίνωσης D παρουσιάζει ομολογουμένως μεγάλες διαστάσεις, ιδιαίτερα σε ηλικίες 65+ (Dretakis et al., 2010; Paparetrou et al., 2008). Άλλη μελέτη των Grigoriou et al έδειξε πως το 87,7% των ενήλικων που εξετάστηκαν είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D, γεγονός που αποδόθηκε στον ευρύτερο τρόπο ζωής των συμμετεχόντων (Grigoriou et al., 2018).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.11.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΟΡΟΥ (VALLIANOU ET AL., 2012)

	Κατηγορίες Βιταμίνης D			Pvalue
	<20ng/mL (N=135)	20-30ng/mL (N=217)	>30ng/mL (N=120)	
Φύλο - Άντρες, N(%)	47 (35)	84 (39)	55 (46)	0,19
Ηλικία (χρόνια)	51±17	46±15	40±14	<0,001
Οικογενειακή Κατάσταση, N(%)				
Ελεύθερος	37 (27)	72 (33)	52 (43)	0,17
Παντρεμένος	85 (63)	126 (58)	58 (48)	
Χωρισμένος	9 (6,7)	14 (6,5)	5 (4,2)	
Χήρος	4 (3,0)	5 (2,3)	5 (4,2)	
Έκθεση στον ήλιο (ώρες)	8,0±2,6	9,3±2,6	11±2,1	<0,001
Φυσική Άσκηση, N(%)				
Καθιστική ζωή	33 (24)	47 (22)	12 (10)	0,01
Μέτρια	81 (60)	126 (58)	74 (62)	
Υψηλή	21 (16)	44 (20)	34 (28)	
Κάπνισμα (ναι vs όχι), N(%)	28 (21)	77 (35)	45 (38)	0,005
Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι (ναι vs όχι)(%)	87 (65)	127 (59)	59 (50)	0,04
MedDietScore, 0-55	29,9±4,56	29,7±4,21	29,5±3,66	0,77
Κατανάλωση αλκοόλ, N (%)				
Ποτέ	55 (41)	86 (40)	30 (25)	0,02
Σπάνια (<1 φορά/ημέρα)	53 (39)	80 (37)	48 (40)	
Συχνά (≥1 φορά/ημέρα)	27 (20)	51 (24)	42 (35)	

1.12. Συνιστώμενη δοσολογία βιταμίνης D για τη θεραπεία της έλλειψης ή της ανεπάρκειας

Η έλλειψη βιταμίνης D έχει συσχετισθεί τεκμηριωμένα με παθολογικές καταστάσεις που αφορούν κυρίως τη σκελετική υγεία και λιγότερο την εξωσκελετική, όπως αυτοάνοσα και καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνο διαφόρων ιστών, νευρολογικές ασθένειες. Ωστόσο, η 1,25(OH)₂D επηρεάζει την έκφραση μεγάλου τμήματος του ανθρώπινου γονιδιώματος την ίδια στιγμή που ο υποδοχέας της βιταμίνης D εντοπίζεται στα περισσότερα κύτταρα και ιστούς (Cannell et al., 2008; Pearce and Cheetham, 2010). Κατά συνέπεια, καθίσταται ζωτικής σημασίας τόσο η αντιμετώπιση της έλλειψης/ανεπάρκειας της βιταμίνης D (επίπεδα 25(OH)D>30ng/ml) όσο και η διατήρηση της συγκέντρωσής της σε φυσιολογικά επίπεδα.

Για την αντιμετώπιση της έλλειψης βιταμίνης D στους ενήλικες προτείνεται η λήψη 50000 IU βιταμίνης D μία φορά την εβδομάδα ή 6000 IU ημερησίως για χρονικό διάστημα 8 εβδομάδων και στη συνέχεια, για τη διατήρηση των επιπέδων της εντός φυσιολογικών ορίων, (25(OH)D άνω των 30 ng/ml) προτείνεται η λήψη 1500-2000 IU βιταμίνης D ημερησίως. Όσον αφορά την έλλειψη βιταμίνης D σε παχύσαρκους ενήλικες, ασθενείς με σύνδρομο δυσαπορρόφησης και ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία επηρεάζουν τον

μεταβολισμό της βιταμίνης, προτείνεται η λήψη 6000-10000 IU βιταμίνης D ημερησίως, ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης 3000-6000 IU/ημέρα (Holick et al., 2011).

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό συχνά εμφανίζουν έλλειψη βιταμίνης D. Επομένως απαιτείται η λήψη σκευασμάτων βιταμίνης D ώστε η συγκέντρωσή της να φτάσει σε φυσιολογικά επίπεδα. Παράλληλα, στους ασθενείς αυτούς απαιτείται παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό (Holick et al., 2011).

Σε περιπτώσεις υπερβολικής πρόσληψης βιταμίνης D και αναλόγων της μπορεί να προκληθούν συμπτώματα όπως ανορεξία, κόπωση, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, απώλεια βάρους, πολουρία, εφίδρωση, κεφαλαλγία, δίψα, ζάλη καθώς και υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου στο πλάσμα και στα ούρα. Για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών λόγω τοξικότητας, συνίσταται διακοπή της λήψης βιταμίνης D και επανενυδάτωση. Έλεγχος της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο πλάσμα απαιτείται από τους ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακολογικές δόσεις βιταμίνης D αρχικά μία ή δύο φορές την εβδομάδα και στη συνέχεια ανά τακτά χρονικά διαστήματα, όπως επίσης και κάθε φορά που εμφανίζεται ναυτία ή έμετος (British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society, 2017).

Σύμφωνα με το Συμβούλιο Τροφίμων και Διατροφής του Αμερικανικού Ινστιτούτου Ιατρικής, πρόσληψη ποσότητας βιταμίνης D μικρότερης από 10000 IU/ημέρα συνήθως δε σχετίζεται με εμφάνιση τοξικών συμπτωμάτων, ενώ δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες από 50000 IU/ημέρα για αρκετές εβδομάδες ή μήνες σχετίζονται συχνά με τοξικότητα. Σύμφωνα με άλλες μελέτες, μπορούν να ληφθούν μέχρι και 10000 IU/ημέρα από υγιείς ενήλικες χωρίς κάποια τοξικότητα, για χρονικό διάστημα έως και 6 μήνες. Τέλος, σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων, πρόσληψη μέχρι και 4000 IU/ημέρα είναι ασφαλής για ενήλικες και παιδιά άνω των 11 ετών (UK Medicines Information (UKMi) pharmacists, 2017)(National Osteoporosis Society, 2013).

1.13. Συνιστώμενη συχνότητα χορήγησης της βιταμίνης D

Στην Ελληνική αγορά κυκλοφορούν σκευάσματα βιταμίνης D₃ ποικίλων δοσολογιών για καθημερινή λήψη, ενώ αυτά που προορίζονται για εβδομαδιαία ή μηνιαία λήψη εμπεριέχουν είτε 10.000 IU/ml πόσιμου διαλύματος είτε 25.000 IU/ml πόσιμου διαλύματος είτε 100.000 IU/ml πόσιμου διαλύματος. Η δοσολογία που συνιστάται να λάβει ένα άτομο με επίπεδα 25(OH)D κάτω του φυσιολογικού καθορίζεται από τον ειδικό, όμως το αν αυτή η δοσολογία είναι ιδανικό να χορηγείται σε καθημερινή, εβδομαδιαία ή μηνιαία βάση αποτελεί πεδίο επιστημονικών αντιπαραθέσεων.

Από το 2011, η Αμερικανική Ενδοκρινολογική εταιρεία έχει εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές στις οποίες συμπεριλαμβάνονται και οι δυο στρατηγικές χορήγησης της βιταμίνης D. Αναφέρει δηλαδή ότι, όλοι οι ενήλικες που παρουσιάζουν έλλειψη βιταμίνης D θα πρέπει να τους χορηγούνται 50.000 IU D₂ ή D₃ μια

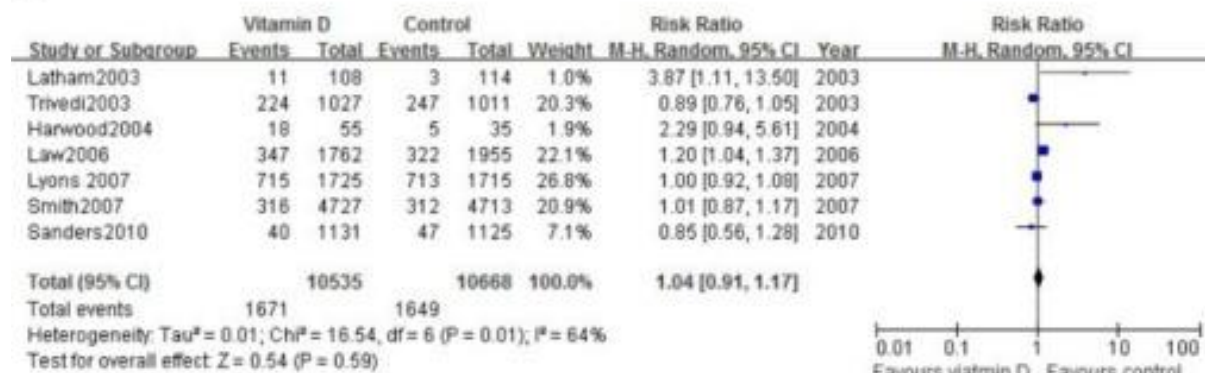
φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες ή το ισοδύναμο των 6000 IU σε καθημερινή βάση προκειμένου να επιτευχθούν τιμές 25(OH)D στον ορό μεγαλύτερες των 30ng/ml.

Το επιχείρημα των υπέρμαχων της πρόσληψης βιταμίνης D σε εβδομαδιαία ή μηνιαία βάση αφορά κυρίως τη συμμόρφωση του ασθενούς, ενώ μια σειρά επιστημονικών δεδομένων υποστηρίζει ότι η χορήγηση βιταμίνης D πρέπει να λαμβάνει χώρα σε καθημερινή βάση (Bruyère et al., 2015). Πιο συγκεκριμένα, οι Bruce W. Hollis και Carol L. Wagner σε κλινική ανασκόπηση του 2013 αναφέρουν ότι η βιταμίνη D είναι πολύ πιο προσβάσιμη από την 25(OH)D για εσωτερικοποίηση από τα περισσότερα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού, πλην των κυττάρων που εκφράζει το σύστημα μεγαλίνης–κουμπιλίνης, των νεφρών και του παραθυρεοειδή αδένου. Επομένως, η αυτούσια βιταμίνη D αξιοποιείται ευκολότερα από τα περισσότερα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού (λόγω χαμηλότερης διασύνδεσης με τη VDB πρωτεΐνη) σε σχέση με την 25(OH)D, η οποία εμφανίζει πολύ ισχυρό δεσμό με αυτήν την πρωτεΐνη. Το γεγονός αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στο σχεδιασμό μιας μελέτης και στην τελική απόφαση για το αν θα δοθεί βιταμίνη D₃ σε ημερήσια, εβδομαδιαία ή μηνιαία δόση και είναι αυτός ο λόγος που πιθανόν εξηγεί την ασυμφωνία των αποτελεσμάτων μελετών παρέμβασης με βιταμίνη D₃ σε περιπτώσεις λοιμώξεων και καρκίνου (Hollis and Wagner, 2013).

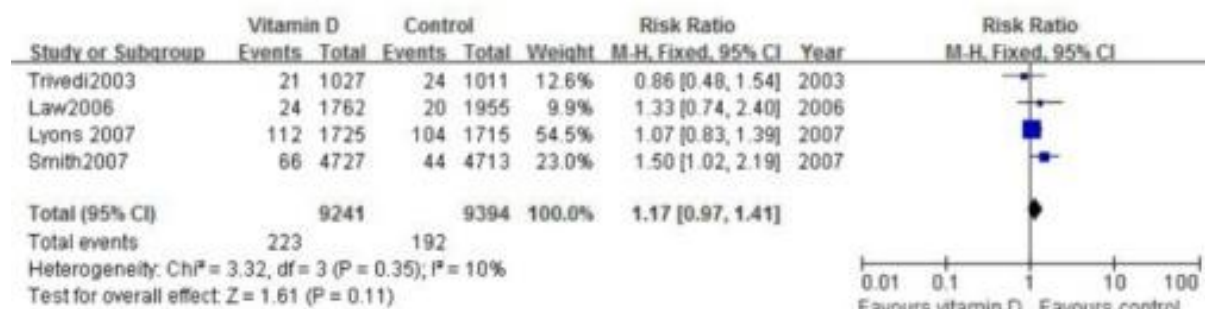
Στηριζόμενοι στο μικρό χρόνο ημίσειας ζωής της βιταμίνης D₃ (24 ώρες) και στις ανωτέρω διαπιστώσεις, οι Rolf Jorde και G. Grimnes το 2018 αναφέρουν σε ανασκόπηση πως σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις της βιταμίνης D στην υγεία του ανθρώπου πιθανόν να χάνονται όταν αυτή χορηγείται σε διαλλειματικές δόσεις και προτείνουν η βιταμίνη D να δίνεται επι καθημερινής βάσεως σε όλες τις μελέτες παρέμβασης (Jorde and Grimnes, 2018).

Παράλληλα, μετά-ανάλυση των Ya Ting Zheng et al κατέληξε στο συμπέρασμα πως η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D σε μεγάλες δόσεις διαλλειματικής συχνότητας πιθανόν δεν είναι αποτελεσματική στην πρόληψη θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, καταγμάτων και πτώσεων σε ηλικιωμένους ενήλικες (Εικόνα 1.13.1) (Zheng et al., 2015).

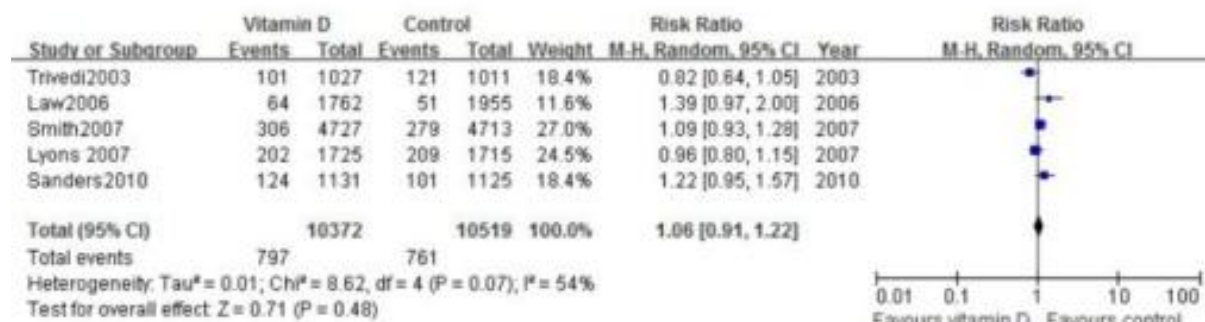
A



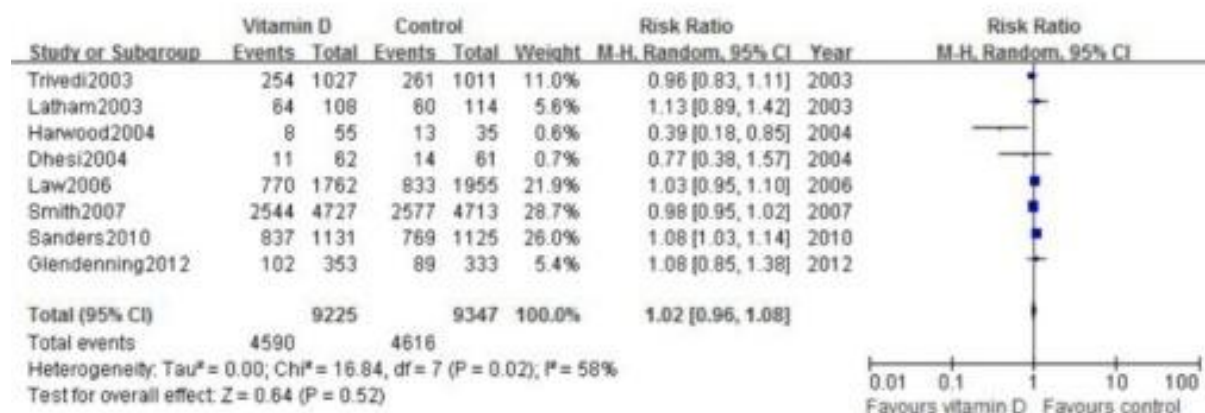
B



C



D

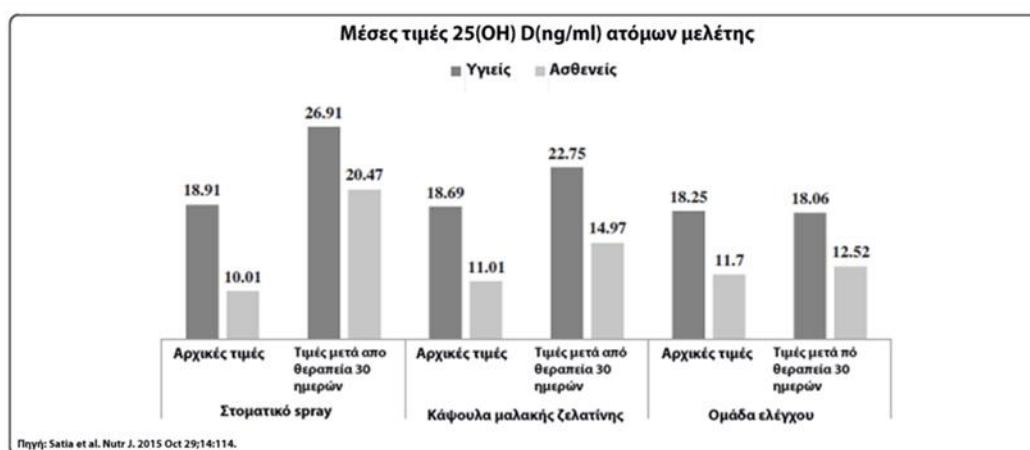


ΕΙΚΟΝΑ 1.13.1 ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΝΟΛΙΚΗΣ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ (Α), ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΙΣΧΙΟΥ (Β), ΜΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ (C), ΠΤΩΣΗΣ (D) ΣΤΟΥΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ, ΔΙΑΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ (ZHENG ET AL., 2015)

1.14. Από του στόματος χορηγούμενο εκνέφωμα σκευάσματος βιταμίνης D₃ : μια νέα φαρμακοτεχνική μορφή

Τα σκευάσματα χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνης D₃) που κυκλοφορούν στην Ελληνική αγορά, συναντώνται σε μορφή ταμπλέτας, αναβράζοντος δισκίου, κάψουλας, πόσιμης σταγόνας και υπο μορφή από του στόματος εκνεφώματος. Η κλασική στοματική οδός ενδέχεται να μην οδηγεί στην επίτευξη επιθυμητών επιπέδων 25(OH)D σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, όπως για παράδειγμα παιδιά και ηλικιωμένους ή άτομα με δυσκαταποσία ή δυσαπορρόφηση (Narang and Sharma, 2011; Nibha and Pancholi, 2012). Μάλιστα, άτομα με δυσαπορρόφηση μπορεί να χρειάζονται 2 με 3 φορές μεγαλύτερη δοσολογία από τη συνήθη προκειμένου να επιτύχουν επάρκεια βιταμίνης D (Holick et al., 2011; Pramyothin and Holick, 2012).

Το 2015, δημοσιεύτηκε η πρώτη κλινική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε συμπλήρωμα υπο μορφή στοματικού εκνεφώματος βιταμίνης D₃ και η οποία διεξήχθη στην Ινδία. Η μελέτη σύγκρινε την απορρόφηση συμπληρώματος βιταμίνης D₃ 1000 IU σε μορφή στοματικού εκνεφώματος, με ένα συμπλήρωμα ίσων διεθνών μονάδων, σε μορφή μαλακής κάψουλας, σε δείγμα υγιών και ασθενών εθελοντών με σύνδρομο δυσαπορρόφησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν 1,9 φορές μεγαλύτερη απορρόφηση για το σκεύασμα σε μορφή στοματικού εκνεφώματος στους υγιείς (μέση ποσοστιαία αύξηση από τη βάση 43% vs. 22%, $p < 0,0001$) και 2,6 φορές στους ασθενείς (118% vs. 36%, $p < 0,005$), σε σχέση με το αντίστοιχο σε μορφή μαλακής κάψουλας (Εικόνα 1.14.1) (Satia et al., 2015).



ΕΙΚΟΝΑ 1.14.1 ΜΕΣΕΣ ΤΙΜΕΣ 25(OH)D ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΙΧΑΝ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ SATIA ET AL (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ) (SATIA ET AL., 2015)

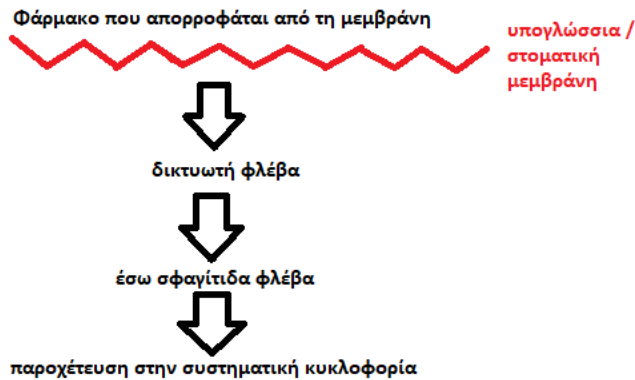
Το 2016, μελέτη ερευνητών του Πανεπιστημίου του Ulster σε 22 υγιείς ενήλικες, η οποία διεξήχθη τη χειμερινή περίοδο με χρονικό διάστημα παρέμβασης 4 εβδομάδων, έδειξε πως το στοματικό εκνέφωμα βιταμίνης D₃ 3000IU (Dlux 3000 BetterYou, 1 ψεκασμός=3000 IU D₃), αποτελεί μια ισοδύναμη σε

αποτελεσματικότητα εναλλακτική της χορήγησης κάψουλας ιδίων διεθνών μονάδων, σε υγιείς ενήλικες (Todd et al., 2016). Μετά από σύγκριση της παραπάνω μελέτης με τη μελέτη των Satia et al φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα του στοματικού εκνεφώματος είναι σχεδόν ίδια σε υγιή πληθυσμό (43% και 44%, αντίστοιχα) με σημαντικές όμως διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα της μαλακής κάψουλας (22% και 51%) κάτι που πιθανόν να δικαιολογείται από το γεγονός ότι σε Ασιατικό πληθυσμό (όπως οι Ινδοί) εντοπίζεται συχνότερα μειωμένη δυνατότητα απορρόφησης θρεπτικών συστατικών από το έντερο (Menzies et al., 1999; Todd et al., 2016).

Το 2017, η ομάδα ερευνητών του Ulster διεξήγαγε νέα μελέτη με το ίδιο σκεύασμα (Dlux 3000 BetterYou) σε 42 αθλητές Γαελικού ποδοσφαίρου (Ιρλανδέζικο άθλημα) καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι, σε σχέση με το εικονικό σκεύασμα, το ενεργό στοματικό εκνέφωμα κατάφερε μέσα σε 12 εβδομάδες να εξαλείψει τις ανεπάρκειες (50% των αθλητών) και τις ελλείψεις (22% των αθλητών) σε βιταμίνη D₃ που παρουσίαζαν οι αθλητές προ παρέμβασης (Todd et al., 2017).

Η αποτελεσματικότητα του στοματικού εκνεφώματος των 3000IU D₃ στην αποκατάσταση των επιπέδων της 25(OH)D έχει διερευνηθεί και σε τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη που θέλησε να εξετάσει αν και κατά πόσο η εξάλειψη της ανεπάρκειας/έλλειψης βιταμίνης D θα μπορούσε να βοηθήσει στη μείωση της συμπτωματολογίας των ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS). Η μελέτη επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα του στοματικού εκνεφώματος στην αποκατάσταση των επιπέδων της 25(OH)D μέσα σε 12 εβδομάδες σε σχέση με το εικονικό σκεύασμα και την επαγόμενη μείωση της συμπτωματολογίας των ασθενών με IBS (Tazzyman et al., 2015).

Η επιλογή της χορήγησης βιταμίνης D₃ υπό μορφή στοματικού εκνεφώματος (1 ψεκασμός=3000 IU χοληκαλσιφερόλης) ως μέσο παρέμβασης στην παρούσα μελέτη, έγινε λόγω της μοναδικής ευκολίας στη λήψη (ένας ψεκασμός ανεξαρτήτως ώρας λήψης ή απόστασης από τα γεύματα, καμία εξάρτηση από νερό) και της αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας του προϊόντος, έτσι όπως διαπιστώθηκε από τη μελέτη βιοδιαθεσιμότητας του σκευάσματος εκνεφώματος, που διεξήγαγε η παρασκευάστρια εταιρεία το 2012 στη φαρμακευτική σχολή του Πανεπιστημίου του Cardiff.



ΕΙΚΟΝΑ 1.14.2 ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ) (HASSANALI, 2013)

Η εν λόγω μελέτη έδειξε πως το συγκεκριμένο γαλακτοποιημένο σκεύασμα βιταμίνης D₃ με μενθόλη διαπερνά τις βασικές μεμβράνες της στοματικής κοιλότητας και μάλιστα ως καλύτερη περιοχή ψεκασμού προτάθηκε από τους ερευνητές η περιοχή εσωτερικάτης παρειάς (innercheek) (Hassanali, 2013). (Εικόνα 1.14.2)

1.15. Βιταμίνη D και σκελετική υγεία

Η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στην υγεία των οστών, τόσο κατά τη διάρκεια διαμόρφωσης του σκελετού όσο και μετέπειτα, στη διατήρηση της σκελετικής υγείας στους ενήλικες όλων των ηλικιών (Holick, 1996). Έλλειψη βιταμίνης D στα παιδιά έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ραχίτιδας, ενώ στους ενήλικες ανεπαρκείς ποσότητες βιταμίνης D στον οργανισμό μπορεί να προκαλέσουν αύξηση του ρυθμού μεταβολισμού των οστών, ελάττωση της οστικής πυκνότητας και ευθραυστότητα των οστών, προδιαθέτοντας με αυτό τον τρόπο σε αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης κατάγματος και στην εμφάνιση οστεομαλάκυνσης (Laird et al., 2010; Wintermeyer et al., 2016). Επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν τη συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και χαμηλότερης οστικής πυκνότητας, υψηλής οστικής ανακατασκευής και υψηλότερης συχνότητας κατάγματος (Lips and van Schoor, 2011).

Κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου, τα οστά υφίστανται συνεχώς ανακατασκευή (bone remodeling). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της δράσης κυρίως δύο κατηγοριών οστικών κυττάρων, των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών. Οι οστεοβλάστες είναι υπεύθυνοι για το σχηματισμό των οστών, εκκρίνοντας κολλαγόνο προς σχηματισμό της θεμέλιας ουσίας η οποία στη συνέχεια μεταλλοποιείται, ενώ οι οστεοκλάστες συντελούν στην απορρόφηση του οστού εκκρίνοντας πρωτεολυτικά ένζυμα και ιόντα υδρογόνου. Επίσης, στη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής, συμμετέχουν και τα οστεοκύτταρα τα οποία προκύπτουν από τους οστεοβλάστες μόλις περιβληθούν από ασβεστοποιημένο πλέγμα (Hadjidakis and Androulakis, 2006; Rucci, 2008).

Η οστική ανακατασκευή αποσκοπεί στη διατήρηση της σκελετικής ακεραιότητας, στην επιδιόρθωση μικροφθορών στην οστική θεμέλια ουσία και στη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου στο πλάσμα (Raggatt and Partridge, 2010). Η διαδικασία αυτή βασίζεται στην εξισορρόπηση ανάμεσα στην απορρόφηση του οστού από τις οστεοκλάστες και στον οστικό σχηματισμό από τους οστεοβλάστες. Οι λειτουργίες των δύο αυτών οστικών κυττάρων είναι στενά συζευγμένες μεταξύ τους. Διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ οστεοκλαστικής/οστεοβλαστικής δραστηριότητας οδηγεί στην εμφάνιση διαφόρων σκελετικών παθήσεων. Συστηματικοί παράγοντες όπως η καλσιτριόλη, η παραθορμόνη (PTH), η αυξητική ορμόνη, οι θυρεοειδικές ορμόνες, τα γλυκοκορτικοειδή και οι φυλετικές ορμόνες, όπως επίσης και τοπικοί παράγοντες, ρυθμίζουν τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής (Hadjidakis and Androulakis, 2006; Rucci, 2008).

Η μεταλλοποίηση των οστών αποτελεί μία παθητική διαδικασία, η οποία πραγματοποιείται εφόσον υπάρχει επαρκής ποσότητα διαθέσιμου ασβεστίου και βιταμίνης D. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, διεγείρει την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου από το έντερο, δημιουργώντας τις βέλτιστες συνθήκες για τη μεταλλοποίηση των οστών. Εάν στον οργανισμό υπάρχουν ανεπαρκείς ποσότητες βιταμίνης D, μειώνεται η εντερική απορρόφηση ασβεστίου, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του στο αίμα, γεγονός το οποίο σηματοδοτεί τη σύνθεση και έκκριση της PTH. Η αύξηση των επιπέδων της PTH στον ορό διεγείρει α) το σχηματισμό $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ μέσω υδροξυλίωσης της $25(\text{OH})\text{D}$ στον νεφρό και β) τις οστεοκλάστες προς αποικοδόμηση της οστικής μάζας (οστική απορρόφηση), απελευθερώνοντας με αυτό τον τρόπο ασβέστιο στην κυκλοφορία. Η PTH προκαλεί επίσης υποφωσφαταιμία, αυξάνοντας την απέκκριση φωσφόρου. Στην καινούρια σταθερή κατάσταση, αποκαθίσταται η απορρόφηση του ασβεστίου εις βάρος της αυξημένης οστικής απορρόφησης και τα επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ορού βρίσκονται εντός των φυσιολογικών επιπέδων λόγω αυξημένης PTH. Ταυτόχρονα, παρατηρείται αυξημένη αλκαλική φωσφατάση και χαμηλά επίπεδα φωσφόρου. Η οστική απώλεια αυξάνεται σε καταστάσεις παρατεταμένης ανεπάρκειας βιταμίνης D, λόγω αύξησης της PTH και κατά συνέπεια αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας έναντι της οστεοβλαστικής, οδηγώντας στην εμφάνιση οστεοπόρωσης. Η ραχίτιδα και η οστεομαλάκυνση προκύπτουν από την αύξηση της συσσώρευσης μη ασβεστοποιημένου οστεοειδούς ιστού, λόγω των χαμηλών επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στο σκελετό και του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που προκύπτουν από την έλλειψη βιταμίνης D (Hill and Aspray, 2017; Holick, 1996; Lips and van Schoor, 2011). (Εικόνα 1.15.1)

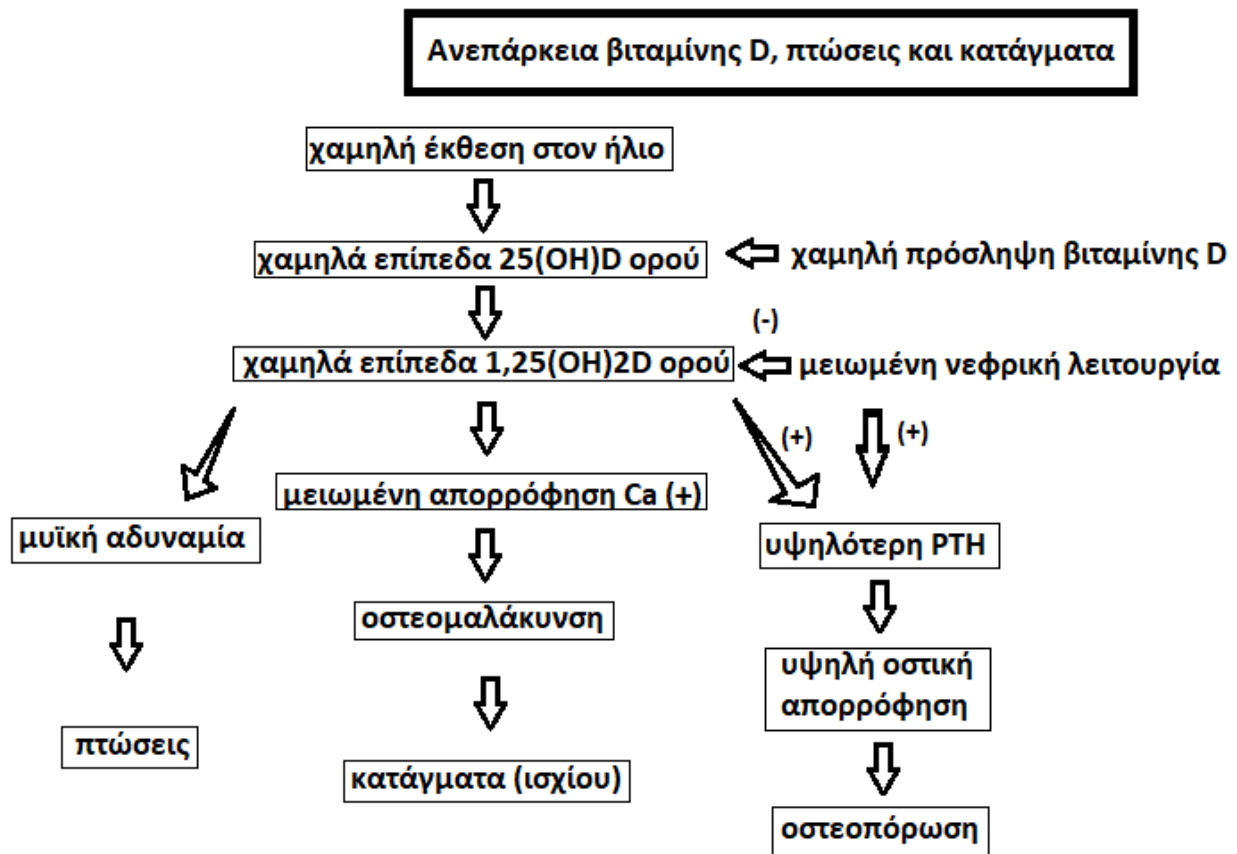
Η ελάττωση της οστικής πυκνότητας και αντοχής συσχετίζεται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, με πιο συχνή την πρόκληση κατάγματος στο ισχίο, στη σπονδυλική στήλη και στον καρπό. Αυτό έχει σημαντικό κόστος τόσο στην υγεία και στην ποιότητα ζωής των ασθενών, όσο και στην αύξηση της θνησιμότητας. Αν και το πεδίο δεν είναι ξεκάθαρο, υπάρχουν επιστημονικές μελέτες που υποδηλώνουν ότι η χορήγηση βιταμίνης D σε περιπτώσεις ατόμων με ανεπάρκεια ή έλλειψη, συμβάλλει τόσο στην ενίσχυση της οστικής πυκνότητας και της μυϊκής λειτουργίας, ελαττώνοντας με αυτό τον τρόπο τον κίνδυνο πρόκλησης

κατάγματος, όσο και στη ρύθμιση της δράσης των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών στον μεταβολισμό των οστών (Laird et al., 2010). (Πίνακας 1.15.1)

Παραταύτα και σύμφωνα και με τις τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές του Ελληνικού ιδρύματος Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ), για τη μείωση του κινδύνου των καταγμάτων δε συνιστάται η χορήγηση μόνο βιταμίνης D ή μόνο ασβεστίου, αλλά ο συνδυασμός τους. Το πόρισμα του ΕΛΙΟΣ καταλήγει συμπερασματικά πως η χορήγηση ασβεστίου (1000–1200 mg ημερησίως) και βιταμίνης D (800 IU/ημερησίως) σε ηλικιωμένους ασθενείς (>65ετών) , επιφέρει μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων ισχίου, καθώς και μείωση των πτώσεων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.15.1 ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D (ΚΑΙ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ (Laird et al., 2010)

Μελέτη	N	Φύλο	Μέση Ηλικία (έτη)	Θεραπεία	Διάρκεια	Αποτελέσματα
Heikinheimo et al. 1992	320	A/Θ	75-84	150,000-300,000 IU D ₂ ετησίως	5 έτη	-24% στα κατάγματα
	479	A/Θ	>85	150,000-300,000 IU D ₂ ετησίως	5 έτη	
Lips et al. 1996	2578	A/Θ	80	400 IU D ₃ /ημέρα	3,5 έτη	Καμία επίδραση
Peacock et al. 2000	438	A/Θ	74	800 IU D ₃ /ημέρα	4 έτη	Καμία επίδραση
Meyer et al. 2002	1144	A/Θ	84	400 IU D ₃ /ημέρα	2 έτη	Καμία επίδραση
Trivedi et al. 2003	2686	A/Θ	75	100 000 IU D ₃ 4 μήνες	5 έτη	-33% στα κατάγματα ισχίου, πύξη και σπονδύλων
Grant et al. 2005	2675	A/Θ	77	800 IU D ₃ /ημέρα	2 έτη	Καμία επίδραση
Sato et al. 2005	96	Θ	74	1, 000 IU D ₂ /ημέρα	2 έτη	Μείωση κατάγματος ισχίου
Law et al. 2006	3717	A/Θ	85	1,100 IU D ₂ /ημέρα	10 μήνες	Καμία επίδραση
Lyons et al. 2006	3440	A/Θ	84	100000 IU D ₂ 4 μήνες	3 έτη	Καμία επίδραση
Smith et al. 2007	9440	A/Θ	79	300 000 IU D ₂ /ημέρα	3 έτη	Καμία επίδραση
Chapuy et al. 1992	3270	Θ	84	800 IU D ₃ & 1200 mg Ca/ημέρα	2 έτη	-43% καταγμάτων ισχίου & -32% μη σπονδυλικών καταγμάτων
Dawson Hughes et al. 1997	389	A/Θ	71	700 IU D ₃ & 500 mg Ca/ημέρα	3 έτη	Μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων
Chapuy et al. 2002	583	Θ	85	800 IU D ₃ & 1200 mg Ca/ημέρα	2 έτη	Καμία επίδραση
Harwood et al. 2004	76	Θ	82	800 IU D ₃ & 1000 mg Ca/ημέρα	1 έτος	Καμία επίδραση
Larsen et al. 2004	9605	A/Θ	74	400 IU D ₃ & 1000 mg Ca/ημέρα	3 έτη	-16% κινδύνου κατάγματος
Porthouse et al. 2005	3314	Θ	70	800 IU D ₃ & 1000 mg Ca/ημέρα	25 μήνες	Καμία επίδραση
Grant et al. 2005	2638	A/Θ	77	800 IU D ₃ & 1000 mg Ca/ημέρα	2 έτη	Καμία επίδραση
Jackson et al. 2006	36282	Θ	62	400 IU D ₃ & 500 mg Ca/ημέρα	7 έτη	Καμία επίδραση
Pfeifer et al. 2009	242	A/Θ	77	800 IU D ₃ & 1000 mg Ca/ημέρα	2 έτη	Καμία επίδραση



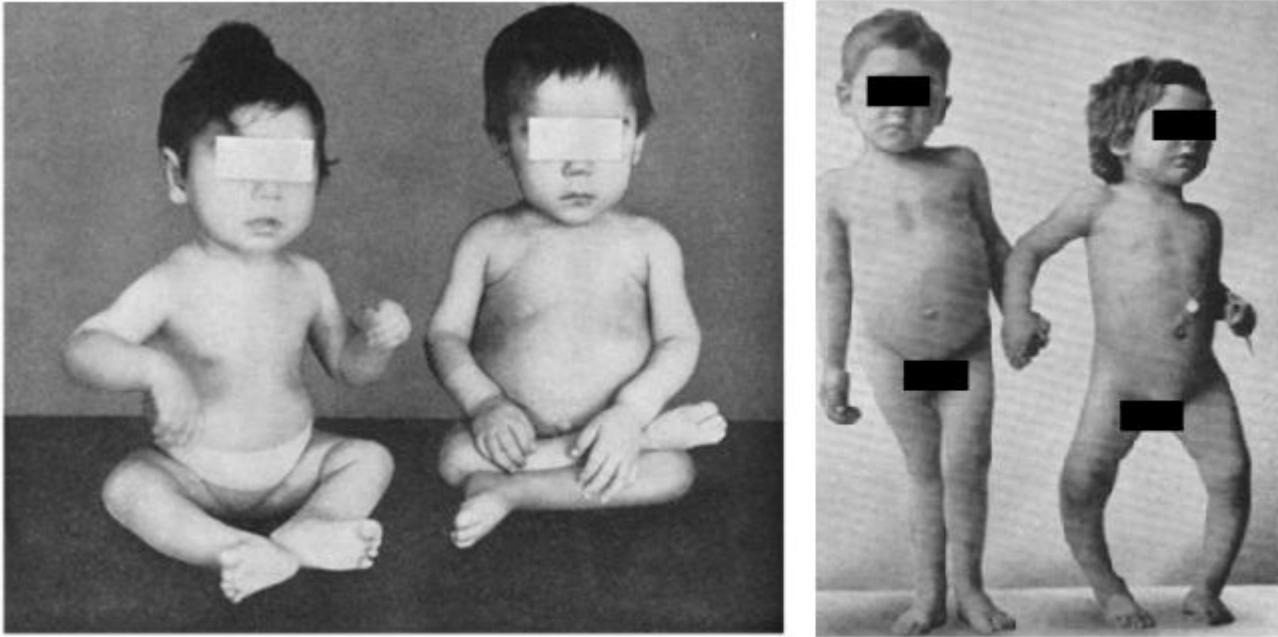
ΕΙΚΟΝΑ1.15.1 Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ, ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΥΝΣΗΣ, ΤΩΝ ΠΤΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΛΟΓΩ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ Η ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ)(LIPS AND VAN SCHOOR, 2011)

1.15.1. Ραχίτιδα

1.15.1.1. Ιστορικά στοιχεία

Αν και οι ιστορικοί δηλώνουν ότι η ραχίτιδα παρουσιάστηκε στους ανθρώπους τον 2ο αιώνα μ.Χ., η ασθένεια δε θεωρήθηκε σημαντικό πρόβλημα υγείας, έως την εκβιομηχάνιση των χωρών της Βόρειας Ευρώπης. Τον 17ο αιώνα οι Whistler, DeBoot και Glissen παρατήρησαν ότι πολλά από τα παιδιά που ζούσαν στις επιβαρυμένες από ρύπους βιομηχανικές χώρες, ανέπτυξαν μια ασθένεια που παραμόρφωνε τα οστά. Το φαινόμενο αυτό αυξήθηκε δραματικά κατά την βιομηχανική επανάσταση, ενώ στα τέλη του 19ου αιώνα έρευνες έδειξαν ότι στην Ολλανδία το 90% των παιδιών παρουσίαζαν ραχίτιδα (O’Riordan and Bijvoet, 2014).

Η ραχίτιδα (Εικόνα 1.15.2) είναι μια μεταβολική πάθηση που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή εναπόθεση ασβεστίου στη μεσοκυττάρια θεμέλια ουσία του οστού, στις περιοχές της ενδοχόνδριας οστεοποίησης.



ΕΙΚΟΝΑ 1.15.2 ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΕΙΣ ΛΟΓΩ ΡΑΧΙΤΙΔΑΣ (WACKER AND HOLICK, 2013)

Εμφανίζεται σε ηλικίες μεταξύ 3 μηνών και 18μηνών (Craviari et al., 2008; Creo et al., 2017; Shore and Chesney, 2013a).

Διακρίνεται σε 3 μεγάλες κατηγορίες:

1. Τη σιτιογενή ραχίτιδα (που μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη βιταμίνης D, ασβεστίου, φωσφόρου ή συνδυασμού αυτών των θρεπτικών συστατικών)
2. Τη ραχίτιδα από νοσήματα του πεπτικού συστήματος (πχ. σύνδρομο δυσαπορρόφησης)
3. Την ανθεκτική στη βιταμίνη D ραχίτιδα (που μπορεί να εκδηλωθεί ως υποφωσφαταιμική ραχίτιδα, ως κληρονομική εξάρτηση στη βιταμίνη D (VDDR-I), ως ελλιπής ανταπόκριση των τελικών οργάνων στη βιταμίνη D (VDDR-II) ή ως σύνδρομο Fanconi (Sahay and Sahay, 2012).

Το 1822, ο Sniadecki παρατήρησε ότι τα παιδιά που έμεναν στην πόλη της Βαρσοβίας είχαν αυξημένο ποσοστό εμφάνισης ραχίτιδας, σε αντίθεση με τα παιδιά που έμεναν στα προάστια. Βασισμένος σε αυτήν την ένδειξη προώθησε την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία ως θεραπεία κατά της ραχίτιδας (O’Riordan and Bijvoet, 2014). Το 1890, ο Palm δημοσίευσε μια επιδημιολογική έρευνα που κατέληγε στο συμπέρασμα του Sniadecki. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα παιδιά που ζούσαν σε μη βιομηχανικές πόλεις είχαν ελάχιστες πιθανότητες να εμφανίσουν ραχίτιδα, ενώ τα παιδιά που ζούσαν σε βιομηχανικές πόλεις είχαν αυξημένες. Βασισμένος στην έρευνά του προώθησε και αυτός την ηλιοθεραπεία ως θεραπεία κατά της ραχίτιδας (Chesney, 2012; Shore and Chesney, 2013b).

Μετά από 30 χρόνια, ο Huldschinsky απέδειξε ότι η έκθεση ατόμων με ραχίτιδα σε λυχνίες ατμών υδραργύρου μπορεί να θεραπεύσει αυτήν την ασθένεια των οστών. Από την εποχή εκείνη ήταν

αναγνωρισμένη η αρνητική επίπτωση της ακτινοβολίας UVB στα μάτια γι'αυτό και αναλόγως προστατευόντουσαν (Chesney, 2012; Shore and Chesney, 2013b) (Εικόνα1.15.3).



ΕΙΚΟΝΑ 1.15.3 ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΜΕΝΑ ΤΑ ΜΑΤΙΑ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΛΥΧΝΙΕΣ ΑΤΜΩΝ ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΥ. (CHESNEY, 2012)

Δύο χρόνια αργότερα, οι Hess και Unger συγκέντρωσαν 7 παιδιά με ραχίτιδα τα οποία εκτέθηκαν σε ηλιακή ακτινοβολία, σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Οι ερευνητές παρατήρησαν βελτίωση στα συμπτώματα της ασθένειας σε όλα τα παιδιά (Chesney, 2012).

1.15.1.2. Ο ρόλος της βιταμίνης D στη ραχίτιδα

Κατά τη διάρκεια του 18ου και 19ου αιώνα, το μωρουνέλαιο έγινε γνωστό για τη θεραπεία της ραχίτιδας. Το 1827, ο Γάλλος ιατρός Pierre Bretonneau μέσω της χορήγησης μωρουνέλαιου, θεράπευσε ένα μωρό 15 μηνών από την ασθένεια. Οι ερευνητές άρχισαν να ενδιαφέρονται για το συστατικό που βρίσκεται στο μωρουνέλαιο και το καθιστά ικανό για τη θεραπεία της ραχίτιδας. Μετά από αρκετές έρευνες, βρέθηκε ότι αυτό το συστατικό ήταν μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η βιταμίνη D (Norman, 2012).

Ο Powers και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η έκθεση ατόμων με ραχίτιδα σε λυχνίες ατμών υδραργύρου και η κατανάλωση μωρουνέλαιου είχε τα ίδια αποτελέσματα στη θεραπεία της ραχίτιδας (Powers et al., 1921).

Το 1930, ο καθηγητής Βιοχημείας του University of Wisconsin's Harry Steenbock ανακάλυψε πως αν ακτινοβολήσεις φυσικά συστατικά ή και τροφές όπως το γάλα, το άλφα άλφα (είδος τριφυλλιού), ακόμη και το ανθρώπινο αίμα, παράγεται βιταμίνη D. Ο καθηγητής πατένταρε τη συγκεκριμένη διαδικασία και μίλησε για δική του εφεύρεση, οδηγώντας την βιομηχανία στην ακτινοβολία του γάλακτος (στις χώρες που

επετράπη ως διαδικασία) και της συνεπακόλουθης μείωσης της συχνότητας εμφάνισης της ραχίτιδας. Παραταύτα, οι τότε δικαστικές αρχές της περιοχής του παρενέβησαν ως προς την εκμετάλλευση της όλης διαδικασίας και ανάγκασαν τον καθηγητή να αναφέρεται στον όρο ανακάλυψη και όχι εφεύρεση (Norman, 2012).

1.15.2. Βιταμίνη D και ύψος

Οι Kremer et al στην επιδημιολογική τους μελέτη παρατήρησαν μια θετική συσχέτιση του ύψους και των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό (Kremer et al., 2009). Αν και η βιταμίνη D θεωρείται σημαντικός παράγοντας για τη σκελετική ανάπτυξη και σχετίζεται με τη ραχίτιδα, κανένα από τα άτομα της μελέτης δεν παρουσίαζε σημάδια της νόσου (Pettifor, 2005). Αξιοσημείωτο ήταν επίσης το μειωμένο ύψος στα έφηβα κορίτσια που είχαν έλλειψη βιταμίνης D, χωρίς να υπάρχει καμία κλινική ένδειξη ραχίτιδας (Hatun et al., 2005).

1.16. Εξωσκελετικές επιδράσεις της βιταμίνης D

Τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας (Abbas, 2017; Blumberg et al., 2006; Demay, 2006; Narvaez et al., 2009; Soares et al., 2011). Για τις λειτουργίες αυτές υπεύθυνος θεωρείται ο υποδοχέας της βιταμίνης D, ο οποίος ρυθμίζει τη μεταγραφή διαφόρων γονιδίων σε μια πληθώρα ιστών που τον εκφράζουν. Η ανακάλυψη της έκφρασης του υποδοχέα της βιταμίνης D, καθώς και ενζύμων που ενεργοποιούν τη βιταμίνη D σε κύτταρα που δεν σχετίζονται με την ομοιόσταση των μετάλλων των οστών, υποδεικνύει πως η βιταμίνη D διαδραματίζει κάποιο ρόλο και σε άλλες φυσιολογικές συνθήκες. Η ενεργοποίηση του VDR επάγει μια ποικιλία διεργασιών, όπως ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης, πολλαπλασιασμός, απόπτωση και ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (Bizzaro et al., 2017). Οι αρνητικές επιπτώσεις που έχουν συσχετισθεί με τα μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης D αναλύονται παρακάτω.

1.16.1. Ανοσοποιητικό σύστημα

Η βιταμίνη D ρυθμίζει τόσο την ειδική όσο και τη μη ειδική ανοσία. Η έλλειψη της βιταμίνης δεν επιτρέπει στα μακροφάγα να ωριμάσουν, να παράγουν ειδικά αντιγόνα επιφανείας καθώς και το λυσοσωμικό ένζυμο όξινη φωσφατάση, όπως επίσης και να εκκρίνουν υπεροξειδίο του υδρογόνου που είναι απαραίτητο για την αντιμικροβιακή τους δράση (Liu et al., 2006). Τα μονοκύτταρα που ενεργοποιούνται παρουσία της βιταμίνης D, παρουσιάζουν μειωμένη παραγωγή των κυτταροκινών IL1-α, IL-6 και TNF-α και αυξημένη της IL-10. Επομένως, η βιταμίνη D μπορεί να ρυθμίσει τη μη ειδική ανοσολογική απόκριση (Almerighi et al., 2009). Επίσης μπορεί να ρυθμίσει και την ειδική απόκριση με ποικίλους τρόπους. Επιδρά στα κύτταρα με προέλευση από τα μονοκύτταρα-μακροφάγα, αποτρέποντάς τα να διαφοροποιηθούν σε δενδριτικά και μειώνει την έκφραση των μεμβρανικών μορίων CD80 και CD86, επηρεάζοντας την ικανότητα

ανοσοδιέγερσης (Chen et al., 2007). Επιπλέον, η βιταμίνη D καταστέλλει την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων, μειώνοντας την παρουσίαση αντιγόνων και τη δραστηριότητα των B και T κυττάρων (Chen et al., 2007; Cutolo et al., 2014). Λόγω της επίδρασης της βιταμίνης D, τα δενδριτικά κύτταρα παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα να ενεργοποιήσουν τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων (van Halteren et al., 2004). Η βιταμίνη D έχει και άμεση επίδραση στα T λεμφοκύτταρα, αναστέλλοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-2, η INF- γ , η IL-17 και η IL-2 (Jeffery et al., 2009). Από την βιταμίνη D επηρεάζονται και τα B κύτταρα, καθώς αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την έκκριση ανοσοσφαιρινών (IgG και IgM) και την παραγωγή των B κυττάρων μνήμης, καθώς επίσης επάγει και την απόπτωση των B κυττάρων (Chen et al., 2007).

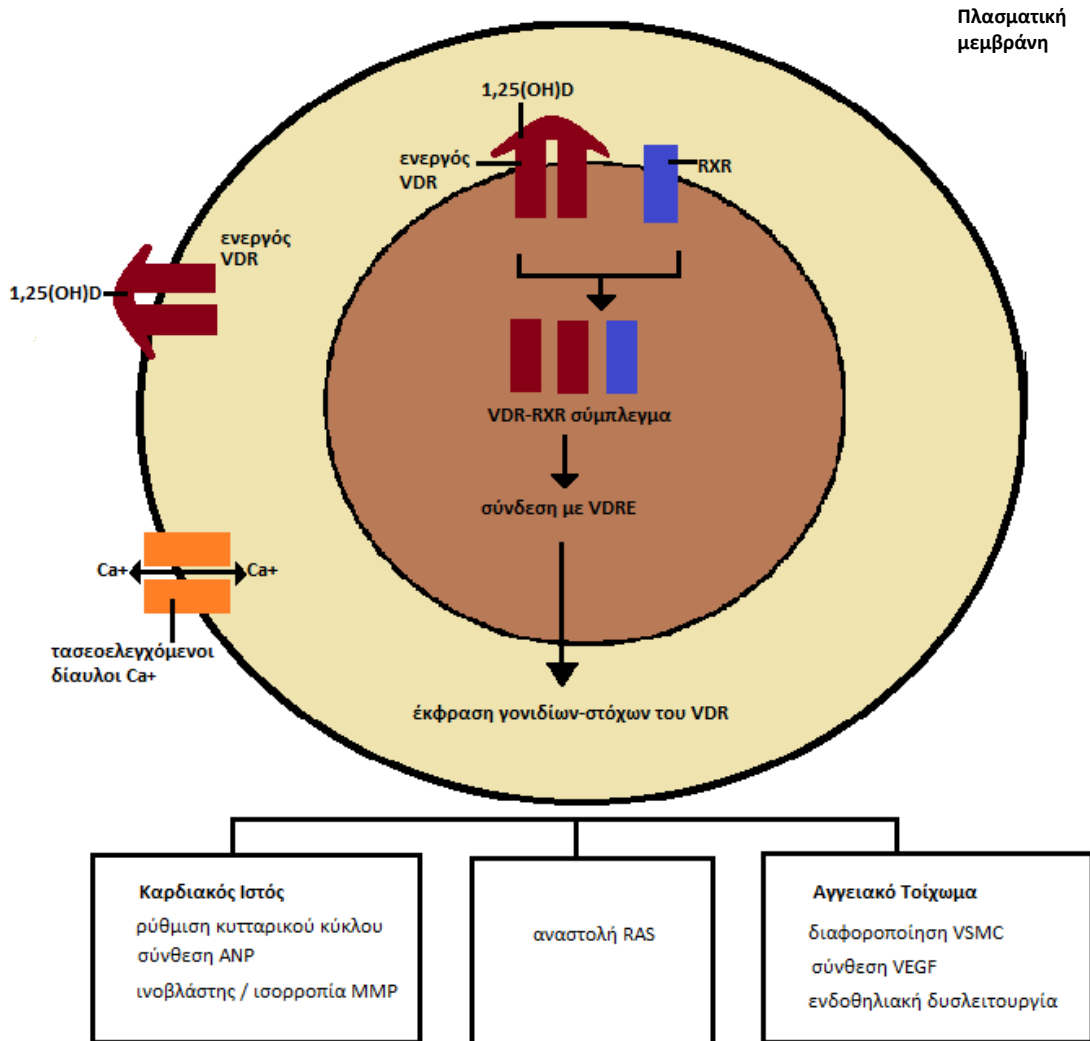
1.16.2. Αυτοάνοσα νοσήματα

Η μη φυσιολογική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλεί, κάποιες φορές, ανωμαλίες κατά τις οποίες η ανοσολογική απόκριση στρέφεται ενάντια σε αυτό-αντιγόνα, προκαλώντας φλεγμονή, καταστροφή ιστών και έκπτωση λειτουργίας. Δεδομένου ότι η βιταμίνη D επηρεάζει μια πληθώρα κυτταρικών πληθυσμών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των αυτοάνοσων νοσημάτων, έγιναν μελέτες για την διερεύνηση της πιθανής εμπλοκής της σε αυτά (Colotta et al., 2017). Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν αναφερθεί σε πολλά αυτοάνοσα, συμπεριλαμβανομένων της πολλαπλής σκλήρυνσης, του ερυθματώδους λύκου, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της θυρεοειδίτιδας και της αυτοάνοσης γαστρίτιδας (Agmon-Levin et al., 2013; Altieri et al., 2017; Antico et al., 2012; Arnson et al., 2007). Το 2015, έγινε μια μεγάλη μελέτη σε 12.555 άτομα για τη διερεύνηση του συσχετισμού των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης D και την εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων. Ο σχετικός κίνδυνος υπολογίστηκε με παλινδρόμηση Cox και εκφράστηκε ως σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (HR-hazard ratio). Υπήρξαν 525 περιπτώσεις αυτοάνοσων. Το HR για 4ng/mL υψηλότερη τιμή της 25(OH)D, ήταν 0,94 για την εμφάνιση οποιουδήποτε αυτοάνοσου, 0,83 για θυρεοτοξίκωση, 0,95 για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Δ T1), 0,89 για πολλαπλή σκλήρυνση, 1,0 για ιριδοκυκλίτιδα, 0,95 για νόσο Crohn's, 0,88 για ελκώδη κολίτιδα, 0,99 για ψωρίαση, 0,97 για οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα και 0,94 για ρευματική πολυμυαλγία (Skaaby et al., 2015). Σε ενίσχυση αυτής της συσχέτισης, οι Mathieu et al. έδειξαν πως η θεραπεία αποκατάστασης της βιταμίνης D ήταν αρκετή από μόνη της για μειώσει το φαινόμενο της ινσουλίτιδας (διήθηση από λεμφοκύτταρα-ατροφία του παγκρέατος) και να επιβραδυνει την εμφάνιση διαβήτη, σε μη παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια 3 εβδομάδων (Mathieu et al., 2005).

1.16.3. Καρδιαγγειακά νοσήματα

Πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει πως η έλλειψη της βιταμίνης D σχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επίσης, υπάρχουν προοπτικές μελέτες που παρακολουθούσαν εκατοντάδες

χιλιάδες άτομα για σχεδόν 2 δεκαετίες και εμπλέκουν τη βιταμίνη D ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μελλοντική ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων ή των παραγόντων κινδύνου τους (Al Mheid et al., 2013). Ο ακριβής τρόπος επίδρασης των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στην αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων δεν έχει εξακριβωθεί, όμως έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί (Εικόνα 1.16.1) (Al Mheid and Quyyumi, 2017). Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν πως η βιταμίνη D αναστέλλει την υπερτροφία των καρδιοκυττάρων, εμποδίζοντας την επαγόμενη από την ενδοθηλίνη υπερτροφία, μειώνοντας την απελευθέρωση του νατριουρητικού πεπτιδίου κι αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό σε καρδιομυοκύτταρα νεογνών αρουραίων (O'Connell et al., 1997; Wu et al., 1996). Η βιταμίνη D πιθανώς επηρεάζει και τη συστατικότητα του μυοκαρδίου. Χορήγηση βιταμίνης D ενισχύει την πρόσληψη ασβεστίου και αυξάνει τη σύσπαση του σε φυσικού τύπου ποντίκια, αλλά όχι σε διαγονιδιακά που δεν εκφράζουν τον υποδοχέα της βιταμίνης D, ενισχύοντας τη χάλαση του μυοκαρδίου (Green et al., 2006; Tishkoff et al., 2008; Walters et al., 1987). Αυτή η ιδιότητα σχετίζεται φυσιολογικά με μειωμένη τελοδιαστολική πίεση (Bodyak et al., 2007; Meems et al., 2012). Η βιταμίνη D ενδεχομένως να επηρεάζει και την αναδιαμόρφωση των καρδιακών κυττάρων. Διαγονιδιακοί αρουραίοι με έλλειψη βιταμίνης D αναπτύσσουν καρδιομεγαλία με αύξηση του εξωκυττάρου χώρου και του κολλαγόνου, ανεξάρτητα από τα επίπεδα ασβεστίου (Weishaar et al., 1990). Σε ποντίκια που δεν εκφράζουν τον VDR παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα μεταλλοπρωτεασών, μειωμένα επίπεδα αναστολέων των μεταλλοπρωτεασών και αυξημένη ίνωση (Rahman et al., 2007). Αυτή η κατάσταση που ευνοεί την πρωτεόλυση έχει αναγνωριστεί στην καρδιακή ανεπάρκεια και στους ανθρώπους (Spinale, 2002). Ένας σημαντικός στόχος για πολλές θεραπείες καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS). Επιστημονικά δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους δείχνουν πως η θεραπεία αποκατάστασης της βιταμίνης D μειώνει τη δράση του RAAS (Εικόνα 1.16.1) (Li et al., 2002; Xiang et al., 2005; Zhang et al., 2015; Zhou et al., 2008).



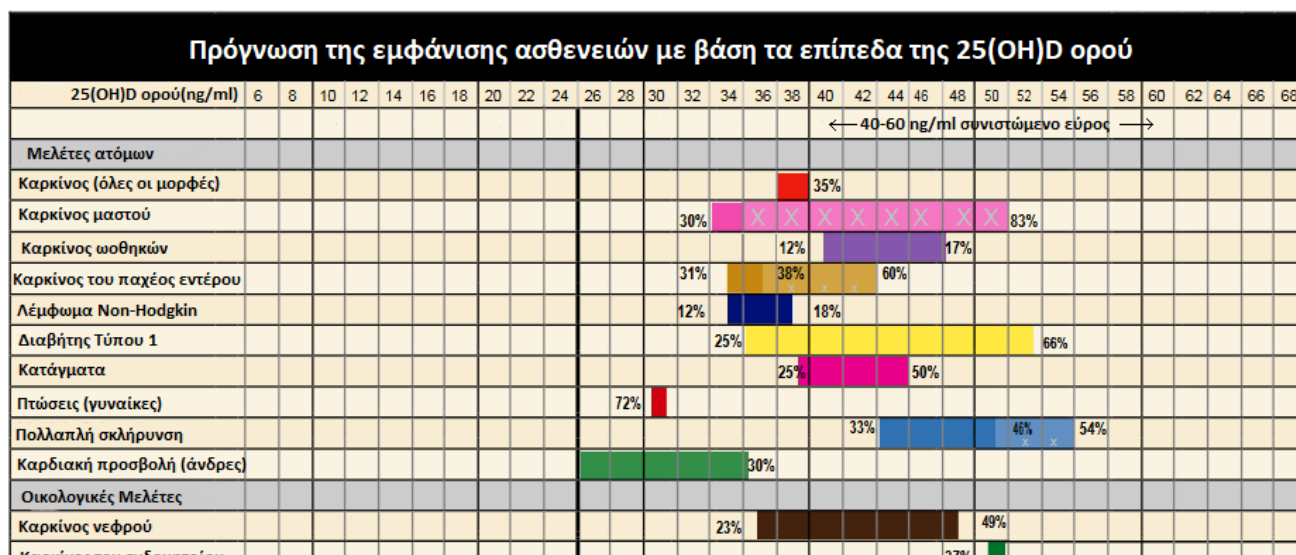
ΕΙΚΟΝΑ 1.16.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ Η ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΛΕΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ (ANP: κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο (Atrial Natriuretic Peptide), MMP: μεταλλοπρωτεϊνάσες εξωκυττάριας ουσίας (Matrix MetalloProteinases), RAS: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (Renin-Angiotensin System), RXR: υποδοχέας ρετινοειδούς-X (Retinoid-X Receptor), VDRE: στοιχεία απόκρισης βιταμίνης D (Vitamin D Response Elements), VEGF: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor), VSMC: κύτταρα αγγειακού λείου μυός (Vascular Smooth Muscle Cell) (AL MHEID AND QUYYUMI, 2017)

1.16.4. Καρκίνος

Ο ρόλος της βιταμίνης D στον καρκίνο έχει μελετηθεί τόσο σε ανθρώπινα όσο και σε ζωικά μοντέλα. In vitro δεδομένα σε μια πληθώρα καρκινικών κυττάρων έχουν δείξει πως η καλσιτριόλη επάγει απευθείας την απόπτωση και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ογκοκυττάρων (Fleet, 2008). Η καλσιτριόλη αναστέλλει επίσης την αγγειογένεση και την ανάπτυξη των όγκων (Krishnan et al., 2010). Καρκινικά ζωικά μοντέλα, κυρίως καρκίνου του μαστού, έχουν δείξει πως η βιταμίνη D έχει μια ισχυρά ωφέλιμη επίδραση στην έναρξη, την πρόοδο και τη μετάσταση του καρκίνου (Rossdeutscher et al., 2015). Υπάρχει πλήθος μελετών

που έχουν συσχετίσει τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στον ορό με την ανάπτυξη διαφόρων τύπων καρκίνου, την εξέλιξη και την επανεμφάνισή τους (Goodwin et al., 2009; Luong and Nguyen, 2013; Tretli et al., 2009).

Η Εικόνα 1.16.2 απεικονίζει γράφημα που σχετίζει μεταξύ άλλων τα επίπεδα 25(OH)D με τη συχνότητα εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου (<https://www.grassrootshealth.net/>).



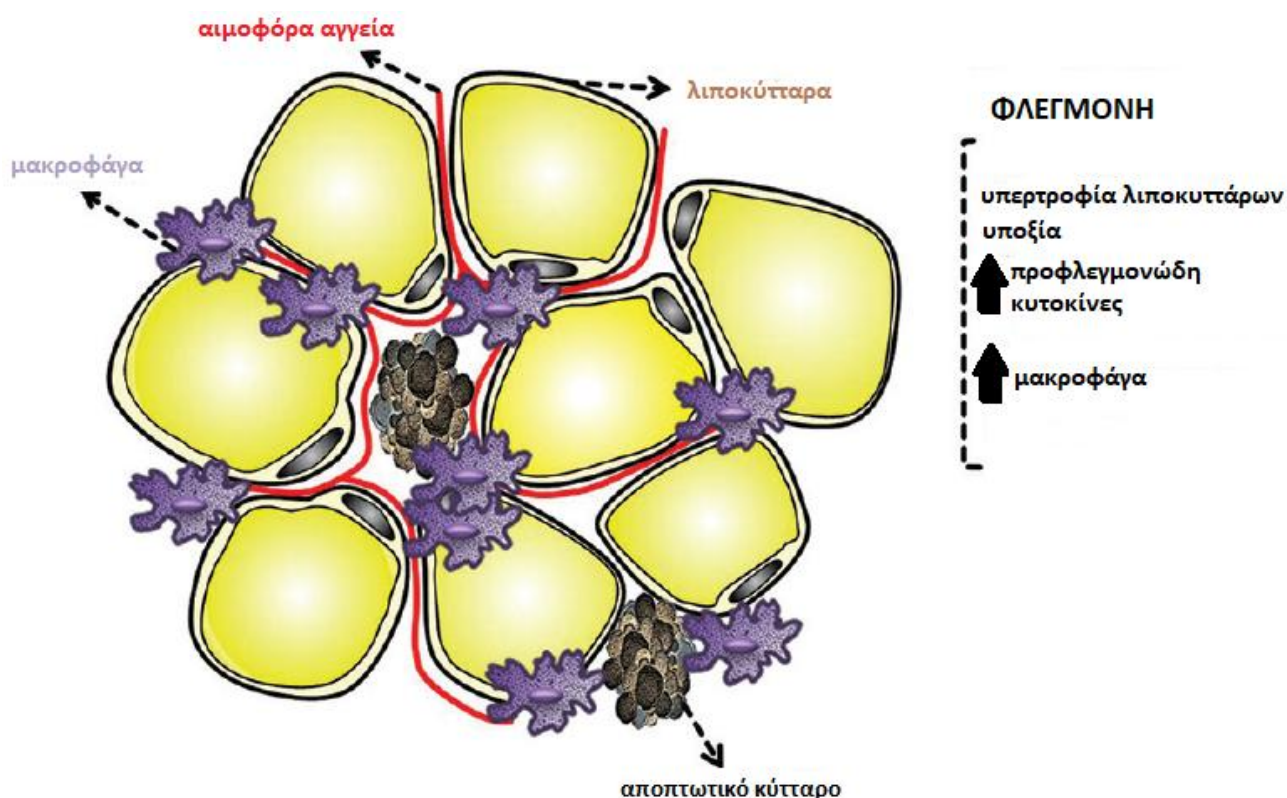
ΕΙΚΟΝΑ 1.16.2 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ 25(OH)D ΟΡΟΥ (<https://www.grassrootshealth.net/>).

1.17. Η επίδραση της βιταμίνης D στην παχυσαρκία

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από υπερτροφία ή/και υπερπλασία λιπώδους ιστού, επάγοντας φλεγμονώδεις αποκρίσεις στον οργανισμό και οδηγώντας στην ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονής, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως «μεταφλεγμονή». Η μεταφλεγμονή αποτελεί έναν ήπιο, χρόνιο τύπο φλεγμονής που επάγεται λόγω αυξημένης συσσώρευσης μακροφάγων και απελευθέρωσης φλεγμονωδών παραγόντων όπως αδιποκινών, κυτταροκινών και χημειοκινών (Arner and Spalding, 2010; Gregor and Hotamisligil, 2011). (Εικόνα 1.17.1)

Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, η βιταμίνη D θεωρείται ότι έχει αντιαδιπογενή και ανοσορρυθμιστική δράση, μειώνοντας έτσι τη φλεγμονή του λιπώδους ιστού που παρατηρείται στην παχυσαρκία. Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώνονται από όλες τις μελέτες (de Souza and Martini, 2015; Lotfi-Dizaji et al., 2018). Τυχασιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Jorde et al το 2010, διάρκειας 12 μηνών, έδειξε ότι χορήγηση 20000 IU βιταμίνης D ανά εβδομάδα σε 324 υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα δεν είχε σημαντική επίδραση στους βιοδείκτες φλεγμονής (Jorde et al., 2010). Το 2013, τυχασιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Wamberg et al σε 52 παχύσαρκα άτομα έδειξε ότι, χορήγηση 7000 IU βιταμίνης D₃ / ημέρα δεν είχε κάποια επίδραση στα επίπεδα των κυτοκινών και άλλων δεικτών φλεγμονής (Wamberg et al., 2013). Αντίθετα, τυχασιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Duggan et al το 2015, στην οποία συμμετείχαν 218 υγιείς

μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-75 ετών, έδειξε ότι η απώλεια βάρους και η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D μπορούν να δράσουν συνεργιστικά για τη μείωση των επιπέδων IL-1β (Duggan et al., 2015). Τέλος, τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Lotfi-Dizaji et al το 2018 σε παχύσαρκα άτομα με έλλειψη βιταμίνης D, διάρκειας 12 εβδομάδων, έδειξε ότι λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D 50.000 IU εβδομαδιαίως σε συνδυασμό με πρόγραμμα απώλειας βάρους περιορισμένων θερμίδων, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του βάρους, του ποσοστού λίπους και των επιπέδων της χημειοτακτικής πρωτεΐνης 1 των μονοκυττάρων (monocyte chemoattractant protein-MCP-1), καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η απώλεια βάρους και η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D μπορούν να δράσουν συνεργιστικά για την ελάττωση των επιπέδων της μεταφλεγμονής (Lotfi-Dizaji et al., 2018).



ΕΙΚΟΝΑ 1.17.1 ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ) (DE SOUZA AND MARTINI, 2015)

Ενώ μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταφέρει να συσχετίσουν την αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) με μειωμένη συγκέντρωση της 25(OH)D, καθορίζοντας μάλιστα πως για κάθε μονάδα αύξησης του ΔΜΣ συνυπάρχει μείωση ~1,15% των επιπέδων της 25(OH)D, δεν έχουν καταφέρει να αποδείξουν αν τα μειωμένα ποσοστά της 25(OH)D ευθύνονται για την παχυσαρκία ή το αντίστροφο, καθώς και τους μηχανισμούς που κρύβονται πίσω από αυτή τη συσχέτιση (Cheng et al., 2010; Lamendola et al., 2012; Looker, 2005; Karani S Vimalleswaran et al., 2013).

Σύμφωνα με τη μελέτη των Arunabh et al το 2003, το ποσοστό λίπους στο σώμα σχετίζεται αντιστρόφως με τη συγκέντρωση της 25(OH)D στον ορό. Μάλιστα, η συσχέτιση αυτή βρέθηκε να είναι ισχυρότερη από αυτή

μεταξύ της συγκέντρωσης της 25(OH)D στον ορό και του ΔΜΣή του σωματικού βάρους. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι τα επίπεδα της 25(OH)D ορού επηρεάζονται από το λιπώδη ιστό και όχι απλά από τη μάζα του σώματος (Arunabh et al., 2003).

Μερικοί από τους πιθανούς λόγους που η παχυσαρκία μπορεί να ευθύνεται για τη μείωση των επιπέδων 25(OH)D είναι οι εξής:

1. Η μειωμένη ηλιακή έκθεση. Παρά το γεγονός πως τα παχύσαρκα άτομα έχουν μεγαλύτερη επιφάνεια δέρματος, άρα και σύνθεσης της βιταμίνης D, ο τρόπος διαβίωσης καθώς και η προτίμησή τους να φοράνε περισσότερα ρούχα όταν βγαίνουν έξω, έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ενδογενή παραγωγή βιταμίνης D₃ (Looker, 2007; Vanlint, 2013; Verbraecken et al., 2006).

2. Η ογκομετρική αραίωση και ο εγκλωβισμός των μεταβολιτών της D. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως, λόγω του γεγονότος ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν μεγαλύτερη μάζα λιπώδους ιστού στον οποίο αποθηκεύεται η βιταμίνη D, αυτή αραιώνεται ενώ παράλληλα «εγκλωβίζονται» εκεί και οι μεταβολίτες της (Drincic et al., 2013, 2012).

Σε συνέχεια και επιβεβαίωση της αμφίδρομης σχέσης μεταξύ λιπώδους ιστού και επιπέδων 25(OH)D, τόσο η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Mallard et al, όσο και η συστηματική ανασκόπηση και ανάλυση με την τεχνική της παλινδρόμησης των Pannu et al, έρχονται να δείξουν πως η απώλεια λιπώδους ιστού μπορεί να οδηγήσει σε μικρή αύξηση των επιπέδων 25(OH)D (Mallard et al., 2016; Pannu et al., 2016).

Οι Salehrour et al, το 2012 κατέδειξαν ότι αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D με λήψη βιταμίνης D₃ από υγιείς υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, οδήγησε σε μείωση του σωματικού λίπους, ενώ μελέτη των Mason et al το 2014 σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ανεπάρκεια βιταμίνης D, μετά την εφαρμογή διαίτας περιορισμένης θερμιδικής αξίας και προγράμματος άσκησης για 12 μήνες, κατέδειξε ότι λήψη 2000 IU βιταμίνης D₃ ημερησίως δεν είχε επίδραση στην απώλεια βάρους ή λίπους (Mason et al., 2014; Salehrour et al., 2012). Επίσης, μελέτη των Sneve et al το 2008 δεν κατέδειξε σημαντική μείωση βάρους σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα μετά από λήψη 20000 IU βιταμίνης D δύο φορές την εβδομάδα ή 20000 IU μία φορά την εβδομάδα για 12 μήνες (Sneve et al., 2008).

Στο πεδίο των μετα-αναλύσεων και των ανασκοπήσεων, το 2019 οι Bassatne και συνεργάτες δημοσίευσαν ανασκόπηση που περιελάμβανε 13 RCTs (Randomized Controlled Trials–Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες) σε παχύσαρκα άτομα τα οποία δεν είχαν υποβληθεί σε προσπάθεια απώλειας βάρους, 6 RCTs σε παχύσαρκα άτομα που ακολούθησαν θεραπεία απώλειας βάρους και 7 RCTs σε παχύσαρκα άτομα που υποβλήθηκαν σε βαριατρική επέμβαση. Όλα τα άτομα είχαν επίπεδα 25(OH)D:7-29 ng/ml, οι παρεμβάσεις διήρκαν 3-12 μήνες και η βιταμίνη D₃ που χορηγήθηκε κυμαίνονταν από 400 -12695 IU/ ημέρα. Το τελικό συμπέρασμα της ανασκόπησης ανέφερε πως δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η χοληκαλσιφερόλη (D₃) μπορεί να συνδράμει στη θεραπεία της παχυσαρκίας ή του διαβήτη τύπου 2 (Bassatne et al., 2019).

Σε αντίθεση με αυτά τα δεδομένα, λίγους μήνες αργότερα μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 11 RCTs με 947 άτομα να συμμετέχουν για 1-12 μήνες, έδειξε πως η χοληκαλσιφερόλη αποτελεί ένα εν δυνάμει θεραπευτικό εργαλείο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Ειδοποιός διαφορά μεταξύ των 2 μετα-αναλύσεων, η σχεδόν διπλάσια ημερήσια δόση βιταμίνης D₃, η οποία στην ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της Simone Perna κυμάνθηκε από τις 800 έως 20,000 IU / ημέρα (Perna, 2019).

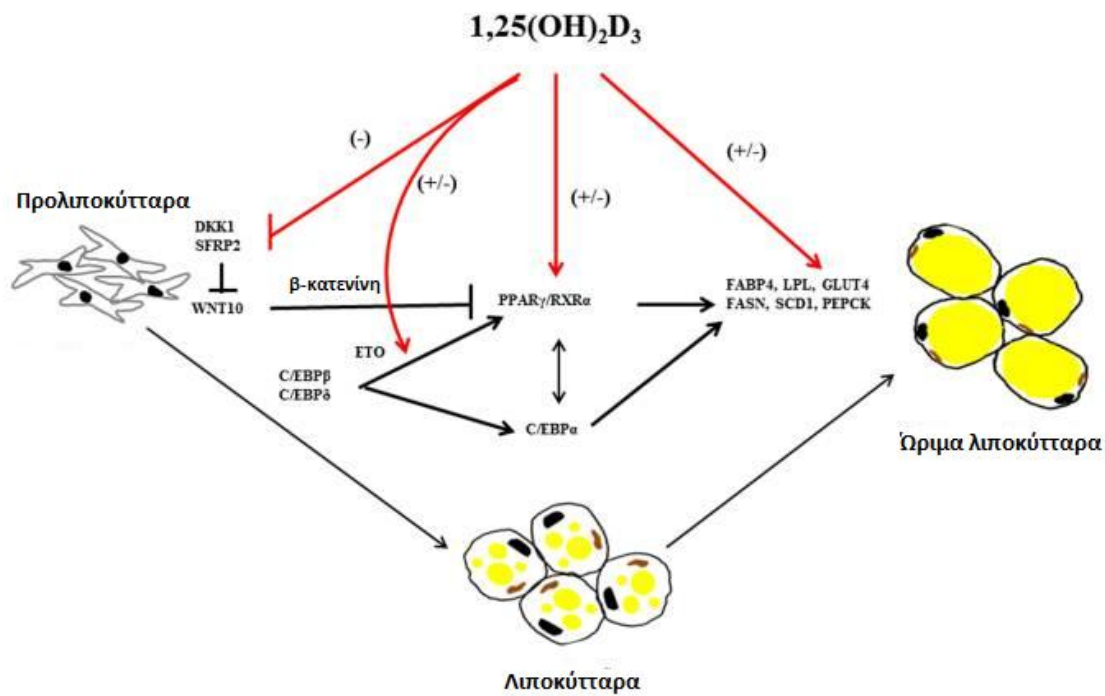
Πιθανοί λόγοι για τους οποίους θεωρείται πως τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D ενδεχομένως διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της παχυσαρκίας είναι οι εξής:

1. Σύστημα βιταμίνης D / Υποδοχέα βιταμίνης D. Ο υποδοχέας της βιταμίνης D είναι μια πυρηνική στεροειδής ορμόνη, η οποία έχει υψηλή συγγένεια και ειδικότητα με τη βιταμίνη D₃. Παρουσία της βιταμίνης D₃, ο υποδοχέας εμποδίζει τη διαφοροποίηση και ωρίμανση των προ-λιποκυττάρων, καταστέλλοντας την έκφραση συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων και πρωτεϊνών που είναι απαραίτητοι για τη λιπογένεση. Επιπρόσθετα, η ενεργή μορφή της βιταμίνης D₃, η 1,25(OH)₂D φαίνεται να αναστέλλει επίσης τη λιπογένεση, ανεξάρτητα από τον υποδοχέα της D (Blumberg et al., 2006; Demay, 2006; Narvaez et al., 2009; Soares et al., 2011).

2. Φλεγμονώδης απόκριση. Όπως προαναφέρθηκε, στην παχυσαρκία, ο λιπώδης ιστός είναι υπερτροφικός, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη χαμηλή αιμάτωσή του, οδηγώντας σε υποξία, φλεγμονή και διήθηση μακροφάγων. In vitro στοιχεία έχουν δείξει πως η ενεργή μορφή της βιταμίνης D₃, η 1,25(OH)₂D, έχει αντιφλεγμονώδη επίδραση στα λιποκύτταρα, μειώνοντας την απελευθέρωση χυμοκινών και κυτοκινών από αυτά, καθώς και τη χημειοταξία των μονοκυττάρων (Abbas, 2017).

Η ιδιαίτερη δράση της 1,25(OH)₂D στη λιπογένεση αναπαρίσταται στην Εικόνα 1.17.2 (Mutt et al., 2014).

3. Επίδραση σε ορμονικά μονοπάτια. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D προκαλούν δευτερογενώς, την αύξηση των επιπέδων της παραθορμόνης, η οποία με τη σειρά της προκαλεί αύξηση της εισροής ασβεστίου στα λιποκύτταρα, με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται η έκφραση της συνθετάσης λιπαρών οξέων, ενός ενζύμου που είναι σημαντικό για την εναπόθεση λιπιδίων και τη μείωση της λιπόλυσης (Duncan et al., 2007; Zemel, 2002). Επίσης, η βιταμίνη D επάγει την έκφραση της ορμόνης λεπτίνης, η οποία ελέγχει τον μεταβολισμό των λιπιδίων, προάγοντας τη λιπόλυση, ενώ ταυτόχρονα μειώνει τη λιπογένεση (Abbas, 2017; Crujeiras et al., 2015; Kong et al., 2013). Τέλος, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και η αρνητική συνεισφορά της ινσουλινοαντίστασης και της συνεπαγόμενης υπερινσουλιναϊμίας στη διαχείριση του βάρους είναι εδώ και χρόνια τεκμηριωμένη (De Pergola et al., 2013; Grammatiki et al., 2017; Steingrimsdottir et al., 2005).



ΕΙΚΟΝΑ 1.17.2 ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ΣΕ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΗΣ ΛΙΠΟΓΕΝΕΣΗΣ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ) (MUTT ET AL., 2014)

1.18. Εκτίμηση Παχυσαρκίας

1.18.1. Ταξινόμηση Παχυσαρκίας

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ή δείκτης Quetelet αποτελεί ένα σχετικά απλό και φθινό έμμεσο μέτρο αξιολόγησης της παχυσαρκίας. Υπολογίζεται διαιρώντας το σωματικό βάρος σε χιλιόγραμμα με το τετράγωνο του ύψους σε τετραγωνικά μέτρα ($\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{kg}/\text{m}^2$). Χαρακτηρίζεται ως έμμεσο μέτρο της παχυσαρκίας διότι δε μετρά άμεσα το σωματικό λίπος. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ-WHO), άτομα με ΔΜΣ μεγαλύτερο ή ίσο με $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ταξινομούνται ως υπέρβαρα, ενώ άτομα με ΔΜΣ μεγαλύτερο ή ίσο με $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ χαρακτηρίζονται ως παχύσαρκα (Πίνακας 1.18.1) (WHO, 2018).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.18.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΒΑΣΕΙ WHO

ΔΜΣ (kg/m²)	Σωματική Κατάσταση
<18,5	Λιποβαρής
18,5–24,9	Κανονικό βάρος
25,0–29,9	Υπέρβαρος
30,0–34,9	Παχυσαρκία Τύπου 1
35,0–39,9	Παχυσαρκία Τύπου 2
>40	Παχυσαρκία Τύπου 3

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, το εύρος των υποκατηγοριών σχετίζεται άμεσα με το πάχος αλλά και με τις επιπτώσεις που έχει το υπερβολικό σωματικό λίπος στην εμφάνιση ασθενειών και το θάνατο. Καθώς ο ΔΜΣ αυξάνεται, αυξάνεται παράλληλα και ο κίνδυνος εμφάνισης ορισμένων ασθενειών που σχετίζονται με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία, όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο διαβήτης, κάποιες μορφές καρκίνου, η οστεοαρθρίτιδα αλλά και ο πρόωρος θάνατος. (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>)

Ο δείκτης Quetelet επινοήθηκε από τον Φλαμανδό Αστρονόμο και Στατιστικολόγο Lambert Adolphe Jacques Quetelet (1796-1874), ο οποίος θεωρείται πατριάρχης των στατιστικολόγων. Στόχος του ήταν να καθορίσει τα χαρακτηριστικά του «Μέσου ανθρώπου» και την κατανομή πολλαπλών ανθρώπινων χαρακτηριστικών που τον προσδιορίζουν, επιθυμώντας μάλιστα να επιτύχει μια Gaussian ή κανονική κατανομή. Το 1835, μετά από χρήση του λόγου βάρους προς το τετράγωνο του ύψους και όχι απλώς του λόγου βάρους προς ύψος ή βάρους προς την τρίτη δύναμη του ύψους σε κανονικούς νεαρούς ενήλικες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση μεταξύ μάζας σώματος και ύψους επηρεάζεται λιγότερο από το ύψος. Χρησιμοποιώντας το τετράγωνο του ύψους, η επίδραση του μήκους των ποδιών μειώνεται στην εξίσωση και τείνει να ομαλοποιήσει τη κατανομή της μάζας του σώματος, μειώνοντας έτσι την επίδραση της διακύμανσης του ύψους στη σχέση βάρους προς ύψος. Αυτό θεωρήθηκε σημαντικό, επειδή το μεγαλύτερο μέρος του σωματικού λίπους βρίσκεται στον κορμό. Έτσι, από την δεκαετία του 1970 και έπειτα

χρησιμοποιήθηκε ευρέως ο δείκτης Quetelet σε πληθυσμιακές μελέτες, χαρακτηριζόμενος ως δείκτη μάζας σώματος (Eknoyan, 2008; Keys et al., 2014; Nuttall, 2015).

Ωστόσο, ο ΔΜΣ εμφανίζει μειονεκτήματα ως μέτρο καθορισμού της παχυσαρκίας, καθώς δε λαμβάνει υπόψη σημαντικούς παράγοντες όπως το φύλο, την ηλικία, τη δομή των οστών, την κατανομή και το ποσοστό του λίπους, καθώς και τη μυϊκή μάζα. Η συσχέτιση μεταξύ ΔΜΣ και σωματικού λίπους διαφέρει μεταξύ των φύλων, καθώς μπορεί άντρες και γυναίκες με το ίδιο ύψος και βάρος να έχουν ίδιο ΔΜΣ αλλά οι γυναίκες είναι πιο πιθανόν να παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό σωματικού λίπους σε σχέση με τους άντρες. Επίσης, η αύξηση της ηλικίας σχετίζεται με αύξηση του λίπους και μείωση της μυϊκής μάζας, χωρίς αυτό αναγκαστικά να επηρεάζει το ΔΜΣ. Έχει βρεθεί μάλιστα ότι η θνησιμότητα μειώνεται όσο αυξάνεται ο ΔΜΣ σε γηραιότερους ενήλικες, χωρίς όμως αυτό να λαμβάνεται υπόψη στη διαφοροποίηση των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών για το σωματικό βάρος μεταξύ ενηλίκων διαφορετικής ηλικίας. Επιπρόσθετα, άτομα που ταξινομούνται ως υπέρβαρα με βάση τον ΔΜΣ τους, αρκετές φορές εμφανίζονται πιο υγιή σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικές τιμές ΔΜΣ (Mahadevan and Ali, 2016; Pasco et al., 2014; Reis et al., 2012; Rothman, 2008).

Παρά το γεγονός ότι ως παχυσαρκία ορίζεται η μη φυσιολογική ή υπερβολική συσσώρευση λίπους στο λιπώδη ιστό έχοντας δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία, τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν διαφορές τόσο στην ποσότητα του πλεονάζοντος λίπους που αποθηκεύουν, όσο και στην κατανομή αυτού του λίπους στο σώμα. Οι κίνδυνοι και οι ασθένειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία επηρεάζονται από την κατανομή του πλεονάζοντος λίπους. Επομένως, η διάκριση των ατόμων με αυξημένο κίνδυνο λόγω της κατανομής της περίσσειας του λίπους στη μέση (αυξημένο ενδοκοιλιακό ή σπλαχνικό λίπος) από τα άτομα όπου το λίπος κατανέμεται στην περιφέρεια (αυξημένο υποδόριο λίπος) καθίσταται σημαντική (W.H.O, 2000).

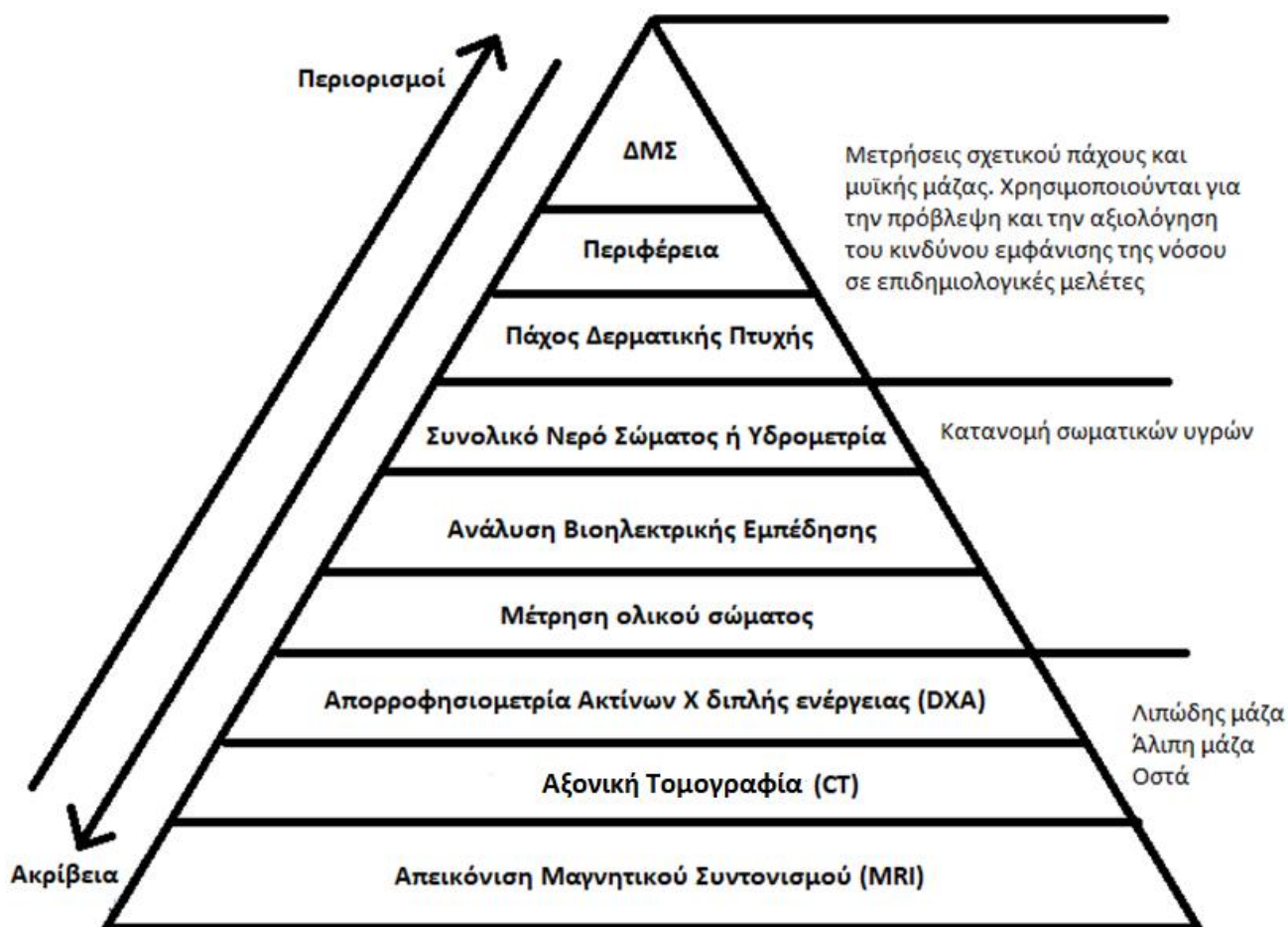
Ο ΔΜΣ, παρόλο που χρησιμοποιείται ευρέως λόγω της ευκολίας χρήσης του, της ασφάλειας και του χαμηλού κόστους, πρακτικά αποτελεί μια αριθμητική προσέγγιση της παχυσαρκίας που χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη και την αξιολόγηση του κινδύνου της νόσου σε επιδημιολογικές μελέτες. Είναι ουσιαστικά μία μαθηματική εκτίμηση παρά μέτρο του επιπέδου παχυσαρκίας, η οποία αγνοεί σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη νόσο, προσδίδοντας σφάλμα στη διάγνυσή της (De Lorenzo et al., 2013; Franzosi, 2006; Gómez-Ambrosi et al., 2011; Romero-Corral et al., 2008). Επομένως, η χρήση του ΔΜΣ ως ένδειξη του ποσοστού σωματικού λίπους παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς.

Σε αντικατάσταση του ΔΜΣ, προτάθηκε από τους VanItallie et al. η χρήση του δείκτη λιπώδους μάζας και του δείκτη μάζας ελεύθερης λίπους, ως μια πιο λεπτομερής μέτρηση με βάση τα συστατικά του σώματος (VanItallie et al., 1990). Αυτοί οι δείκτες έχουν το πλεονέκτημα της συσχέτισης ενός μόνο συστατικού του σωματικού βάρους με το ύψος, εκφραζόμενοι σε μονάδες γνωστές από τον ΔΜΣ, δίνοντας έτσι τη

δυνατότητα καλύτερου ελέγχου για το αν η αύξηση ή η μείωση του βάρους οφείλεται σε αύξηση ή απώλεια αντίστοιχα λιπώδους ή μυϊκής μάζας (Schutz et al., 2002). Η χρησιμότητα και τα πλεονεκτήματα αυτών των δεικτών τεκμηριώθηκαν αργότερα και από τους Kyle et al (Kyle et al., 2003).

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι μετρήσεις της κεντρικής παχυσαρκίας και της σύστασης του σώματος, όπως η μέτρηση της περιφέρειας μέσης, ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια ισχίου και της περιφέρειας μέσης προς το ύψος, υπερέρχουν σε σύγκριση με το ΔΜΣ στην πρόβλεψη της σπλαχνικής παχυσαρκίας, των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της θνησιμότητας. Ωστόσο, άλλες μελέτες ισχυρίζονται ότι αυτές οι μετρήσεις μπορούν απλά να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με το ΔΜΣ ως επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου, καθώς συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με το ΔΜΣ και δεν διαφέρουν σημαντικά στην πρόβλεψη εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων (Collaboration et al., 2011; Song et al., 2013). Οι μετρήσεις αυτές συνιστώνται στην κλινική πρακτική για την αξιολόγηση της παχυσαρκίας, ιδιαίτερα σε άτομα με χαμηλό ΔΜΣ και στις γυναίκες, καθώς έχουν συσχετιστεί με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα ανεξάρτητα από το ΔΜΣ (Peters et al., 2018). Άλλες μετρήσεις περιλαμβάνουν τη δερματοπτυχομέτρηση και τη μέθοδο ανάλυσης της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (Bioelectrical Impedance Analysis -BIA), η οποία μετρά άμεσα το σωματικό λίπος, αλλά απαιτεί προσαρμογή ανάλογα με περιβαλλοντικούς, ιατρικούς, εθνικούς και άλλους παράγοντες (Adab et al., 2018; De Lorenzo et al., 2016).

Η διάγνωση και η θεραπεία της παχυσαρκίας δεν πρέπει να βασίζεται μόνο σε παραμέτρους που σχετίζονται με το σωματικό βάρος, αλλά και σε επιπρόσθετα στοιχεία που αφορούν τη σύσταση του σώματος και τις ενεργειακές δαπάνες. Για τον πιο ακριβή καθορισμό της παχυσαρκίας μπορεί να εφαρμοστούν μέθοδοι άμεσης μέτρησης του ποσοστού σωματικού λίπους όπως η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), η αξονική τομογραφία (CT), η απορρόφηση ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA), η ανάλυση βιοηλεκτρικής εμπέδησης και το συνολικό νερό του σώματος ή υδρομετρία (De Lorenzo et al., 2016).



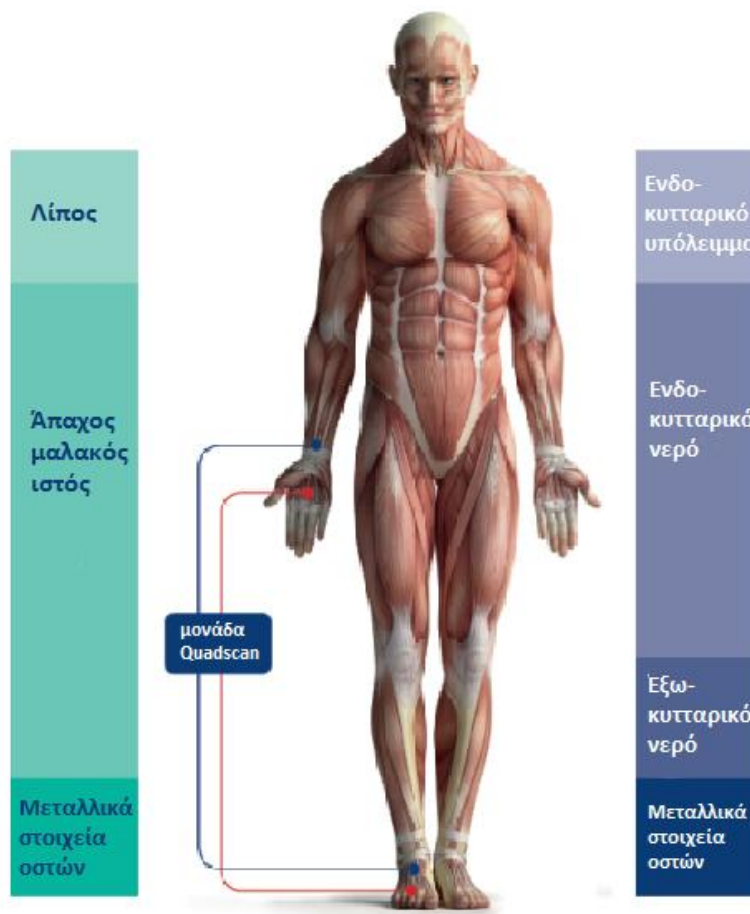
ΕΙΚΟΝΑ 1.18.1 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ) (DE LORENZO ET AL., 2016)

1.18.2. Σύσταση του ανθρώπινου σώματος

Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται κυρίως από μυϊκή μάζα, λιπώδη μάζα, οστά και υγρά στοιχεία (αίμα, λέμφος κ.ά.) (Εικόνα 1.18.2). Η γνώση του ποσοστού του λιπώδους ιστού ενός ατόμου μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη πρόγνωση ή/και πρόληψη διαφόρων ασθενειών, καθώς η παχυσαρκία, δηλαδή η αύξηση του λιπώδους ιστού ενός ατόμου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πολλές παθήσεις όπως διαβήτη τύπου 2, στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικό, υπέρταση, χολολιθίαση, οστεοαρθρίτιδα, άπνοιας ύπνου καθώς και ορισμένων μορφών καρκίνου (ενδομητρίου, παχέος εντέρου, μαστού) (Gallagher and LeRoith, 2015; Kirk and Klein, 2009; Parker and Folsom, 2003; Roubenoff, 2000).

Στον ανθρώπινο οργανισμό το λίπος του σώματος υφίσταται σε 2 μορφές: ως αποθηκευμένο (π.χ. υποδόριο λίπος), με βασικό σκοπό τη μόνωση και την παροχή ενέργειας σε περιόδους ανάγκης και ως απαραίτητο το οποίο χρησιμεύει για τις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού και βρίσκεται στο μυελό των οστών, στην καρδιά, στους πνεύμονες, στους νεφρούς και γενικότερα σε όλους τους ιστούς ζωτικής σημασίας. Λόγω ορμονικών διαφορών και του γεγονότος ότι οι γυναίκες προορίζονται εκ φύσεως για εγκυμοσύνη, το

απαραίτητο λίπος στο γυναικείο σώμα δικαιολογείται να είναι έως και 4 φορές περισσότερο από ότι το αντίστοιχο των ανδρών (Katch et al., 1980).

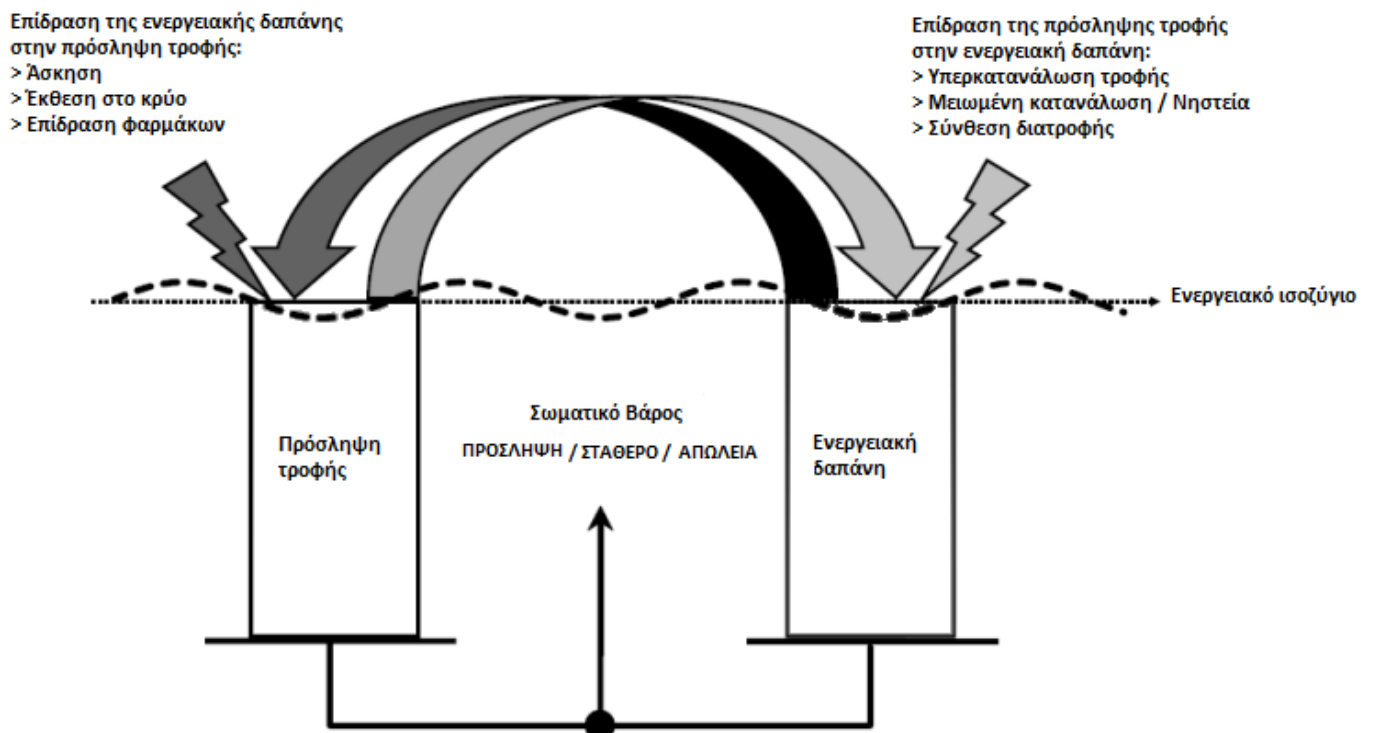


ΕΙΚΟΝΑ 1.18.2 ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΣΥΣΤΑΣΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΩΝ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΩΝ ΤΟΥ QUADSCAN 4000 BODYSTAT (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ)(ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ QUADSCAN 4000 BODYSTAT)

1.18.3. Μέτρηση της ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας

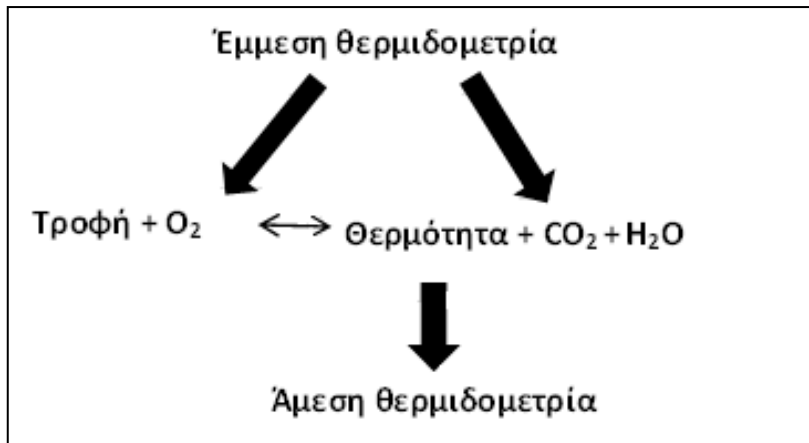
Η πρόσληψη ή η απώλεια σωματικού βάρους για ένα άτομο είναι άμεσα εξαρτώμενη από το ισοζύγιο μεταξύ των θερμίδων που προσλαμβάνει μέσω των τροφών και αυτών που καταναλώνει για τις καθημερινές μεταβολικές του ανάγκες και τη φυσική του δραστηριότητα. Αν το ισοζύγιο αυτό είναι θετικό τότε το βάρος του αυξάνει, ενώ στην αντίθετη περίπτωση αυτό μειώνεται (Εικόνα 1.18.3). Αν και η καθημερινή πρόσληψη τροφής, καθώς και η άσκηση εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από μεταβαλλόμενους παράγοντες, όπως η ψυχολογική κατάσταση και οι κοινωνικές επιρροές, η ενεργειακή δαπάνη σε κατάσταση ηρεμίας καθορίζεται κυρίως από το σωματικό βάρος και συγκεκριμένους γενετικούς παράγοντες και για το λόγο αυτό είναι αρκετά σταθερός και μπορεί να μετρηθεί με σχετική ακρίβεια (Yan Y Lam and Ravussin, 2016; Piaggi et al., 2018). Η ενεργειακή δαπάνη σε κατάσταση ηρεμίας είναι ένα

πολύτιμο και απαραίτητο εργαλείο, που μπορεί να βοηθήσει στη ρύθμιση του σωματικού βάρους, έτσι ώστε κάθε άτομο να μπορέσει να φτάσει και να διατηρήσει το ιδανικό γι' αυτό βάρος.



ΕΙΚΟΝΑ 1.18.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΟΣΛΗΨΗ Η ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ)(RIAGGI ET AL., 2018)

Όλες οι μεταβολικές διεργασίες που συμβαίνουν στα κύτταρα του οργανισμού καταναλώνουν οξυγόνο, παράγοντας παράλληλα ενέργεια, με τη μορφή θερμότητας και διοξειδίου του άνθρακα (Εικόνα 1.18.4). Πάνω σε αυτή την αρχή στηρίζονται οι τρόποι μέτρησης της ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας (Yan Y Lam and Ravussin, 2016; Weir, 1949).

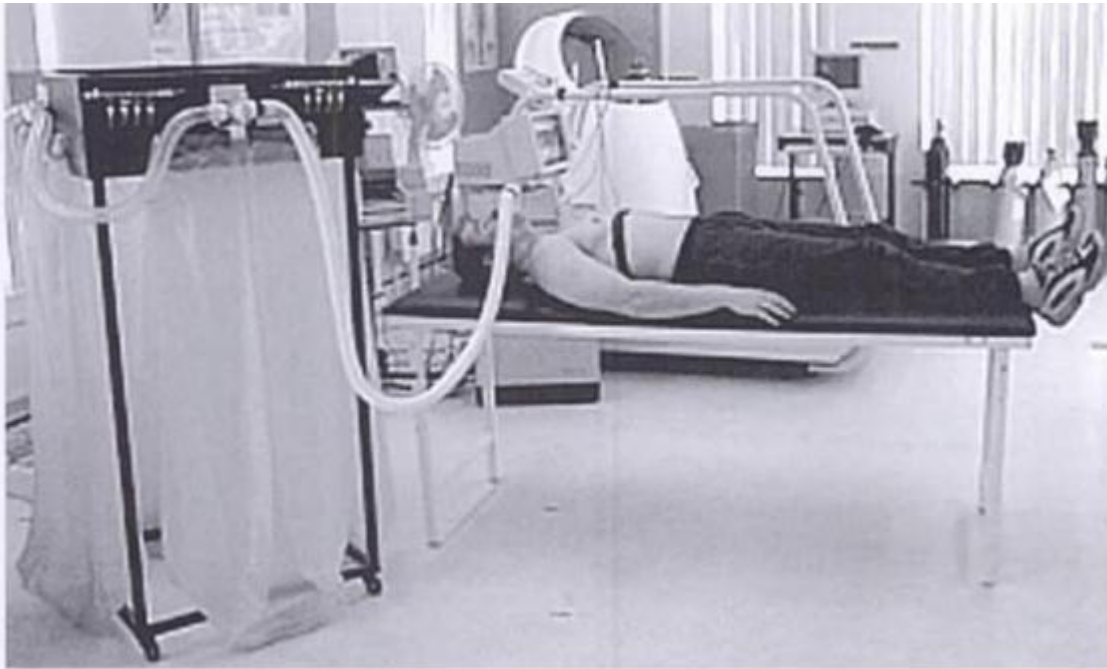


ΕΙΚΟΝΑ 1.18.4 ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΜΜΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΜΕΣΗΣ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑΣ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ)(KENNY ET AL., 2017)

Αρχικά, κατά τον 18^ο αιώνα, χρησιμοποιήθηκε η άμεση θερμοδομετρία, μετρώντας την παραγόμενη ενέργεια - θερμότητα, η οποία βοήθησε στο να γίνουν κατανοητές οι βασικές αρχές του μεταβολισμού και του τρόπου με τον οποίο λειτουργούν τα συστήματα ενέργειας που υπάρχουν στους ζωντανούς οργανισμούς. Η άμεση θερμοδομετρία όμως, απαιτεί μηχανήματα που να μπορούν να δημιουργήσουν συνθήκες ενός κλειστού συστήματος, το οποίο δεν θα επηρεάζεται από τις πιθανές μεταβολές του εξωτερικού περιβάλλοντος, ώστε να είναι εφικτή μια ακριβής μέτρηση. Αυτό παρουσιάζει μεγάλες τεχνικές δυσκολίες, με αποτέλεσμα τα μηχανήματα αυτά να είναι μεγάλων διαστάσεων και συνεπώς να έχουν μεγάλα έξοδα λειτουργίας και συντήρησης. Αυτός ήταν ο κύριος λόγος για τον οποίο η έμμεση θερμοδομετρία, η μέτρηση δηλαδή της κατανάλωσης του O₂ σε συνδυασμό με την παραγωγή CO₂, κέρδισε έδαφος και αναπτύχθηκε περισσότερο (Kenny et al., 2017).

Όλα τα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται για τις μετρήσεις στην έμμεση θερμοδομετρία, εκμεταλλεύονται την ανταλλαγή αερίων που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της μεταβολικής διαδικασίας (Gurta et al., 2017; Y Y Lam and Ravussin, 2016).

Το 1911 για πρώτη φορά ο Douglas παρουσίασε στη Βρετανική Κοινότητα Φυσιολογίας την ιδέα της χρήσης ενός λαστιχένιου σάκου συγκεκριμένου όγκου, στον οποίο το εξεταζόμενο άτομο ανέπνεε για αρκετό χρονικό διάστημα, ώστε να γίνει εξισορρόπηση του αερίου που περιείχε με αυτό της αναπνοής. (Εικόνα 1.18.5) Το περιεχόμενο αέριο του σάκου μετριόταν στην αρχή και το τέλος της εξέτασης, για να εντοπιστούν τυχόν διαφορές. Τα πλεονεκτήματα που εισήγαγε η μέθοδος αυτή ήταν η ευκολία στη μεταφορά και τη χρήση της συσκευής ακόμα και από τον ίδιο τον εξεταζόμενο, όπως και το γεγονός ότι μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για μετρήσεις του μεταβολικού ρυθμού σε ηρεμία ή ακόμα και σε άσκηση. Τέλος μπορούσε να γίνει χρήση σάκου διαφορετικού όγκου, για μεγαλύτερης διάρκειας εξέταση (Carpenter, 1915).



ΕΙΚΟΝΑ 1.18.5 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ REE ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΟΥ DOUGLAS

Στη διάρκεια των επόμενων δεκαετιών, έγιναν σημαντικές βελτιώσεις στη μέθοδο, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.18.2. Μέσα από αυτή τη διαδικασία, εντοπίστηκαν τα ενδεχόμενα λάθη στις μετρήσεις και το εύρος τους και παρουσιάστηκαν οι απαραίτητες διορθώσεις οι οποίες φαίνονται στον Πίνακα 1.18.3 (Shephard, 2017).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.18.2 ΒΑΣΙΚΑ ΒΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΤΟΥ ΣΑΚΟΥ DOUGLAS ΣΤΗΝ ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ ΑΝΟΙΧΤΟΥ ΚΥΚΛΩΜΑΤΟΣ (SHEPHARD, 2017)

1906	Ανάπτυξη ημι-φορητού αναλυτή χημικών αερίων για χρήση σε πειράματα πεδίου (Douglas and Haldane 1906)
1911	Εισαγωγή ελαστικοποιημένων σάκων από καμβά για τη συλλογή αερίου (Douglas 1911)
1947	Ανάπτυξη αναλυτή αερίου με βάση το μικρόμετρο, ικανό να κάνει ακριβείς αναλύσεις σε δείγματα 0.5 mL αερίων του αναπνευστικού (Scholander 1947)
1955	Ποσοτικοποίηση των απωλειών διάχυσης από σάκους Douglas και επίδειξη της εξάρτησης από τη διαλυτότητα αερίων στο ελαστικό (Shephard 1955)
1962	Παρουσίαση μεγάλων σφαλμάτων στη χημική ανάλυση αερίων του αναπνευστικού από έμπειρα εργαστήρια (Cotes and Woolmer 1962)
1986	Παρουσίαση των συνεχιζόμενων σφαλμάτων στην ανάλυση αερίων από κλινικά εργαστήρια λειτουργίας των πνευμόνων (Chinn et al., 1986)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.18.3 ΔΥΝΗΤΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΛΑΘΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΣΑΚΟΥ DOUGLAS ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΤΟΥΣ (SHEPARD, 2017)

Δυνητική πηγή λάθους	Μέγεθος	Διόρθωση
Διαρροή μάσκας ή κλιπ μύτης	Μεγάλο	Χρήση επιστομίου ή μάσκας με ανακλώμενη σφράγιση, προσεκτικός έλεγχος της σφράγισης του κλιπ μύτης
Δειγματοληψία αερίου	<300mL	Μικρή σε σχέση με τα 50-100 L που εκπνέονται, μπορεί να εφαρμοστεί γνωστός όγκος και διορθώσεις, μειωμένη με αναλυτή μικρο αερίων
Ελλειπής άδειασμα σάκου	<400mL	Μέτρηση ποσότητας του αερίου που υπολείπετε και διόρθωση
Λάθη μετρητή αερίου		Αργό άδειασμα του σάκου ή συλλογή στο σπιρόμετρο Tissot
Χρόνος κλεισίματος της οπής εισαγωγής αερίων	2–3%	Γυρίστε τις τάπες σφράγισης στο τέλος των εκπνοών, τη χρονική περίοδο συλλογής αερίων
Αλλαγές στον τελικό αναπνευστικό όγκο πνεύμονα	Μέχρι 1L	Συγχρονισμός συλλογής αερίων με το τέλος της εκπνοής και όχι εισπνοής
Διάχυση αερίου	Αλλαγή μέχρι 0.8%/μέρα στη συγκέντρωση του CO ₂	Μεγιστοποίηση του όγκου αερίου σε σχέση με τον όγκο του σάκου, ελαχιστοποίηση του χρόνου αποθήκευσης, αλλαγή στη δομή των τοιχωμάτων του σάκου
Περιεκτικότητα υπολειμματικού αερίου		Μέτρηση του υπολειπόμενου όγκου και διόρθωση με βάση τη σύνθεση του αερίου στον υπολειπόμενο όγκο
Ατελής ανάμιξη περιεχομένων σάκου		Κάντε μασάζ στο σάκο και στη συνέχεια αφήστε 15 λεπτά
Κλειστός χώρος βαλβίδας	2%	Κρατήστε το νεκρό χώρο στη βαλβίδα <70mL
Αναλύσεις αερίου	0.5% για οξυγόνο, 0.3% για CO ₂	Επικύρωση εργαστηρίων μέτρησης της σύνθεσης αερίων
Αντιδραστικά αποτελέσματα		Διατήρηση αντίστασης σε ροή 300l/min <5cmH ₂ O για αναπνευστικές βαλβίδες, 1,5cmH ₂ O για σωληνώσεις
Σταθερή κατάσταση		Αφήστε το χρόνο εκπνοής να ταιριάζει με τη μεταβολική δραστηριότητα των ιστών. Ο χρόνος εξαρτάται από την ένταση, αλλά για συνθήκες ανάπαυσης η πλήρης εξισορρόπηση μπορεί να διαρκέσει έως και 25 λεπτά (Comba et al.2013)

Παρά το γεγονός πως η μέθοδος του Douglas από τότε που εφαρμόστηκε πρώτη φορά έχει ξεπεραστεί από πιο σύγχρονα και εξειδικευμένα μηχανήματα, αποτελεί ακόμα και σήμερα ορόσημο και πρότυπο με το οποίο συγκρίνονται όλες οι νέες εναλλακτικές τεχνικές θερμιδομετρίας.

1.19. Επιπολασμός της παχυσαρκίας ενηλίκων στην Ελλάδα

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.), κάθε χρόνο 2,8 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν παγκοσμίως ως αποτέλεσμα του περιττού βάρους, ενώ ο συνολικός παχύσαρκος πληθυσμός σχεδόν τριπλασιάστηκε από το 1975 έως το 2016. Οι υπέρβαροι ενήλικες ήταν περίπου 1,3 δις το 2014, εκ των οποίων 600 ήταν παχύσαρκοι και 1,9 δις το 2016, εκ των οποίων 650 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκοι, αποτελώντας το 39% και το 13% του παγκόσμιου πληθυσμού αντίστοιχα (W.H.O, 2017, 2016; WHO, 2018). Τα αντίστοιχα στοιχεία του Ευρωπαϊκού τμήματος του Π.Ο.Υ. δείχνουν πως το 2008, πάνω από το 50% του ενήλικου πληθυσμού ήταν υπέρβαρο και περίπου το 23% των γυναικών και το 20% των ανδρών ήταν παχύσαρκοι, ενώ τελευταία στοιχεία (2014) εκτιμούν πως στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης 30-70% των ενηλίκων είναι υπέρβαροι και 10-30% παχύσαρκοι (Europe W.H.O, 2016).

Τα στοιχεία του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (OECD) για το 2014 δείχνουν πως στις χώρες-μέλη του, το 18,4% του πληθυσμού άνω των 15 ετών είναι παχύσαρκοι, με το 18,7% να είναι γυναίκες και το 17,9% άντρες (O.E.C.D, 2014). Πιο πρόσφατα δεδομένα (2017) δείχνουν αύξηση του ποσοστού παχυσαρκίας στο 19,5%, με τα ποσοστά στις γυναίκες να ανεβαίνουν αντίστοιχα στο 20% και στους άντρες στο 19% (O.E.C.D, 2017). Στις ίδιες εκθέσεις αναφέρεται πως στην Ελλάδα, το ποσοστό παχυσαρκίας ήταν 19,6% και 17% κατά τα έτη 2014 και 2017 αντίστοιχα, με τα επιμέρους ποσοστά να είναι στις γυναίκες 18,5% και 16% αντίστοιχα και στους άντρες 17,7% και 18% (O.E.C.D, 2017, 2014).

Η έκθεση της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας (Ε.Σ.Υ.) του 2009, αναφέρει πως το ποσοστό του πληθυσμού άνω των 15 ετών που ήταν υπέρβαρο ή παχύσαρκο ανήλθε στο 38,5% και 17,3% αντίστοιχα. Τα επιμέρους ποσοστά στις γυναίκες ήταν 31,7% υπέρβαρες και 17,3% παχύσαρκες και στους άντρες 46,6% υπέρβαροι και 17,3% παχύσαρκοι (Ε.Σ.Υ, 2011). Πιο πρόσφατη έκθεση της Ε.Σ.Υ., το 2014, αναφέρει πως το 39,2% του πληθυσμού ήταν υπέρβαρο και το 17% παχύσαρκο, με το 31,7% των γυναικών να είναι υπέρβαρες και το 16,1% παχύσαρκες και αντίστοιχα το 47,6% των αντρών να είναι υπέρβαροι και το 18,1% παχύσαρκοι (Ε.Σ.Υ., 2016).

Όλα τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν πως παγκοσμίως, η παχυσαρκία έχει μια αυξανόμενη τάση, τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στην υιοθέτηση ενός τρόπου διατροφής που βασίζεται περισσότερο στα έτοιμα και εντόνως επεξεργασμένα τρόφιμα, σε συνδυασμό πάντα με τη μείωση της φυσικής δραστηριότητας και τον στρεσογόνο τρόπο διαβίωσης.

Το 2003, οι Krassas et al. ερεύνησαν τον επιπολασμό της παχυσαρκίας σε 20.329 άτομα από την Ελλάδα, την Σερβία και την Τουρκία, ηλικίας 20 έως 68 ετών. Από την Ελλάδα και συγκεκριμένα την κεντρική Μακεδονία, εξέτασαν 4.032 άτομα, 1.296 άντρες και 2.736 γυναίκες. Από αυτούς το 50% των αντρών και το 28,1% των γυναικών ήταν υπέρβαροι/ες και το 11,6 και 23,9% αντίστοιχα παχύσαρκοι/ες (Krassas et al., 2003).

Το 2004, οι Gikas et al. εξέτασαν την πιθανή συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον σακχαρώδη διαβήτη σε 2.805 άτομα ηλικίας 20 έως 94 ετών, που κατοικούσαν στη Σαλαμίνα. Από αυτούς, 1.375 ήταν άντρες και 1.430 γυναίκες. Συνολικά οι υπέρβαροι αποτελούσαν το 44,2% του πληθυσμού και οι παχύσαρκοι το 18,4%. Τα επιμέρους ποσοστά ήταν 53,5% και 20,1% για τους άντρες και 35,2% και 16,6% για τις γυναίκες αντίστοιχα (Gikas et al., 2004). Την ίδια χρονιά οι Tzotzas et al. δημοσίευσαν μια έρευνα στην οποία μελετούσαν παράγοντες που σχετίζονται με την παχυσαρκία σε άτομα της βόρειας Ελλάδας. Συνολικά συμμετείχαν 4.032 ενήλικες, εκ των οποίων οι 1.296 ήταν άντρες και οι 2.736 γυναίκες. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε πως περίπου το 50,15% των αντρών και το 28,45% των γυναικών ήταν υπέρβαροι, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά των παχύσαρκων ήταν 12,77% για τους άντρες και 24,29% για τις γυναίκες (Tzotzas et al., 2004). Επίσης το 2004, οι Mazokorakis et al. εξέτασαν το βάρος 274 αντρών ενός πλοίου του πολεμικού ναυτικού, ηλικίας 19 έως 38 ετών. Το 26,5% αυτών ήταν υπέρβαροι και το 4,7% παχύσαρκοι (Mazokorakis et al., 2004).

Το 2006, οι Pitsavos et al και Milias et al μελέτησαν παράλληλα σε ένα δείγμα 5.003 ατόμων (48,8% άντρες και 51,2% γυναίκες) ηλικίας 18 έως 74 ετών, τη συσχέτιση της υπέρτασης και της υπερχοληστερολαιμίας με τις διατροφικές συνήθειες. 322 άτομα (13,2%) από τους άντρες και 345 από τις γυναίκες (13,5%) ήταν παχύσαρκοι, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για τους υπέρβαρους (Milias et al., 2006; Pitsavos et al., 2006). Οι Grammatikopoulou et al έκαναν μια μικρή έρευνα σε 100 άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών που κατοικούσαν στην περιοχή των Γρεβενών. Από αυτούς, οι 42 ήταν άντρες και οι 58 γυναίκες. Το ποσοστό των υπέρβαρων ήταν 50% και 46,6% για τους άντρες και τις γυναίκες αντίστοιχα, ενώ των παχύσαρκων 14,3% και 24,1% (Grammatikopoulou et al., 2006). Οι Karantais et al. διεξήγαγαν έρευνα για τον επιπολασμό της παχυσαρκίας σε 17.341 άτομα ηλικίας 20 έως 69 ετών. Από αυτούς, 8.234 ήταν άντρες και 9.107 γυναίκες. Το συνολικό ποσοστό υπέρβαρων στους άντρες ήταν 41,1% και στις γυναίκες 29,9%, ενώ παχύσαρκοι ήταν αντίστοιχα 26% και 18,2% (Karantais et al., 2006).

Το 2008, οι Papadimitriou et al ερεύνησαν τον επιπολασμό της παχυσαρκίας σε 2.568 άντρες του Ελληνικού Στρατού, ηλικίας 19 έως 26 ετών. Το 28,5% αυτών ήταν υπέρβαροι, ενώ το 10,4% παχύσαρκοι (Papadimitriou et al., 2007). Το ίδιο έτος οι Kanoni και Dedoussis, εξέτασαν 782 άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών, 547 γυναίκες και 235 άντρες. Από αυτούς το 39,7% των γυναικών και το 49,8% των αντρών ήταν υπέρβαρες/οι και αντίστοιχα παχύσαρκες/οι ήταν το 47,7% των γυναικών και το 33,9% των αντρών (Kanoni and Dedoussis, 2008).

Οι Tentolouris et al. το 2009 έκαναν μια επιδημιολογική μελέτη για το διαβήτη και την παχυσαρκία στον Ελληνικό πληθυσμό. Στη μελέτη συμμετείχαν 8.740 ενήλικα άτομα (49% άντρες και 51% γυναίκες). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το 45,9% των αντρών και το 31,5% των γυναικών ήταν υπέρβαροι, ενώ αντίστοιχα το 11,5% και το 13,2% ήταν παχύσαρκοι (Tentolouris et al., 2009). Την ίδια χρονιά, η Verroroulou παρουσίασε τα πρώτα αποτελέσματα μιας Ευρωπαϊκής εξέτασης για την υγεία, το γήρας και τη σύνταξη. Από την Ελλάδα συμμετείχαν 2.656 άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών, από τους οποίους 46% ήταν άντρες και 54% γυναίκες. Η επεξεργασία των δεδομένων έδειξε πως το 19% του συνολικού πληθυσμού ήταν παχύσαρκοι (Verroroulou, 2009). Οι Vardavas et al. μελέτησαν σε 505 ενήλικες αγρότες (223 άντρες, 282 γυναίκες) της περιοχής Μεσσαρά στην Κρήτη, τον επιπολασμό της παχυσαρκίας και την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι άντρες ήταν υπέρβαροι σε ποσοστό 52% και παχύσαρκοι σε ποσοστό 35,7%, ενώ οι γυναίκες 33,7% και 50,7% αντίστοιχα (Vardavas et al., 2009). Το 2009 οι Tyrovolas et al. παρουσίασαν μια μελέτη για τη συσχέτιση της Μεσογειακής διατροφής με τη μειωμένη παχυσαρκία σε άτομα άνω των 65 ετών. Συμμετείχαν 1.190 άτομα (553 άντρες και 637 γυναίκες) που κατοικούσαν σε 7 Ελληνικά νησιά της Μεσογείου και την Κύπρο (300 άτομα). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το 48% των αντρών και το 39% των γυναικών ήταν υπέρβαροι/ες και αντίστοιχα το 27% και 41% ήταν παχύσαρκοι/ες (Tyrovolas et al., 2009).

Το 2010, οι Boniol and Autier παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε 30 Ευρωπαϊκές χώρες, η οποία αφορούσε παράγοντες αύξησης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου και περιλάμβανε την παχυσαρκία. Δεν γίνεται αναφορά στον αριθμό των ατόμων που συμμετείχαν. Για τους Έλληνες άντρες αναφέρει πως ήταν υπέρβαροι σε ποσοστό 41,1% και παχύσαρκοι 26%, ενώ για τις γυναίκες αντίστοιχα 29,9% και 18,2% (Boniol and Autier, 2010). Οι Tzotzas et al. μελέτησαν την οικογενειακή κατάσταση και το εκπαιδευτικό επίπεδο σε σχέση με την παχυσαρκία σε 16.073 ενήλικα άτομα (7.579 άντρες και 8.494 γυναίκες). Συνολικά το 35,2% αυτών ήταν υπέρβαροι και το 22,3% παχύσαρκοι (Tzotzas et al., 2010). Οι Grammatopoulou et al. μελέτησαν παράγοντες που σχετίζονται με τον ΔΜΣ σε 100 ενήλικες με άσθμα (79 γυναίκες και 21 άντρες). Το 80,4% των γυναικών και το 19,6% των αντρών ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (Grammatopoulou et al., 2010). Την ίδια χρονιά, οι Koukoulis et al. μελέτησαν τον επιπολασμό της παχυσαρκίας σε ένα δείγμα 852 ενηλίκων (47,2% άντρες και 52,8% γυναίκες) της κεντρικής Ελλάδας. Από αυτούς, συνολικά το 39,4% (50,8% άντρες, 29,3% γυναίκες) ήταν υπέρβαροι και 26,6% (27,9% άντρες, 25,6% γυναίκες) παχύσαρκοι (Koukoulis et al., 2010).

Το 2011, οι Darviri et al. μελέτησαν τον τρόπο ζωής και την υγεία 3.601 ατόμων, ηλικίας 15 ετών και άνω, διαχωρίζοντάς τους σε 3 ηλικιακές ομάδες, 15-29, 30-49 και 50+. Η πρώτη ομάδα είχε 1.360 άτομα (44,3% άντρες, 55,7% γυναίκες), με το 16,7% αυτών να είναι υπέρβαροι και το 3,3% παχύσαρκοι. Η δεύτερη ομάδα περιελάμβανε 1.122 άτομα (42,2% άντρες, 57,8% γυναίκες) από τους οποίους 39% ήταν υπέρβαροι και

12,4% παχύσαρκοι. Να σημειωθεί πως η ομάδα 50+ είχε 1.119 άτομα (46,5% άντρες, 53,5% γυναίκες), το 46,9% των οποίων ήταν υπέρβαροι και το 22,1% παχύσαρκοι (Darviri et al., 2011).

Σε μια μελέτη των Skliros et al. το 2012 εξετάστηκαν 612 άτομα (364 άντρες, 251 γυναίκες) που κατοικούσαν στη Νεμέα, με μέση ηλικία 73,5 έτη. Συνολικά το 45% (άντρες 49,5%, γυναίκες 38,6%) ήταν υπέρβαροι και το 12,7% (άντρες 11,3%, γυναίκες 14,7%) παχύσαρκοι (Skliros et al., 2012).

Το 2013, οι Dimakakos et al. μελέτησαν 1.500 άτομα (765 γυναίκες, 735 άντρες) ηλικίας 15-64 ετών. Συνολικά το 35% ήταν υπέρβαροι και το 7% παχύσαρκοι (Dimakakos et al., 2012). Την ίδια χρονιά, οι Hassapidou et al. διερεύνησαν τη συσχέτιση της φυσικής άσκησης και της παχυσαρκίας σε 17.887 ενήλικες (8.423 άντρες και 9.464 γυναίκες) ηλικίας 20 έως 70 ετών. Από αυτούς, το 35,2% (41,1% άντρες και 29,8% γυναίκες) ήταν υπέρβαροι και το 22,3% (25,9% άντρες και 19,2% γυναίκες) ήταν παχύσαρκοι (Hassapidou et al., 2013).

Το 2014, οι Filippidis et al έκαναν μια ανάλυση 3 μελετών (Hellas Health I, II και IV), που έγιναν τον Οκτώβρη του 2006, τον Ιούνιο του 2008 και τον Οκτώβρη του 2011. Η ανάλυση έδειξε πως το ποσοστό των παχύσαρκων ήταν 18,4% το 2006, 18,9% το 2008 και 18,2% το 2011 και αντίστοιχα οι υπέρβαροι ήταν 40,2%, 40,3% και 42,3% (Filippidis et al., 2014). Την ίδια χρονιά, οι Cavaco et al. εξέτασαν και σύγκριναν δεδομένα για την παχυσαρκία για 6 Ευρωπαϊκές χώρες. Τα δεδομένα αφορούσαν άτομα ηλικίας 50-65 ετών, από τα οποία ζητήθηκαν στοιχεία για τις ηλικίες των 25, 35, 45 ετών και την τρέχουσα κατάσταση τους. Για την Ελλάδα τα ποσοστά παχυσαρκίας στα 25 έτη ήταν 10,3%, στα 35 έτη 11,4%, στα 45 έτη 14,5% και το τρέχον 22,8% (20,1% άντρες και 25% γυναίκες) (Cavaco et al., 2014). Το ίδιο έτος οι Ng et al. έκαναν μια ανασκόπηση για την παχυσαρκία από το 1980 έως το 2013, χρησιμοποιώντας δημοσιευμένες έρευνες και αναφορές. Η πιθανότητα για τους Έλληνες άντρες άνω των 20 ετών να είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι το 1980 ήταν 56,2% και για τις γυναίκες 43%. Το 1990 τα ποσοστά αυτά ήταν 61,9% και 45,8% αντίστοιχα. Το 2000 ήταν 71,7% και 48,2% και τέλος το 2013 ήταν 71,4% και 51,1% (Ng et al., 2014).

Το 2015, οι Mitsiki et al. διεξήγαγαν μελέτη σε άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών, με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Συνολικά, τα άτομα που συμμετείχαν ήταν 6.125 (4.367 άντρες και 1.758 γυναίκες). Από αυτά, τα 2.715 (44,7%) ήταν υπέρβαρα και τα 1.781 (29,3%) παχύσαρκα (Mitsiki et al., 2015).

Το 2016, οι Foscolou et al. μελέτησαν την επίδραση του τρόπου ζωής στα καρδιαγγειακά νοσήματα σε 724 άτομα (315 άντρες και 409 γυναίκες) ηλικίας 65 έως 100 ετών που κατοικούσαν σε νησιά του ανατολικού Αιγαίου. Από αυτούς, σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το 43% ήταν παχύσαρκοι (Foscolou et al., 2016). Επίσης, το 2016 οι Arnold et al. μελέτησαν την επίδραση του χρόνου παραμονής σε υψηλό βάρος (ΔΜΣ \geq 25) στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Συνέλεξαν δεδομένα από 7 Ευρωπαϊκές και μια Αμερικάνικη έρευνα. Για την Ελλάδα, τα δεδομένα αφορούσαν 6.877 ενήλικα άτομα, 2.693 (39,2%) άντρες και 4.184 (60,8%)

γυναίκες. Το συνολικό ποσοστό των υπέρβαρων ήταν 43,6% και των παχύσαρκων 40,7% (Arnold et al., 2016).

Το 2017, οι Goutzelas et al. έκαναν μια μελέτη συσχέτισης των πολυμορφισμών του γονιδίου *FTO* με την παχυσαρκία. Συνολικά ανέλυσαν τα δεδομένα 203 ατόμων (83 άντρες και 120 γυναίκες). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως 58 (28,6%) ήταν υπέρβαροι και 95 (46,8%) παχύσαρκοι. Τα επιμέρους ποσοστά ήταν 32,5% και 38,5% για τους άντρες και 25,8% και 52,5% για τις γυναίκες αντίστοιχα (Goutzelas et al., 2017). Το ίδιο έτος, οι Freisling et al. έκαναν μια συγκριτική μελέτη της παχυσαρκίας σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, σε 7 Ευρωπαϊκές ομάδες. Για την Ελλάδα συλλέχτηκαν δεδομένα από 7.181 άτομα (2.882 άντρες και 4.299 γυναίκες) ηλικίας $67 \pm 4,4$ ετών. Από αυτούς το 43,5% ($n=3.125$) ήταν υπέρβαροι και 40,7% ($n=2.923$) παχύσαρκοι (Freisling et al., 2017). Επίσης, το 2017 οι Filippidis et al. μελέτησαν την επίδραση της οικονομικής κρίσης σε βασικούς δείκτες της υγείας, μεταξύ των οποίων και η παχυσαρκία. Τα αποτελέσματα βασίστηκαν σε δεδομένα των καταγραφών «Hellas Health», που έγιναν τον Ιούνιο του 2008 ($n=1.490$), τον Οκτώβρη του 2010 ($n=1.000$), τον Οκτώβρη του 2011 ($n=1.008$) και τον Απρίλιο του 2015 ($n=1.001$). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το μέσο ποσοστό παχυσαρκίας στον Ελληνικό πληθυσμό ήταν 18,1% το 2008, 18,2% το 2010, 17,5% το 2011 και 17,4% το 2015 (Filippidis et al., 2017).

Τέλος, μια μελέτη που έγινε από το 2001 έως το 2002 και τα αποτελέσματά της παρουσιάστηκαν το 2004 από τους Panagiotakos et al. ήταν η ATTICA Study. Αφορούσε την επιδημιολογία των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων και περιλάμβανε δεδομένα από 3.042 ενήλικα άτομα (1.514 άντρες και 1.528 γυναίκες) που κατοικούσαν στην Αττική. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το 53% των αντρών και το 31% των γυναικών ήταν υπέρβαροι/ες, ενώ αντίστοιχα παχύσαρκοι/ες ήταν το 20% και το 15% (Panagiotakos et al., 2004). Η μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια από πολλούς ερευνητές για τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με διάφορους παράγοντες, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, χρόνια φλεγμονή, συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα και άλλα (Chrysohoou et al., 2007; Kavouras et al., 2011, 2007; Kollia et al., 2016; Koloverou et al., 2017, 2014; Manios et al., 2005; Panagiotakos et al., 2008, 2006, 2005, Pitsavos et al., 2005, 2003; Yannakoulia et al., 2009). Το 2006, έγινε από τους ερευνητές της μελέτης μια κλήση στους συμμετέχοντες να προσέλθουν για μια επανεξέταση. Από τους 3.042 που πήραν μέρος στην πρώτη μελέτη, προσήλθαν τελικά οι 2.101 (1.044 άντρες και 1.057 γυναίκες, απώλεια 31%). Τα αποτελέσματα του επανελέγχου έδειξαν πως το 20,1% των αντρών και το 18,3% των γυναικών ήταν παχύσαρκοι (Yannakoulia et al., 2006) (Panagiotakos et al., 2009). Από τα δεδομένα των παραπάνω μελετών, γίνεται φανερό πως το πρόβλημα της παχυσαρκίας είναι μεγάλο και στον ενήλικο πληθυσμό της Ελλάδας.

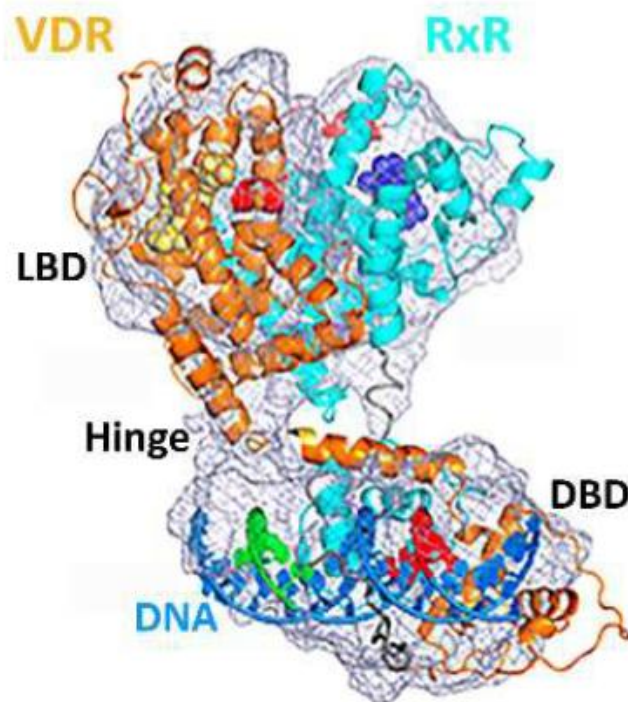
1.20. Γενετική και Παχυσαρκία

1.20.1. Υποδοχέας Βιταμίνης D

Ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ασκεί τις ποικίλες βιολογικές του δράσεις μέσω του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), ο οποίος εντοπίζεται σε τουλάχιστον 37 ιστούς στο ανθρώπινο σώμα (Roop et al., 2012). Ο στεροειδικός υποδοχέας VDR αποτελεί παράγοντα μεταγραφής και ανήκει στην υπερικογονεία των πυρηνικών υποδοχέων (Margolis and Christakos, 2010).

Δομικά, η πρωτεΐνη VDR η οποία αποτελείται από 427 αμινοξέα, περιλαμβάνει 3 διακριτές περιοχές, την NH_2 -τελική περιοχή δέσμευσης του DNA (DBD-DNA Binding Domain), η οποία περιέχει δακτύλιους ψευδαργύρου, την COOH -τελική περιοχή δέσμευσης του προσδέματος (LBD- Ligand Binding Domain) και τη συνδετική περιοχή (hinge domain), η οποία αποτελεί μία εκτεταμένη και μη δομημένη περιοχή που συνδέει τις δύο λειτουργικές περιοχές της πρωτεΐνης. Η LBD διευκολύνει τη δέσμευση του προσδέματος, τον πυρηνικό εντοπισμό του υποδοχέα, το διμερισμό και την αλληλεπίδραση με πρωτεΐνες συνεργοποιητές και συγκαταστατοείς (Christakos et al., 2016; Pike and Meyer, 2010; Zhang et al., 2011).

Μετά την πρόσδεση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στον πυρηνικό VDR και την επακόλουθη ενεργοποίησή του, ακολουθεί ο ετεροδιμερισμός του υποδοχέα με τον υποδοχέα ρετινοειδούς X (RXR). (Εικόνα 1.20.1) Το ετεροδιμερές αυτό αναγνωρίζει και συνδέεται με μια συγκεκριμένη περιοχή στον υποκινητή των γονιδίων-στόχων, η οποία χαρακτηρίζεται ως στοιχείο απόκρισης στη βιταμίνη D (VDRE). Κατόπιν τούτου προσελκύονται συνεργοποιητές ή συγκαταστατοείς, ρυθμίζοντας με αυτό τον τρόπο τη μεταγραφή γονιδίων-στόχων της βιταμίνης D (Kato, 2000; Margolis and Christakos, 2010; Mutchie et al., 2019; Pike and Meyer, 2010). Η βέλτιστη θέση ετεροδιμερισμού του συμπλέγματος VDR-RXR με τους VDREs χαρακτηρίζεται από επανάληψη της αλληλουχίας RGKTSΑ (R: A ή G, K: G ή T, S: C ή G) εντός των VDREs, η οποία διαχωρίζεται από τρία νουκλεοτίδια (DR3) (Belorusova and Rochel, 2016).

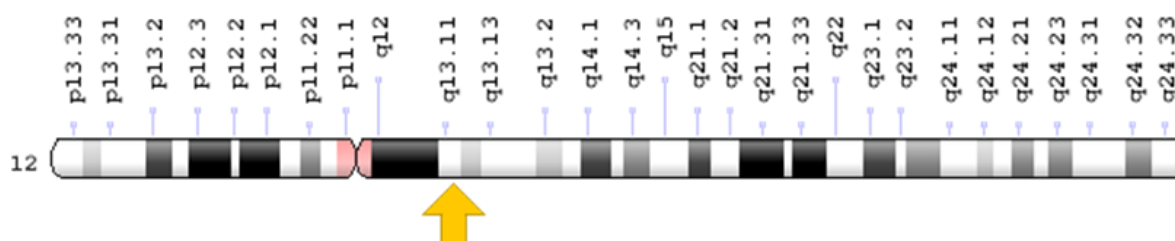


ΕΙΚΟΝΑ 1.20.1 ΔΟΜΗ VDR-RXR ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΟΣ, ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΟΥ ΜΕ DNA ΚΑΙ ΣΥΝΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΕΣ (MUTCHIE ET AL. 2019)

Το γονιδιωματικό αυτό μονοπάτι που οδηγεί σε μεταβολές στη μεταγραφή γονιδίων, μπορεί να διαρκέσει από μερικές ώρες έως ημέρες (Bouillon et al., 2008b). Εναλλακτικά, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ μπορεί να αλληλεπιδράσει με VDRs που εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη, οδηγώντας σε μεταγωγή σήματος μέσω δεύτερων αγγελιαφόρων, όπως η κινάση της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης 3 (PI3K), η φωσφολιπάση C (PLC), η φωσφολιπάση A2 (PLA2), η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) και η πρωτεϊνική κινάση C (PKC), εμφανίζοντας με αυτό τον τρόπο γρήγορη απόκριση με διάρκεια μερικών δευτερολέπτων έως λεπτών (Bouillon et al., 2008b; Poon et al., 2012).

1.20.1.1. Σημειακοί Νουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί (SNPs) στο γονίδιο του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR)

Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) εντοπίζεται στον μακρύ (q) βραχίονα του χρωμοσώματος 12, στη θέση 13.11 (12q13.11) (Εικόνα 1.20.2). Αποτελείται από 9 εξόνια, με τουλάχιστον 6 ισομορφές του εξονίου 1, και έχει έκταση 63,5 kb. Το γονίδιο VDR χαρακτηρίζεται από μια μη κωδικοποιητική περιοχή, ενώ τα εξόνια 2-9 κωδικοποιούν την πρωτεΐνη VDR (Ruiz-Ojeda et al., 2018). Η έκφραση του VDR βρίσκεται υπό πολύπλοκο μεταγραφικό έλεγχο από πολλαπλούς υποκινητές (Zmuda et al., 2000).



ΕΙΚΟΝΑ 1.20.2 ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ VDR ΣΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 12 (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/VDR#location>)

Οι πολυμορφισμοί FokI (rs2228570 ή rs10735810), BsmI (rs1544410) και TaqI (rs731236) αποτελούν σημειακούς νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα βιταμίνης D (VDR). Έχουν μελετηθεί ευρέως σε σχέση με πολλαπλές ασθένειες, όπως άσθμα, υπέρταση, διάφορες μορφές καρκίνου, σακχαρώδη διαβήτη, ψωρίαση, ρευματοειδή αρθρίτιδα, λεύκη, παχυσαρκία, υπερπαραθυρεοειδισμό και οστεοπόρωση, αρχικά με αναλύσεις περιοριστικών ενζύμων από τις οποίες προήλθε η ονοματολογία των πολυμορφισμών (Berlanga-Taylor and Knight, 2014; Jolliffe et al., 2016).

- **FokI (rs2228570)**

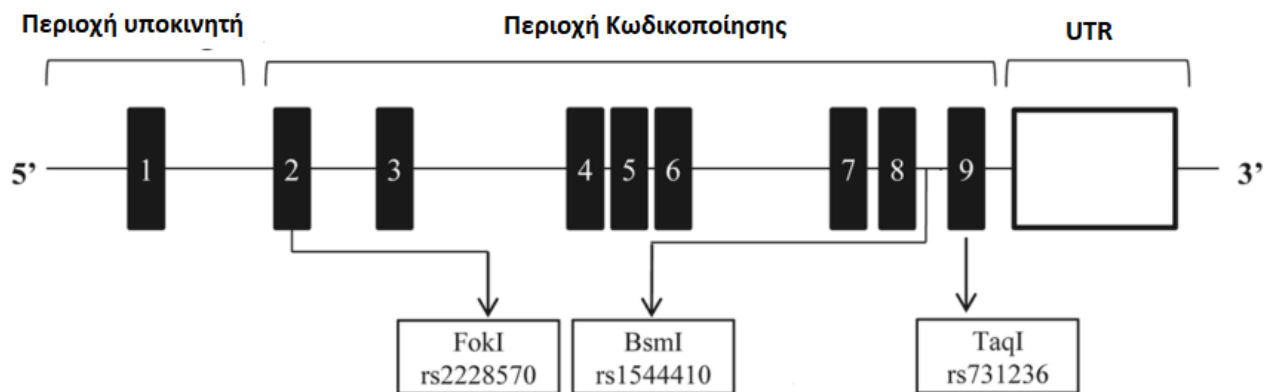
Ο πολυμορφισμός rs2228570, γνωστός και ως FokI, χαρακτηρίζεται από αλλαγή μίας βάσης θυμίνης (T) σε κυτοσίνη (C) στη θέση έναρξης της μετάφρασης του γονιδίου VDR, οδηγώντας σε εξάλειψη του κωδικονίου έναρξης στο εξόνιο 2, με αποτέλεσμα η πρωτεΐνη VDR που κωδικοποιείται να είναι βραχύτερη κατά 3 αμινοξέα (Poou et al., 2012; Zmuda et al., 2000). (Εικόνα 1.20.3) Το αλληλόμορφο T αναφέρεται κοινώς ως f ενώ το αλληλόμορφο C ως F. Το μήκος της πρωτεΐνης VDR επηρεάζει τη ρύθμιση της γονιδιακής μεταγραφής. Η βραχύτερη πρωτεΐνη VDR (αλληλόμορφο C) χαρακτηρίζεται από αυξημένη μεταγραφική δραστηριότητα και συνεπώς σχηματισμό πιο δραστικών συμπλεγμάτων VDR-βιταμίνης D. Επομένως, άτομα που φέρουν το γονότυπο CC μπορεί να έχουν καλύτερη ανταπόκριση στη βιταμίνη D (Ruiz-Ojeda et al., 2018; Triantos et al., 2018).

- **BsmI (rs1544410)**

Ο πολυμορφισμός rs1544410, γνωστός ως BsmI, εντοπίζεται στο ιντρόνιο 8 στο 3' άκρο του γονιδίου *VDR*, και χαρακτηρίζεται από την αλλαγή μιας βάσης κυτοσίνης (C) σε θυμίνη (T). (Εικόνα 1.20.3) Το αλληλόμορφο C αναφέρεται κοινώς ως b ενώ το αλληλόμορφο T ως B. Ο πολυμορφισμός αυτός δεν προκαλεί αλλαγή στην αλληλουχία των αμινοξέων της πρωτεΐνης *VDR*, αλλά μπορεί να επηρεάσει τη σταθερότητα του mRNA, να διαταράξει τις θέσεις ματίσματος για τη μεταγραφή του mRNA ή να αλλάξει τα ρυθμιστικά στοιχεία του ιντρονίου, τροποποιώντας με αυτόν τον τρόπο τη γονιδιακή έκφραση (Roop et al., 2012; Triantos et al., 2018).

- **TaqI (rs731236)**

Ο πολυμορφισμός rs731236, γνωστός ως TaqI, χαρακτηρίζεται από την αλλαγή μίας βάσης θυμίνης (T) σε κυτοσίνη (C) στο εξόνιο 9 στο 3' άκρο του γονιδίου *VDR*, έχοντας ως αποτέλεσμα μια συνώνυμη αλλαγή στην αλληλουχία της πρωτεΐνης (Εικόνα 1.20.3) (Roop et al., 2012). Συνεπώς, ο πολυμορφισμός αυτός δεν τροποποιεί την πρωτεΐνη του υποδοχέα της βιταμίνης D, αλλά φαίνεται να εμπλέκεται στη ρύθμιση της σταθερότητας του mRNA του *VDR* (Triantos et al., 2018). Το αλληλόμορφο T αναφέρεται κοινώς ως T ενώ το αλληλόμορφο C ως t. Οι πολυμορφισμοί BsmI, TaqI και ApaI στο γονίδιο *VDR* φαίνεται να βρίσκονται σε ανισορροπία σύνδεσης (Zmuda et al., 2000).



ΕΙΚΟΝΑ 1.20.3 ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΗΜΕΙΑΚΩΝ ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΣΤΟ *VDR* ΓΟΝΙΔΙΟ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ)(TRIANOTOS ET AL., 2018)

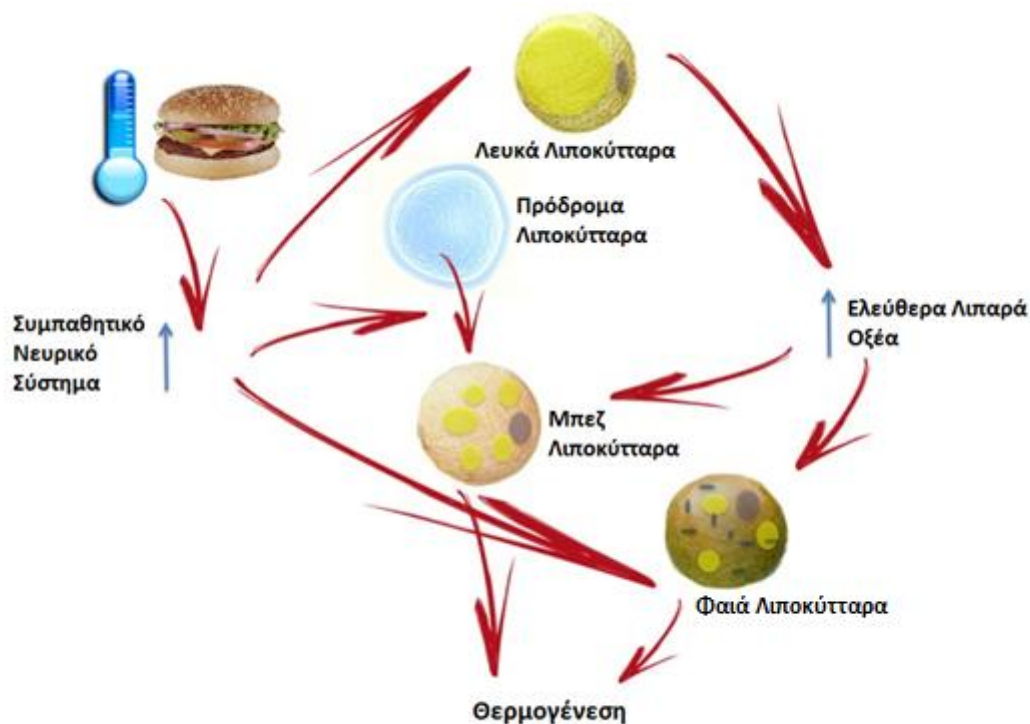
1.20.2. **Αδρενεργικοί Υποδοχείς και Παχυσαρκία**

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα παίζει καθοριστικό ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων τόσο άμεσα όσο και έμμεσα, ρυθμίζοντας την απελευθέρωση ορμονών του παγκρέατος όπως η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη. Οι κατεχολαμίνες, ουσίες που εκκρίνονται από το μυελό των επινεφριδίων, συνδεδεμένες με τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς (β-AR) προκαλούν αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης, διεγείροντας τη γλυκογονόλυση και μειώνοντας την κάθαρση της γλυκόζης, ενώ μέσω των α-αδρενεργικών υποδοχέων (α-

AR) αναστέλλουν την απελευθέρωση ινσουλίνης και διεγείρουν την έκκριση γλυκαγόνης (Långberg et al., 2013).

Διέγερση των β_1 , β_2 και β_3 -AR από τις κατεχολαμίνες ενισχύει τη λιπόλυση, ενώ διέγερση των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων την αναστέλλει, καθιστώντας τις ουσίες αυτές τους σημαντικότερους ρυθμιστές της λιπόλυσης στον ανθρώπινο λιπώδη ιστό (Daghestani et al., 2018; Luglio et al., 2015). Η επίδραση των κατεχολαμινών στους διάφορους υπότυπους αδρενεργικών υποδοχέων στις αποθήκες λιπώδους ιστού δεν είναι ομοιογενής, διαφέρει μεταξύ των φύλων και επηρεάζεται από το επίπεδο παχυσαρκίας (Garenc et al., 2002). Η ινσουλίνη δρα αναστέλλοντας τη λιπόλυση, μέσω ελάττωσης της δράσης των κατεχολαμινών στους β -AR και ενεργοποίησης των α_2 -AR στα λιποκύτταρα (Lima et al., 2007).

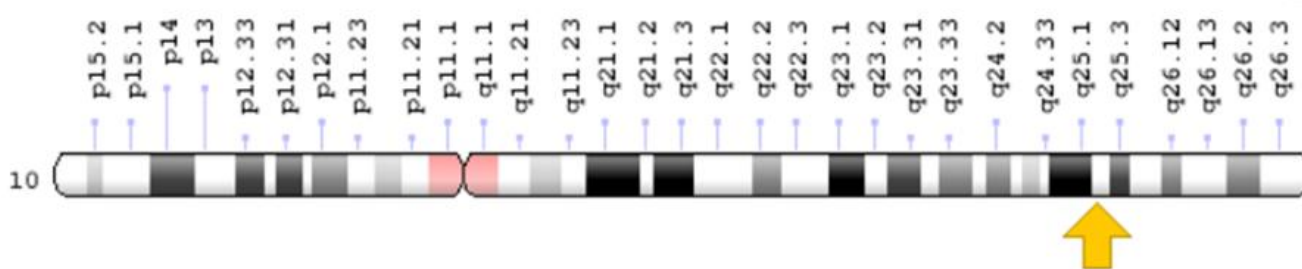
Οι τρεις υπότυποι β -AR (β_1 - β_2 -και β_3 -) συνυπάρχουν τόσο στο λευκό λιπώδη ιστό όσο και στον φαιό λιπώδη ιστό. Στο λευκό λιπώδη ιστό, η διέγερση των β -AR θεωρείται ότι επάγει τη λιπόλυση ως απόκριση στη νηστεία, ενώ στον φαιό λιπώδη ιστό επάγει τη θερμογένεση, ως απόκριση στην έκθεση στο κρύο ή στην υπερβολική κατανάλωση τροφής, μέσω ενεργοποίησης της πρωτεΐνης αποσύνδεσης-1 (UCP1). Η παχυσαρκία έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με αυξημένη συμπαθητική διέγερση (Daghestani et al., 2018; Guarino et al., 2017). (Εικόνα 1.20.4)



ΕΙΚΟΝΑ 1.20.4 ΤΟ ΚΡΥΟ Η Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΔΙΕΓΕΙΡΕΙ ΤΟ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΜΕ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΝ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΛΕΥΚΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ ΚΑΙ ΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΜΟΓΕΝΕΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΦΑΙΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ) (GUARINO ET AL., 2017)

1.20.2.1. Πολυμορφισμός *rs1800544* στο γονίδιο *ADRA2A*

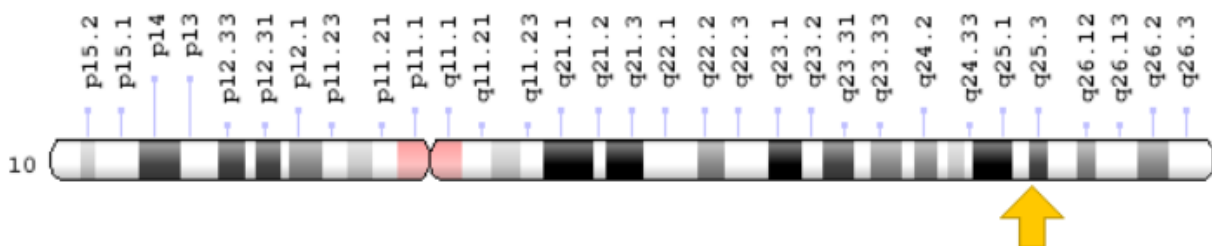
Το γονίδιο *ADRA2A* εντοπίζεται στο μακρύ (q) βραχίονα του χρωμοσώματος 10, στη θέση 25.2 (10q25.2). (Εικόνα 1.20.5) Εκφράζεται στις αποθήκες υποδόριου και σπλαχνικού λίπους. Ο σημειακός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός *rs1800544* του γονιδίου *ADRA2A* αφορά την αντικατάσταση μίας βάσης κυτοσίνης (C) από μία βάση γουανίνης (G) στην περιοχή του υποκινητή, στη θέση -1291 (-1291C>G) του γονιδίου (Garenc et al., 2002; Kaabi et al., 2016; Lima et al., 2007). Η συχνότητα του μεταλλαγμένου G αλληλόμορφου στους Καυκάσιους είναι 0,26 (Lima et al., 2007). Ο πολυμορφισμός αυτός έχει συσχετισθεί με την παχυσαρκία, τη σύσταση και την κατανομή του σωματικού λίπους (Kaabi et al., 2016). Η εντόπιση του πολυμορφισμού στον υποκινητή υποδεικνύει πιθανή εμπλοκή του στην έκφραση του γονιδίου. Εναλλακτικά, ο *rs1800544* μπορεί να βρίσκεται σε ανισορροπία σύνδεσης με άλλους λειτουργικούς πολυμορφισμούς εντός του γονιδίου (Garenc et al., 2002; Kaabi et al., 2016).



ΕΙΚΟΝΑ 1.20.5 ΘΕΣΗ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *ADRA2A* ΣΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 10 (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ADRA2A#location>)

1.20.2.2. Πολυμορφισμός *rs1801252* στο γονίδιο *ADRB1*

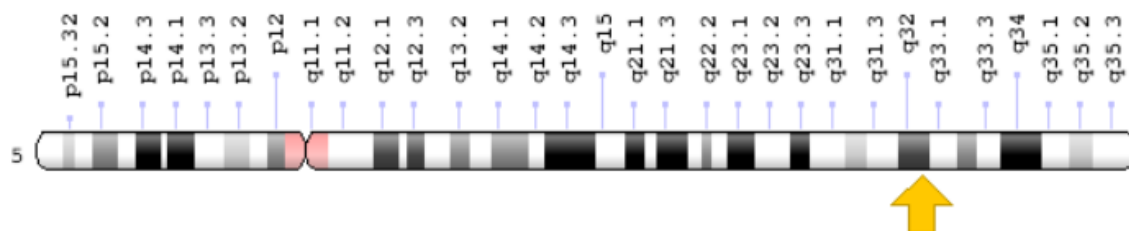
Το γονίδιο *ADRB1* εντοπίζεται στο μακρύ (q) βραχίονα του χρωμοσώματος 10, στη θέση 25.3 (10q25.3). (Εικόνα 1.20.6) Ο σημειακός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός *rs1801252* στο γονίδιο *ADRB1* σχετίζεται με την αντικατάσταση μίας βάσης αδενίνης (A) με μια βάση γουανίνης (G) στη θέση 145 του γονιδίου (145A>G). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την κωδικοποίηση του αμινοξέος γλυκίνης αντί της σερίνης (Ser49Gly) στη N-τελική περιοχή του υποδοχέα. Η εντόπιση του πολυμορφισμού στη N-τελική περιοχή του β2-AR, υποδεικνύει πιθανή εμπλοκή του στη διακίνηση (trafficking) του υποδοχέα. Έχει βρεθεί ότι σε μακροπρόθεσμη ενεργοποίηση του υποδοχέα από αγωνιστή, το μεταλλαγμένο Gly⁴⁹ αλληλόμορφο εμφάνιζε προς τα κάτω ρύθμιση, σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το φυσικό Ser⁴⁹ αλληλόμορφο, το οποίο εμφάνιζε μεγαλύτερη αντίσταση στην προς τα κάτω ρύθμιση του υποδοχέα (Brodde, 2008; Sandilands and O'Shaughnessy, 2005). Συνεπώς, το Gly⁴⁹ αλληλόμορφο πιθανόν συντελεί σε μειωμένη δράση των κατεχολαμινών μέσω του β1-AR, μειώνοντας κατ'έπекταση την ενεργειακή δαπάνη στο λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση λίπους (Linné et al., 2005).



ΕΙΚΟΝΑ 1.20.6 ΘΕΣΗ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *ADRB1* ΣΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 10 (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ADRB1#location>)

1.20.2.3. Πολυμορφισμός *rs1042713* στο γονίδιο *ADRB2*

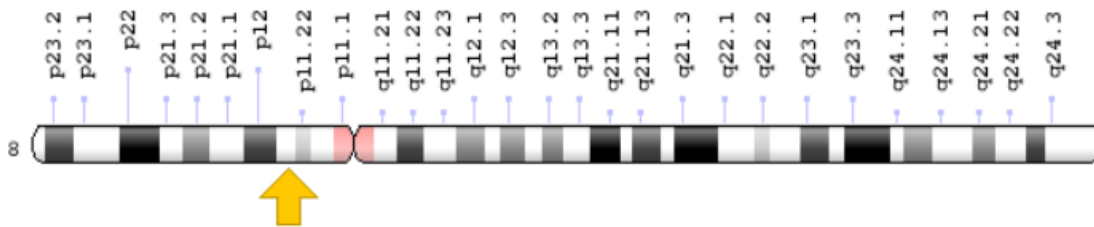
Το γονίδιο *ADRB2* εντοπίζεται στο μακρύ (q) βραχίονα του χρωμοσώματος 5, στη θέση 32 (5q32). (Εικόνα 1.20.7) Ο σημειακός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός *rs1042713* στο γονίδιο *ADRB2* σχετίζεται με την αντικατάσταση μιας βάσης γουανίνης (G) με μια βάση αδενίνης (A) στη θέση 46 του γονιδίου (46G>A). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την κωδικοποίηση του αμινοξέος αργινίνη αντί της γλυκίνης (Gly16Arg) στη N-τελική περιοχή του υποδοχέα. Μελέτες in-vitro κατέδειξαν ότι το αλληλόμορφο Gly¹⁶ συσχετίζεται με ενισχυμένη προς τα κάτω ρύθμιση του β2-AR (Ahles and Engelhardt, 2014; Litonjua et al., 2010).



ΕΙΚΟΝΑ 1.20.7 ΘΕΣΗ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *ADRB2* ΣΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 5 (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ADRB2#location>)

1.20.2.4. Πολυμορφισμός rs4994 στο γονίδιο *ADRB3*

Το γονίδιο *ADRB3* εντοπίζεται στο βραχύ (p) βραχίονα του χρωμοσώματος 8, στη θέση 11.23 (8p11.23). (Εικόνα 1.20.8) Ο σημειακός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός rs4994 στο γονίδιο *ADRB3* σχετίζεται με την αντικατάσταση μιας βάσης θυμίνης (T) με μια βάση κυτοσίνης (C) στη θέση 491 του γονιδίου (491T>C). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την κωδικοποίηση του αμινοξέος αργινίνη αντί της τρυπτοφάνης (Trp64Arg). Ο πολυμορφισμός αυτός εντοπίζεται στο ενδοκυτταρικό άκρο του TM1 του β3-AR υποδοχέα. Μελέτες σχετικά με τη λειτουργικότητα του β3-AR στα λιποκύτταρα υποδεικνύουν ότι η παρουσία του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου Arg⁶⁴ συσχετίζεται με μειωμένη, επαγόμενη από τον υποδοχέα, λιπόλυση μετά από την πρόσδεση αγωνιστή (Ahles and Engelhardt, 2014).



ΕΙΚΟΝΑ 1.20.8 ΘΕΣΗ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *ADRB3* ΣΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 8 (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ADRB3#location>)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.21. Σκοπός της μελέτης

Αν και η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και επιπέδων βιταμίνης D αποτέλεσε αντικείμενο αρκετών επιστημονικών μελετών τα τελευταία χρόνια, εξακολουθεί να παραμένει υπό διερεύνηση κατά πόσο τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση παχυσαρκίας ή το αντίθετο. Σκοπό της παρούσας ερευνητικής εργασίας αποτελεί η μελέτη της επίδρασης διατροφικού συμπληρώματος βιταμίνης D₃ 3000 IU σε μορφή στοματικού εκνεφώματος στη βελτίωση των επιπέδων βιταμίνης D στον οργανισμό και σε δείκτες που σχετίζονται με την παχυσαρκία (βάρος, ΔΜΣ, ποσοστό λίπους, ενεργειακή δαπάνη σε κατάσταση ηρεμίας) σε ενήλικο πληθυσμό υπέρβαρων και παχύσαρκων ανδρών και γυναικών Νοτιοανατολικής Ευρωπαϊκής Καυκάσιας προέλευσης με υποβιταμίνωση D. Δευτερευόντως, η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην αξιολόγηση της μεταβολής αυτών των παραμέτρων με βάση το γενετικό προφίλ των εθελοντών. Πιο συγκεκριμένα, θα διερευνηθεί πως η εμφάνιση συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών στον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) και στους αδρενεργικούς υποδοχείς, επηρεάζει τη μεταβολή των επιπέδων βιταμίνης D και τους δείκτες που σχετίζονται με την παχυσαρκία.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, πιθανόν να προσφέρουν θετικό πρόσημο στη διαλεύκανση του ρόλου της βιταμίνης D στην παχυσαρκία σε Νοτιοανατολικό Ευρωπαϊκό Καυκάσιο πληθυσμό. Επιπλέον, η εύρεση και ταυτοποίηση γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με τα επίπεδα μεταβολής της βιταμίνης D στον οργανισμό και δεικτών σχετιζόμενων με την παχυσαρκία, ενδέχεται να συνεισφέρει και να ενισχύσει την εξατομικευμένη διατροφική παρέμβαση στη διαχείριση της παχυσαρκίας.

2. Μεθοδολογία

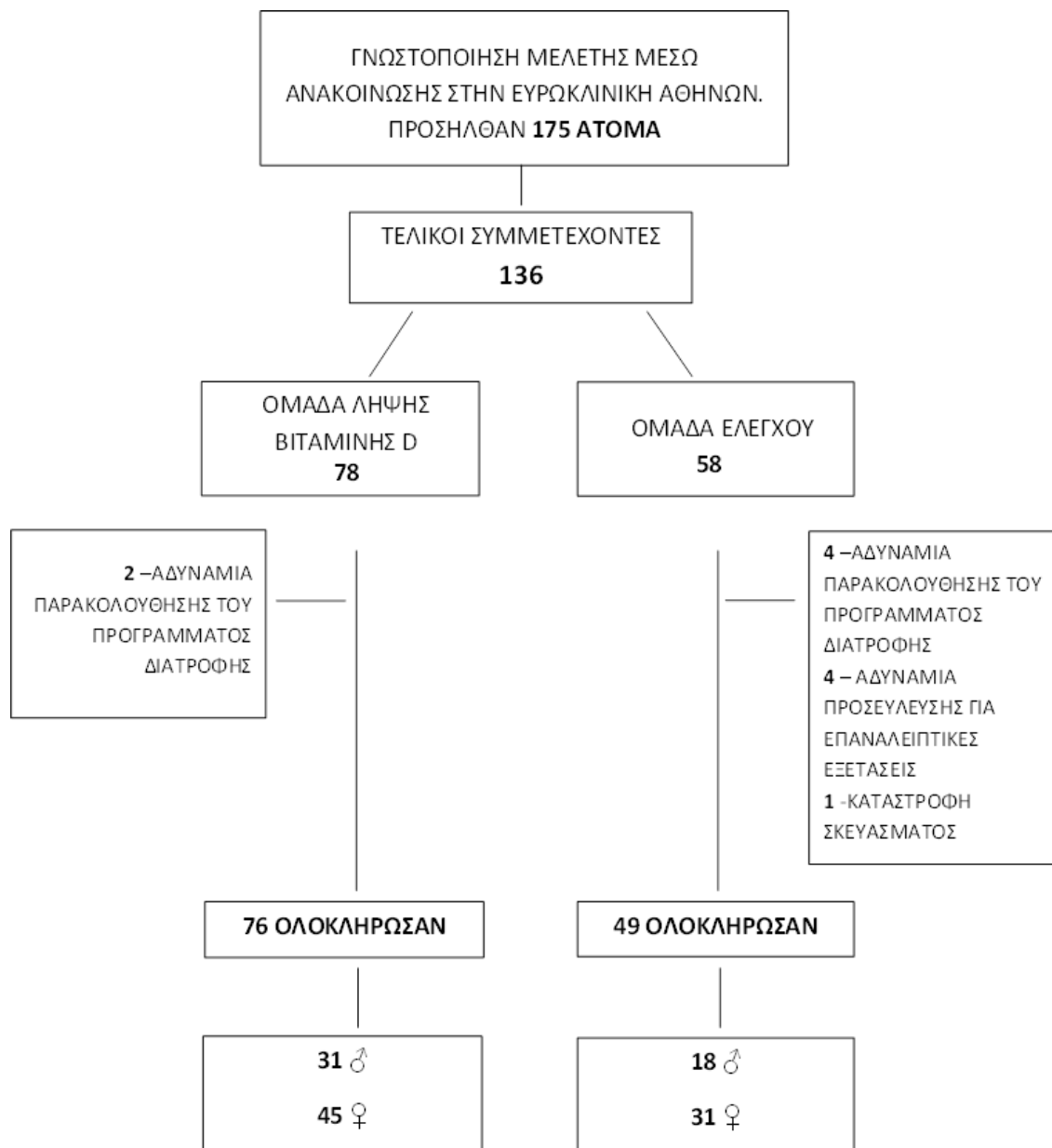
2.1. Περιγραφή μελέτης

Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή, προοπτική. Προηγήθηκε γνωστοποίηση της μελέτης μέσω ανακοίνωσης του τμήματος Διατροφογενετικής και Έρευνας Θρέψης της κλινικής «Ευρωκλινική Αθηνών». Κατά την προγραμματισμένη επίσκεψη του ατόμου στο τμήμα και εφόσον ο ειδικός επιβεβαίωνε μέσω προσκομισθείσας εξέτασης, την ανεπάρκεια ή έλλειψη βιταμίνης D (τιμές 25(OH)D₃ 20-30ng/ml θεωρήθηκαν ενδεικτικές ανεπάρκειας βιταμίνης D ενώ τιμές <20 ng/ml θεωρήθηκαν ενδεικτικές έλλειψης βιταμίνης D) σε άτομα με ΔΜΣ>25kg/m², ενημέρωνε εκτενώς το δυνητικό συμμετέχοντα για τη μελέτη. Από κάθε εθελοντή λήφθηκε γραπτό και ενυπόγραφο έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, εφόσον ο εθελοντής μπορούσε να ενταχθεί στη μελέτη με βάση τα κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού. Μετά την ενυπόγραφη συγκατάθεση, οι εθελοντές έλαβαν τυχαία, συμπλήρωμα διατροφής βιταμίνης D σε μορφή στοματικού εκνεφώματος (Dlux 3000, Better You LTD) ή εικονικό σκεύασμα σε μορφή στοματικού εκνεφώματος (Xylitol, water, peppermint oil, Better You LTD). Έγινε εκπαίδευση για τον σωστό τρόπο χρήσης του σκευάσματος. Οι σειριακοί αριθμοί των σκευασμάτων που αντιστοιχούσαν στα σκευάσματα βιταμίνης D και στα εικονικά σκευάσματα, αποκαλύφθηκαν στους συμμετέχοντες και στους ειδικούς μετά το πέρας της μελέτης από την κατασκευάστρια εταιρεία. Στους συμμετέχοντες το σκεύασμα εδόθη για καθημερινή χρήση για 3 συνεχόμενους μήνες και παράλληλα συντάχθηκε διαίτα υπολογισμένη κατά 600 θερμίδες λιγότερες από την ολική ενεργειακή δαπάνη του καθενός, η οποία υπολογίσθηκε με σημεία αναφοράς τη μέτρηση της ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας (REE) και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (PAL). Η σύνθεση των μακροθρεπτικών συστατικών της χορηγούμενης διαίτας ήταν, βάσει του συνόλου των προσλαμβανομένων θερμίδων, 55% υδατάνθρακες, 15% πρωτεΐνες και 30% λιπίδια. Για τη σύνταξη της διαίτας και την ανάλυση μακροθρεπτικών συστατικών και θερμιδικής απόδοσης, αξιοποιήθηκε το λογισμικό Nutritionist Pro AXXYA Systems στο οποίο είχε γίνει εμπλουτισμός με συνταγές της Ελληνικής παραδοσιακής κουζίνας. Η ποσότητα της βιταμίνης D που προσελάμβαναν οι συμμετέχοντες μέσω διαίτας κυμαίνονταν από 170 - 250 IU/ημέρα, ποσά ανάλογα με αυτά που ελάμβαναν από την τροφή και προ παρέμβασης. Ο έλεγχος συμμόρφωσης στη διαίτα έγινε με εβδομαδιαίο ζυγισμένο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων, μια φορά ανα μήνα (τρία εβδομαδιαία ζυγισμένα ημερολόγια καταγραφής συνολικά). Είχε προηγηθεί εκπαίδευση των συμμετεχόντων από έμπειρο διαιτολόγο με τη βοήθεια προπλασμάτων, ενώ κατά τη διάρκεια της καταγραφής χρησιμοποιήθηκε εκτός από ζύγιση και φωτογράφιση γευμάτων και τροφίμων. Η προσωπική παρακολούθηση ήταν σε μηνιαία βάση ενώ κάθε εβδομάδα υπήρχε τηλεφωνική και διαδικτυακή επικοινωνία, προκειμένου να εξασφαλιστεί η πιστή εφαρμογή του προγράμματος, η συνέχιση των αρχικών

συνθηκών φυσικής δραστηριότητας και η τακτική λήψη του σκευάσματος βιταμίνης D (ή εικονικού σκευάσματος) της παρέμβασης. Για την αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας χρησιμοποιήθηκαν οι built-in εφαρμογές των κινητών τηλεφώνων των λειτουργικών συστημάτων ios και android. Η χρονική περίοδος παρακολούθησης των συμμετεχόντων στη μελέτη αφορούσε το 3μηνο 01/2017 – 04/2017 και η επιλογή της συγκεκριμένης χρονικής περιόδου έγινε λόγω της χαμηλότερης ηλιοφάνειας και έκθεσης σε αυτήν και άρα της πολύ χαμηλής και σχετικά σταθερής για το 3μηνο, ενδογενούς παραγωγής βιταμίνης D. Η μελέτη έλαβε έγκριση από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της «Ευρωκλινικής Αθηνών».

Κατά την ένταξη των εθελοντών και στο τέλος της μελέτης μετρήθηκαν, το βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος, η ενεργειακή δαπάνη σε κατάσταση ηρεμίας (REE) (Fitmate™ της Cosmed), ο λιπώδης ιστός (Quadscan 4000 της Bodystat) και τα επίπεδα της ολικής 25(OH)D. Κατά τις μηνιαίες επισκέψεις παρακολούθησης καταγράφονταν το βάρος, ο ΔΜΣ, η REE και το ποσοστό σωματικού λίπους. Επίσης, έγινε λήψη δείγματος επιθηλιακών κυττάρων από την παρειά, με τη χρήση αποστειρωμένων βαμβακοφόρων στυλεών από κάθε εθελοντή, με σκοπό την ταυτοποίηση σημειακών νουκλεοτιδικών πολυμοφισμών.

2.1.1. Διάγραμμα Ροής Μελέτης



ΕΙΚΟΝΑ 2.1.1 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.1.2. Κριτήρια εισόδου

1. Ηλικία ≥ 18 ετών
2. ΔΜΣ $> 25 \text{kg/m}^2$
3. Ανεπάρκεια ή έλλειψη βιταμίνης D (τιμές $25(\text{OH})\text{D}_3$ 20-30ng/ml θεωρήθηκαν ενδεικτικές ανεπάρκειας βιταμίνης D ενώ τιμές $< 20 \text{ng/ml}$ θεωρήθηκαν ενδεικτικές έλλειψης βιταμίνης D)
4. Ενυπόγραφη δήλωση μετά από ενημέρωση για εθελοντική συμμετοχή στη μελέτη

2.1.3. Κριτήρια εξόδου/αποκλεισμού

1. Έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες
2. Επαγγελματίες αθλητές
3. Άτομα υπό φαρμακευτική αγωγή
4. Άτομα που έχουν υποβληθεί σε δίαιτα αδυνατίσματος μέσα σε χρονικό διάστημα 3 μηνών προ της μελέτης
5. Άτομα που έκαναν χειμερινή κολύμβηση ή είχαν τρόπο ζωής με αυξημένη έκθεση στο ηλιακό φως (αγρότες – ψαράδες)
6. Αδυναμία συμμόρφωσης στις διαδικασίες της μελέτης
7. Μη ενυπόγραφη συγκατάθεση για εθελοντική συμμετοχή στη μελέτη
8. Νοητική υστέρηση

2.2. Μέθοδοι

2.2.1. Μέτρηση της ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας με το *Fitmate™* της *Cosmed*

Για τη μέτρηση της ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας των ατόμων που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το μηχάνημα *Fitmate™* της *Cosmed*. Οι συμμετέχοντες προσήλθαν για την μέτρηση μετά από αυστηρή τήρηση των οδηγιών που τους εδόθησαν, οι οποίες συμπεριελάμβαναν την αποφυγή κατανάλωσης τροφής και πάσης φύσεως υγρών, την αποφυγή καπνίσματος και την αποφυγή άσκησης για τουλάχιστον 8 ώρες. Οι γυναίκες υποβλήθηκαν στην εξέταση ημέρα που δεν βρισκόντουσαν σε έμμηνο ρύση. Είχε προηγηθεί μέτρηση του σωματικού βάρους (μόνο με εσώρουχα) και ύψους με ζυγό *Tanita WB 110-A* και αναστημόμετρο *Tanita* αντίστοιχα.

Το μηχάνημα *Fitmate™* της *Cosmed* σχεδιάστηκε για να μετράει την κατανάλωση οξυγόνου σε διαφορετικές μεταβολικές συνθήκες. Περιλαμβάνει έναν μετρητή ροής αέρα κι έναν αισθητήρα μέτρησης οξυγόνου, οι οποίοι μεταξύ των άλλων μπορούν να μετρήσουν τον όγκο του εκπνεόμενου αέρα και να αναλύσουν την περιεκτικότητά του σε οξυγόνο, υγρασία καθώς και να μετρήσουν τη θερμοκρασία του. Είναι πολύ μικρό σε διαστάσεις (20x24cm) και συνεπώς εύκολο στη μεταφορά.

Για την αξιολόγηση και την εκτίμηση της αξιοπιστίας του *Fitmate™* της *Cosmed* οι *Nieman et al.* έκαναν μια μελέτη, όπου συνέκριναν το μηχάνημα με αυτό του σάκου *Douglas*. Η μελέτη έγινε σε ένα ετερογενές δείγμα ανδρών και γυναικών διαφόρων ηλικιών και τα αποτελέσματα έδειξαν πως τόσο οι μετρήσεις του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας, όσο και της κατανάλωσης οξυγόνου δεν έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά από αυτές του σάκου *Douglas* και συνεπώς μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστες (*Nieman et al., 2006*). Αντίστοιχη μελέτη έγινε και σε παιδιά, επίσης από τους *Nieman et al.*, με παρόμοια αποτελέσματα (*Nieman et al., 2005*). Έκτοτε το *Fitmate™* έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες μεταβολικών νοσημάτων κι όχι μόνο, βοηθώντας έτσι στην προαγωγή της έρευνας (*Bassil and Obeid, 2016; De Ridder et al., 2016; Lupinsky et al., 2015; Nieman et al., 2014*).

2.2.2. Μέτρηση σύστασης ανθρώπινου σώματος – Μηχάνημα *Quadscan 4000*

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση της σύστασης του σώματος σε ζωντανούς οργανισμούς ποικίλουν. Από τις πιο ακριβείς είναι η αξονική τομογραφία (CT), η απορρόφηση με ακτίνες X διπλής ενέργειας (DXA) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) (*Choi, 2016; Selberg et al., 1993; Sjöström, 1991*). Ενώ οι τεχνικές αυτές έχουν πολύ μεγάλη ακρίβεια στις μετρήσεις, είναι δύσκολο να χρησιμοποιούνται σε

καθημερινή κλινική βάση, λόγω της ανάγκης για εξειδικευμένα μηχανήματα και κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, του υψηλού κόστους χρήσης (MRI και CT), της ώρας που απαιτείται για να γίνει η εξέταση (MRI) και των πιθανών παρενεργειών που μπορεί αυτές να έχουν, από την έκθεση στη ραδιενέργεια (DXA και CT) (Sergi et al., 2017).

Για να ξεπεραστούν αυτά τα εμπόδια εισήχθησαν άλλες μέθοδοι, λιγότερο επεμβατικές, όπως η ανάλυση με βιοηλεκτρική εμπέδηση (BIA). Η αρχή στην οποία βασίζεται η μέθοδος της βιοηλεκτρικής εμπέδησης σχετίζεται με την ιδιότητα των εξωκυττάρων κυρίως υγρών και του «ελεύθερου λίπους» ιστού του σώματος, να παρουσιάζουν μικρότερη αντίσταση στη ροή του ηλεκτρικού ρεύματος από ό,τι ο λιπώδης ιστός. Αυτό συμβαίνει, αφενός μεν, λόγω των ηλεκτρολυτών που εμπεριέχονται στα εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια υγρά και οι οποίοι προάγουν τη διόδο του ρεύματος και αφετέρου, διότι ο «ελεύθερος λίπους» ιστός του σώματος περιέχει περισσότερο νερό (~73%) απ' ό,τι ο λιπώδης ιστός (~10-15%). Ως εκ τούτου, οι διαλυμένοι στον «ελεύθερο λίπους» ιστό ηλεκτρολύτες, διευκολύνουν τη διόδο του ηλεκτρικού ρεύματος. Έτσι, η ωμική αντίσταση του σώματος συσχετίζεται αρνητικά με το ποσοστό ενυδάτωσης των ιστών και επομένως, με την ποσότητα μυϊκής μάζας. Αντίστροφα η ωμική αντίσταση του ανθρώπινου σώματος σχετίζεται θετικά με την ποσότητα του σωματικού λίπους. Για τη χρήση της μεθόδου της βιοηλεκτρικής εμπέδησης στο ανθρώπινο σώμα γίνονται μερικές παραδοχές: 1) Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από κυλίνδρους, τον κορμό και 4 άκρα, τα οποία έχουν μια ενιαία ηλεκτρική αγωγιμότητα, 2) Η μυϊκή μάζα περιέχει ουσιαστικά όλο το νερό και τους αγωγίμους ηλεκτρολύτες στο σώμα, 3) Η ενυδάτωση της μυϊκής μάζας είναι σταθερή και 4) Το αγωγίμο μήκος θεωρείται συμβατικά σταθερό (Sergi et al., 2017).

Για την πιστοποίηση της ακρίβειας της μεθόδου BIA, έχουν γίνει μελέτες στις οποίες συγκρίνεται με πρότυπες μεθόδους και πιο εξειδικευμένες, όπως το μοντέλο 3 ή 4 τμημάτων, του ολικού υγρού σώματος, της υποβρύχιας ζύγισης, της απορρόφησης με ακτίνες X διπλής ενέργειας και της ζύγισης με αέρα. Όλες οι μελέτες έδειξαν πως τα αποτελέσματα της μεθόδου BIA είναι αξιόπιστα και επαναλήψιμα (Fuller et al., 1994; Fuller, 1993; Ghosh et al., 1997; Kilduff et al., 2007).

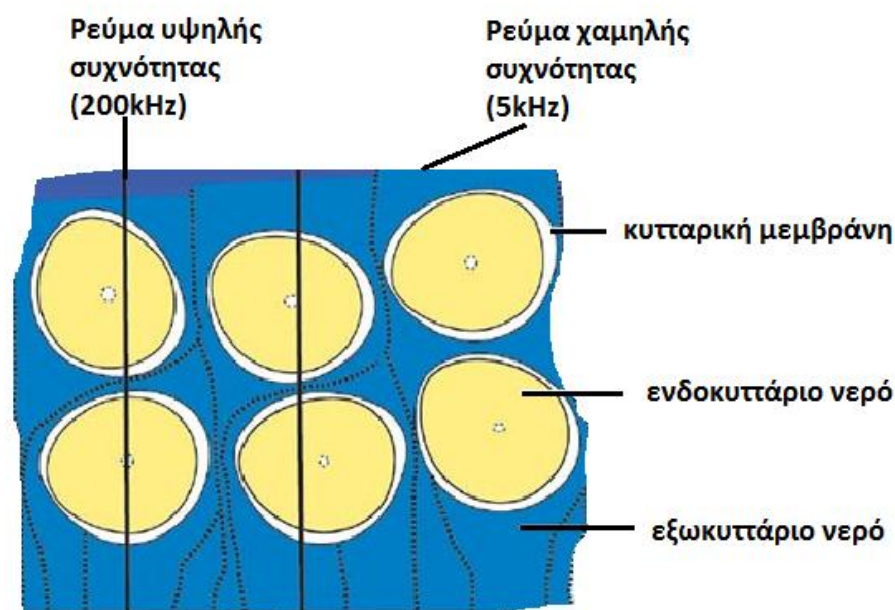


ΕΙΚΟΝΑ 2.2.1 ΜΗΧΑΝΗΜΑ ΠΟΛΥΣΥΧΝΟΤΙΚΗΣ ΕΜΠΕΔΗΣΗΣ QUADSCAN 4000 ΤΗΣ BODYSTAT
(<https://www.hva.nl/urban-vitality/onderzoek/livings-labs/anac/mf-bia/mf-bia.html>)

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το μηχάνημα πολυσυχνοτικής εμπέδησης Quadscan 4000 της Bodystat. (Εικόνα 2.2.1) Το μηχάνημα αυτό χρησιμοποιεί 4 ηλεκτρόδια τα οποία συνδέονται στον ασθενή όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.2.1. Μετράει την εμπέδηση σε 4 συχνότητες του ρεύματος, στα 5, 50, 100 και 200kHz. Στις χαμηλές συχνότητες το ρεύμα δεν μπορεί να διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη, περνώντας κυρίως από τον εξωκυττάριο χώρο, ενώ στις υψηλές συχνότητες το ρεύμα διαπερνάει την κυτταρική μεμβράνη, οπότε κινείται και στο εξωκυττάριο αλλά και στο ενδοκυττάριο υγρό (Εικόνα 2.2.2).

Το μηχάνημα Quadscan 4000 χρησιμοποιώντας τις μετρήσεις στα 5 και 200kHz, καθώς και κατάλληλες εξισώσεις, υπολογίζει το εξωκυττάριο υγρό και τα συνολικά υγρά του σώματος, ενώ με αφαίρεση υπολογίζει το ενδοκυττάριο υγρό. Μετρώντας την εμπέδηση στα 50kHz και με κατάλληλες εξισώσεις, το Quadscan 4000 προσδιορίζει το σωματικό λίπος, την άλιπη μάζα και την άνυδρη άλιπη μάζα, ενώ διαθέτει κι εναλλακτικές εξισώσεις για παιδιά κάτω των 6 ετών, αθλητές και ηλικιωμένους. Δίνει μετρήσεις σε ελάχιστα δευτερόλεπτα, εισάγοντας μόνο το συνολικό σωματικό βάρος, το ύψος, την ηλικία και το φύλο. Δεν χρειάζονται ειδικές γνώσεις για τη χρήση, ενώ μπορεί να εφαρμοστεί σε άτομα κλινήρη, σε αντίθεση με άλλες μεθόδους.

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη, προσήλθαν για τη μέτρηση με το Quadscan 4000 μετά από αυστηρή τήρηση των οδηγιών που τους εδόθησαν, οι οποίες συμπεριελάμβαναν την αποφυγή κατανάλωσης τροφής και πάσης φύσεως υγρών, την αποφυγή καπνίσματος και την αποφυγή άσκησης για τουλάχιστον 8 ώρες. Οι γυναίκες υποβλήθηκαν στην εξέταση ημέρα που δεν βρισκότουσαν σε έμμηνο ρύση. Τα σημεία δερματικής επαφής των ειδικών αυτοκόλλητων στα οποία προσαρτώνται τα ηλεκτρόδια του μηχανήματος καθαρίστηκαν επιμελώς προ εξέτασης, ενώ ελήφθηκε μέριμνα ώστε οι συμμετέχοντες να μην φοράνε κοσμήματα στα άκρα κατά την εν λόγω μέτρηση. Είχε προηγηθεί μέτρηση του σωματικού βάρους (μόνο με εσώρουχα) και ύψους με ζυγό Tanita WB 110-A και αναστημόμετρο Tanita αντίστοιχα.



ΕΙΚΟΝΑ 2.2.2 ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΣ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΙΚΟΝΑ)(ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ QUADSCAN 4000)

2.2.3. Μέτρηση επιπέδων 25(OH)D

Ανάμεσα στις διάφορες διαγνωστικές μεθόδους που υπάρχουν για την ταυτοποίηση των επιπέδων της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της (Ραδιοανοσολογική μέθοδος, Τεχνική ELISA, Υψηλής Απόδοσης Υγρή Χρωματογραφία, Χημειοφωταύγεια, Υγρή Χρωματογραφία με Φασματομετρία Μαζών), στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η Υγρή Χρωματογραφία με Φασματομετρία Μαζών (LC-MS/MS) η οποία κρίθηκε ως η πλέον αξιόπιστη, με την οποία επιτυγχάνεται ποσοτική μέτρηση και ακριβής διαχωρισμός της 25(OH)D₃ από την 25(OH)D₂ (Galior et al., 2018; Shah et al., 2011).

2.2.4. Έλεγχος εφαρμογής διατροφικής παρέμβασης

Και στα δυο γκρουπ γίνονταν σε μηνιαία βάση έλεγχος εφαρμογής της δίαιτας με τη βοήθεια ζυγισμένου ημερολόγιου καταγραφής 7 ημερών. Ακολουθούσε κάθε μήνα στατιστική ανάλυση με βάση τη διαφορά του θερμιδικού ελλείματος των 600 θερμίδων που συστάθηκε στον καθένα, σε σχέση με την καταγραφή που προέκυπτε από το ημερολόγιο 7 ημερών. Πέρα από την εκπαίδευση των συμμετεχόντων, καταλυτικό ρόλο στην καλή εφαρμογή του προγράμματος έπαιξε και η αξιοποίηση πολλών έτοιμων συνδυασμών τροφίμων (συσκευασμένος συνδυασμός γιαουρτιού με δημητριακά και φρούτα, συσκευασμένες σαλάτες με προσθήκη κρουτόν, τυριού ή κοτόπουλου και ελαιολάδου, συσκευασμένα παραδοσιακά γεύματα, κλπ).

2.2.5. Αντιδραστήρια / Υλικά / Εξοπλισμός

Για την απομόνωση DNA χρησιμοποιήθηκαν τα εξής:

- Nucleospin DNA extraction kit, Macherey-Nagel, Γερμανία
 - Πρωτεΐνάση K
 - Λυτικό διάλυμα B3
 - Διάλυμα έκπλυσης BW
 - Διάλυμα έκπλυσης B5
 - Ρυθμιστικό διάλυμα έκπλυσης BE
 - Nucleospin Tissue columns (στήλες με γέλη πυριτίου)
 - Nucleospin collection tubes (σωλήνες περισυλλογής)
- Φυσιολογικός ορός (0,9 % NaCl, ΒΙΟΣΕΡ Α.Ε, Ελλάδα)
- Απόλυτη αιθανόλη EtOH (96-100%, Merck, Γερμανία)
- Μικροφυγόκεντρος (Sorvall/Mc 12V, DUPONT, Γαλλία)
- Ανακινούμενη πλάκα (Typ VX 2E, IKA-Labortechnik, Γερμανία)
- Επωαστήρας σωληναρίων (Techne DRI-BLOCK DB.3, Αγγλία)
- Συσκευή Vortex (Vibrofix VF1 Electronic, IKA-Labortechnik, Γερμανία)
- Πιπέτες ακριβείας 20 -200 μ L και 100-1000 μ L (Gilson, USA)
- Αναλώσιμα στόμια μικροπιπετών με φίλτρο 200 και 1000 μ L (Nerbe plus GmbH, Γερμανία)
- Σωληνάρια τύπου Eppendorf 1,5 και 2 mL (Microtube Eppendorf, Γερμανία)

Για τη διαδικασία της PCR:

- FastStart DNA Master
- Water, PCR Grade
- Διάλυμα MgCl₂
- LightSnip SimpleProbe (TIB MolBioI, Γερμανία)
- Πιπέτες ακριβείας 2-20 μ L και 20-200 μ L (Gilson, USA)
- Αναλώσιμα στόμια μικροπιπετών με φίλτρο 20 και 200 μ L (Nerbe plus GmbH, Γερμανία)
- PCR-plate PP 96 X 0,2 ml plate (Kisker GbR, Γερμανία)
- PCR clear Seal 135x80 (NipponGenetics, Ευρώπη)
- LightCycler 480 (Roche, Γερμανία)

2.2.5.1. Απομόνωση DNA

Κατά τη διαδικασία αυτή, συλλέχθηκαν επιθηλιακά κύτταρα από τις παρειές του στόματος με τη χρήση ειδικού αποστειρωμένου βαμβακοφόρου στυλεού. Από τα δείγματα απομονώθηκε γενωμικό DNA, το οποίο

φυλάχθηκε στους -20°C . Για την απομόνωση γενωμικού DNA έγινε χρήση ειδικών στήλων απομόνωσης νουκλειικών οξέων. Η αρχή μεθόδου απομόνωσης βασίζεται στην ειδική σύσταση των μεμβρανών με γέλη πυριτίου (silica membrane technology). Με τη χρήση ειδικών ρυθμιστικών διαλυμάτων για έκπλυση και ρύθμιση του pH, κατάλληλων συγκεντρώσεων αλάτων και διαδοχικών φυγοκεντρήσεων, οι στήλες αυτές κατακρατούν μόνο το DNA από το κυτταρικό εκχύλισμα το οποίο προσροφάται μέσω ενός έντονου σταδίου φυγοκέντρωσης πάνω στη μεμβράνη, ενώ οι πρωτεΐνες και οι λοιπές προσμίξεις αφήνονται να απομακρυνθούν από τη στήλη. Το DNA που λαμβάνεται με αυτό τον τρόπο εκλύεται σε ελαφρώς αλκαλικό διάλυμα (ρυθμιστικό διάλυμα έκλυσης BE) και είναι έτοιμο για αντιδράσεις PCR ή άλλες ενζυματικές διαδικασίες.

2.2.5.1.1. Διαδικασία απομόνωσης DNA από βαμβακοφόρο στυλεό με Macherey-Nagel kit, Nucleospin® Tissue

Για τη διαδικασία εξαγωγής και απομόνωσης του DNA πραγματοποιούνται τα ακόλουθα βήματα:

1. Κόβουμε την μπατονέτα των στυλεών και την τοποθετούμε σε tube των 2μL.
2. Προσθέτουμε 400μL φυσιολογικό ορό.
3. Τα δείγματα τοποθετούνται σε κινούμενη πλάκα (Typ VX 2E, IKA-Labortechnik) για 20 λεπτά.
4. Τα δείγματα μεταφέρονται στη φυγόκεντρο (Sorvall/Mc 12V) και φυγοκεντρούνται στις 5.000 rpm για 15 λεπτά.
5. Μετά το τέλος της φυγοκέντρωσης, κρατάμε το υγρό που περιέχει τα κύτταρα, ενώ απορρίπτουμε την μπατονέτα.
6. Προσθήκη 25μL διαλύματος πρωτεΐνάσης K στο δείγμα και άμεση ανάδευση σε μονό ανακινητή (Vortex) για 10 δευτερόλεπτα.
7. Πραγματοποίηση επώασης στους 56°C για 10 λεπτά στον ξηρό επωαστήρα σωληναρίων (Techne DRI-BLOCK DB.3).
8. Προσθήκη 400μL λυτικού διαλύματος B3 στο δείγμα και έντονη ανάδευση στο μονό ανακινητή (Vortex).
9. Επώαση στους 70°C για 10 λεπτά στον ξηρό επωαστήρα σωληναρίων (Techne DRI-BLOCK DB.3).
10. Προσθήκη 400μL απόλυτης αιθανόλης (96-100%) και ακολούθως έντονη ανάδευση στο μονό ανακινητή (Vortex).
11. Μεταφορά όλου του περιεχομένου από τα σωληνάκια στις ειδικές κολώνες απομόνωσης DNA.
12. Φυγοκέντρωση για 1 λεπτό στις 14000 rpm και απόρριψη του υγρού από τα φυαλίδια συλλογής.
13. Προσθήκη 500μL ρυθμιστικού διαλύματος έκπλυσης (buffer BW) και φυγοκέντρωση για 1 λεπτό στις 14000 rpm. Απόρριψη του υγρού από τα φυαλίδια συλλογής.
14. Προσθήκη 600μL ρυθμιστικού διαλύματος έκπλυσης (buffer B5) και φυγοκέντρωση για 1 λεπτό στις 14000 rpm. Απόρριψη του υγρού από τα φυαλίδια συλλογής.

15. Φυγοκέντρηση για 1 λεπτό στις 14000 rpm χωρίς προσθήκη ρυθμιστικού διαλύματος και απόρριψη του υγρού. Τοποθέτηση των στηλών NucleoSprin Tissue Collumns πάνω σε καθαρά φυαλίδια τύπου Eppendorf 1,5 mL.
16. Προθέρμανση ρυθμιστικού διαλύματος έκλουσης (elution buffer) και προσθήκη 50μL εξ αυτού. Φυγοκέντρηση του δείγματος για 1 λεπτό στις 14000 rpm.
17. Προσθήκη επιπλέον 50μL ρυθμιστικού διαλύματος έκλουσης (elution buffer) και ακολούθως φυγοκέντρηση του δείγματος στις 14000 rpm για 1 λεπτό. Απόρριψη των στηλών (NucleoSprin Tissue Collumns).
18. Το υγρό που λαμβάνεται περιέχει το DNA. Αφού αναγραφεί ο κωδικός αριθμός για τον εκάστοτε εξεταζόμενο εθελοντή στα φυαλίδια, το δείγμα αποθηκεύεται στους -20°C.

2.2.5.2. Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR)

Βασική αρχή της PCR είναι η εκθετική αναπαραγωγή ενός συγκεκριμένου, γνωστού τμήματος του DNA. Απαραίτητη προϋπόθεση για την πραγματοποίηση της διαδικασίας αναπαραγωγής του DNA αποτελεί η ύπαρξη γενωμικού DNA, κατάλληλων συμπληρωματικών εκκινητών, θερμοσταθερής DNA πολυμεράσης υψηλής εξειδίκευσης (συνήθως Taq πολυμεράση), τριφωσφορικών δεοξυνουκλεοτιδίων (dNTPs) και ρυθμιστικού διαλύματος που περιέχει Mg^{2+} . Η αντίδραση πραγματοποιείται στον θερμικό κυκλοποιητή (PCR thermal cycler), μία ειδική συσκευή η οποία επιτρέπει την ακριβή ρύθμιση και αυξομείωση της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της αντίδρασης.

Ένας πλήρης κύκλος μιας PCR αντίδρασης περιλαμβάνει τρία στάδια:

1. αποδιάταξη του DNA (denaturation),
2. υβριδισμό των εκκινητών στο DNA εκμαγείο (annealing)
3. επιμήκυνση του DNA (extension).

Η αποδιάταξη του DNA γίνεται με θέρμανση (94-96°C) έτσι ώστε να διαχωριστούν οι δύο αλυσίδες της διπλής έλικας. Στη συνέχεια υβριδίζονται οι εκκινητές στις συμπληρωματικές θέσεις του DNA εκμαγείου με ψύξη (50-65°C). Ακολουθεί επιμήκυνση από μια θερμοάντοχη πολυμεράση με επώαση στους 72°C. Η DNA πολυμεράση χρησιμοποιεί τα δεοξυνουκλεοτίδια dATP, dTTP, dGTP και dCTP, τα οποία βρίσκονται σε περίσσεια στο διάλυμα της PCR, και επιμηκύνει την αλυσίδα του DNA. Τα σημεία στα οποία προσδένονται οι εκκινητές αποτελούν τα σημεία εκκίνησης για την παραγωγή ενός αντιγράφου της κάθε αλυσίδας DNA. Επομένως, από ένα δίκλωνο μόριο DNA δημιουργούνται δύο νέα δίκλινα μόρια DNA. Στη συνέχεια, αυτά τα προϊόντα του πολυμερισμού αποδιατάσσονται και πάλι με θέρμανση και χρησιμοποιούνται ως εκμαγεία για την *in vitro* σύνθεση του DNA. Μετά από πολλαπλούς τέτοιους κύκλους αποδιάταξης και αντίδρασης πολυμεράσης, παράγονται 2×10^n νέα αντίγραφα μίας συγκεκριμένης αλληλουχίας.

2.2.5.2.1. Real time PCR

Για την ανίχνευση των πολυμορφισμών εφαρμόστηκε η τεχνική της real-timePCR, με τη χρήση SimpleProbe® ως ανιχνευτή (probe). Ο SimpleProbe είναι ένας ανιχνευτής υβριδισμού, επισημασμένος με ένα φθοροφόρο (φλουορεσκεΐνη), ο οποίος υβριδίζεται με μια αλληλουχία που περιέχει τον SNP στόχο. Όταν ο SimpleProbe είναι ελεύθερος στο διάλυμα, η εκπομπή της φθορίζουσας χρωστικής από το μόριο-ανταποκριτή (reporter) εμποδίζεται από ένα συγκεκριμένο μόριο-αποσβέστη (quencher). Όταν ο ανιχνευτής υβριδίζεται με τον στόχο του, η απόσβεση από το μόριο-αποσβέστη μειώνεται με αποτέλεσμα την παρουσία σήματος φθορισμού από τη φλουορεσκεΐνη. Οι μεταβολές του φθορισμού, που βασίζονται στον υβριδισμό του ανιχνευτή, ανιχνεύονται με ανάλυση της καμπύλης τήξης (melting curve analyses). Οποιαδήποτε ασυμβασία μεταξύ DNA και SimpleProbe μειώνει τους δεσμούς υδρογόνου και συνεπώς τη θερμοκρασία τήξης κατά την αποδιάταξη των αλυσίδων, καθιστώντας έτσι δυνατή την ανάλυση των πολυμορφισμών.

2.2.5.2.1.1. Αναλυτική διαδικασία που ακολουθήσαμε για την PCR

Για την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης μελέτης χρησιμοποιήθηκε ο θερμικός κυκλοποιητής Lightcycler® 480 της εταιρείας Roche Diagnostics, που αποτελεί έναν ταχύ θερμικό κυκλοποιητή με ικανότητα παρακολούθησης της PCR σε πραγματικό χρόνο (real time). Έτσι, επιτρέπει την ταυτόχρονη ενίσχυση και ανίχνευση των νουκλεϊκών οξέων-στόχων. Αρχικά πραγματοποιήθηκε αποστείρωση του χώρου εργασίας με υπεριώδη ακτινοβολία (UV, 254nm). Η κατασκευάστρια εταιρεία (TibMolBiol) προτείνει συγκεκριμένο πρωτόκολλο για την επιτυχή διεξαγωγή της εκάστοτε PCR. Τα επιμέρους αντιδραστήρια και οι οδηγίες χρήσης τους περιλαμβάνονται στο kit LightSNip, το οποίο είναι διαφορετικό για κάθε πολυμορφισμό που πρόκειται να μελετηθεί. Το πρωτόκολλο διεξαγωγής των PCR αντιδράσεων και οι κύκλοι του LC 480 πραγματοποιήθηκαν ως εξής:

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2.2. ΑΝΑΛΟΓΙΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΩΝ

Αντιδραστήριο	Όγκος
H ₂ O	10,4μL
Reagent Mix	1,0 μL
FastStart DNA Master	2,0 μL
MgCl ₂	1,6 μL
DNA	1,0-5,0 μL

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2.3 ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ LIGHTCYCLER® 480

Program	Denaturation	Cycling			Melting			Cooling
Parameter								
Analysis Mode	None	Quantification			Melting Curve			None
Cycles	1	45			1			1
Segment	1	1	2	3	1	2	3	1
Target [°C]	95	95	60	72	95	40	75	40
Hold [hh:mm:ss]	00:10:00	00:00:10	00:00:10	00:00:15	00:00:30	00:02:00	00:00:00	00:00:30
Ramp Rate[°C/s] 384	4.6	4.6	2.4	4.6	4.6	2.0	-	2.0
Ramp Rate [°C/s] 96	4.4	4.4	2.2	4.4	4.4	1.5	-	1.5
Acquisition mode	None	None	Single	None	None	None	Continu.	None
Acquisitions [per °C]							3	

2.3. Στατιστική ανάλυση

Για την περιγραφή της συχνότητας κατανομής των γονοτύπων δημιουργήθηκαν ραβδογράμματα, διαγράμματα πίτας και πίνακες απόλυτων και σχετικών συχνοτήτων. Για την εκτίμηση της διαφοράς των μέσων τιμών των συνεχών μεταβλητών (επίπεδα 25(OH)D, βάρος, ΔΜΣ, REE, ποσοστό λιπώδους ιστού) στην αρχή και στο τέλος της μελέτης για την κάθε ομάδα χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος students t-test για ζευγαρωτές παρατηρήσεις (paired sample t-test), ενώ για την εκτίμηση της διαφοράς των μεταβλητών μεταξύ της ομάδας λήψης βιταμίνης D και της ομάδας ελέγχου χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Student t-test για ανεξάρτητα δείγματα (Independent Sample t-test).

Για τη στατιστική επεξεργασία των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Pearson χ^2 (φύλο, κατανομή γονοτύπων).

Για το στατιστικό έλεγχο της επίδρασης των πολυμορφισμών στα επίπεδα μεταβολής της 25(OH)D ορού, του βάρους, του ΔΜΣ, του ποσοστού σωματικού λίπους και του δείκτη REE χρησιμοποιήθηκε η μονοπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης One-way Anova με στατιστικό κριτήριο το κριτήριο F και όπου εντοπίστηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφοροποιήσεις σε επίπεδο 95%, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος πολλαπλών συγκρίσεων (multiple comparison test) του Bonferroni. Για την πληρότητα της στατιστικής ανάλυσης στην εκτίμηση του ρόλου των πολυμορφισμών στη μεταβολή των επιπέδων της 25(OH)D, του βάρους, του ΔΜΣ, της REE, και του ποσοστού σωματικού λίπους χρησιμοποιήθηκε και η ανάλυση λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression) με εξαρτημένη μεταβλητή τις μεταβολές των αντίστοιχων παραμέτρων (μια εκάστη κάθε φορά) και ανεξάρτητες προβλεπτικές μεταβλητές, τις κατηγορικές μεταβλητές που αφορούσαν την κατανομή των πολυμορφισμών στον πληθυσμό. Για την εκτέλεση της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης επιλέχθηκε η μέθοδος enter και stepwise με τη συμπερίληψη σταθεράς στο μοντέλο. Η λογαριθμιστική παλινδρόμηση υλοποιήθηκε χωρίς προσθήκη αλληλεπιδράσεων, λόγω περιορισμών της απαιτούμενης έκτασης του δείγματος, καθώς θα έπρεπε να υπάρχει επαρκές δείγμα – τουλάχιστο πέντε άτομα- για κάθε συνδυασμό γονοτύπων. Η μέθοδος enter εκτελεί μια απλή υλοποίηση (iteration) άπαξ, με συμμετοχή όλων των προβλεπτικών μεταβλητών. Η μέθοδος stepwise, εκτελεί πολλές επαναλήψεις της παλινδρόμησης, εισάγοντας και εξάγοντας επεξηγηματικές μεταβλητές, δοκιμάζοντας κατά αυτό τον τρόπο την προβλεπτική συμβολή κάθε μεταβλητής.

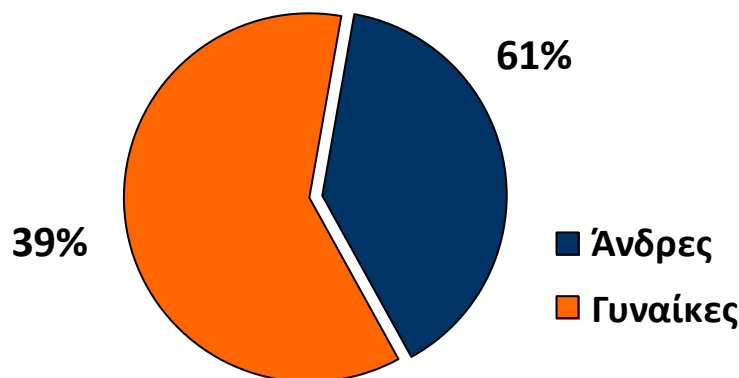
Οι ανωτέρω έλεγχοι ανήκουν στην οικογένεια των παραμετρικών ελέγχων, δηλαδή προϋποθέτουν την ύπαρξη κανονικότητας της κατανομής των συνεχών μεταβλητών. Η συνθήκη κανονικότητας ελέγχθηκε με χρήση του ελέγχου Kolmogorov Smirnov, από τον οποίο προκύπτει ότι από το σύνολο των 18 μεταβλητών που ελέγχθηκαν, παρατηρήθηκε οριακή παραβίαση της κανονικότητας μόνο σε μία. Η σχεδόν καθολική ικανοποίηση της συνθήκης κανονικότητας συνεργεί στην εκτέλεση παραμετρικής στατιστικής.

Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% και τα διαστήματα εμπιστοσύνης στο 95%. Η εκτιμώμενη ισχύς των ελέγχων (power of the study) ήταν 86% (0,859). Το στατιστικό πακέτο που χρησιμοποιήθηκε για την διενέργεια των στατιστικών ελέγχων ήταν το IBM SPSS (v.20).

3. Αποτελέσματα

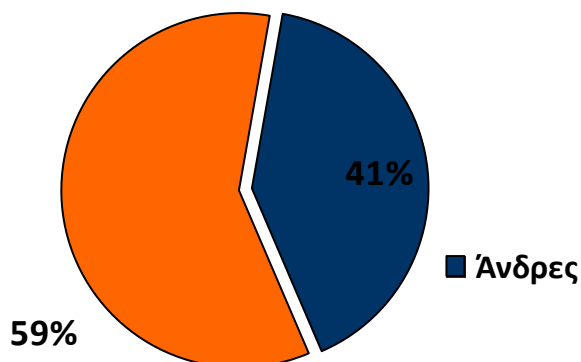
3.1. Περιγραφικά στοιχεία εθελοντών

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 125 εθελοντές, εκ των οποίων 49 ήταν άνδρες (39,2%) και 76 γυναίκες (60,8%) (Διάγραμμα 3.1.1) (Πίνακας 3.1.1). Η ηλικία των εθελοντών κυμαινόταν από 18 έως 71 έτη, με μέση τιμή τα $41,25 \pm 9,83$ έτη. Οι μέσες τιμές των μεταβλητών του ύψους, του βάρους, του ΔΜΣ, του ποσοστού λιπώδους ιστού, της ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας (REE) και της 25(OH)D ορού για τους εθελοντές στην ομάδα ελέγχου που έλαβαν εικονικό διατροφικό συμπλήρωμα και αντίστοιχα για τους εθελοντές στην ομάδα που έλαβε διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D υπο μορφή στοματικού εκνεφώματος αναγράφονται στον πίνακα 3.1.2. Οι εθελοντές με ΔΜΣ 25,0-29,9 kg/m² κατηγοριοποιήθηκαν ως υπέρβαροι ενώ εθελοντές με ΔΜΣ>30 kg/m² κατηγοριοποιήθηκαν ως παχύσαρκοι.

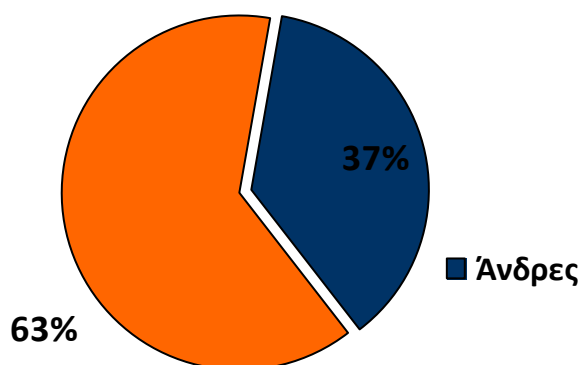


ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.1.1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ

Στην υποκατηγορία των ατόμων που έλαβαν βιταμίνη D, συμμετείχαν 31 άνδρες (40,8%) και 45 γυναίκες (59,2%) (Διάγραμμα 3.1.2), ενώ στην υποκατηγορία των ατόμων που δεν έλαβαν βιταμίνη D, συμμετείχαν 18 άνδρες (36,7%) και 31 γυναίκες (63,3%) (Διάγραμμα 3.1.3). (Πίνακας 2.2.1)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.1.2 ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΔΡΩΝ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.1.3 ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΔΡΩΝ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΛΑΒΑΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ

		ΦΥΛΟ		Σύνολο	p-value
		Γυναίκες	Άνδρες		
Λήψη Βιταμίνης D	Όχι	31	18	49	0,650
	Ναι	45	31	76	
Σύνολο		76	49	125	

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Μεταβλητές	Λήψη Βιταμίνης D	
	Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Βιταμίνης D
Ηλικία (έτη)	42,96 ± 11,07	40,14 ± 8,84
Βάρος (kg)	98,11 ± 21,94	103,02 ± 23,95
Υψος (m)	1,69 ± 0,08	1,70 ± 0,08
ΔΜΣ (kg/m ²)	34,00 ± 6,37	35,26 ± 7,33
Λιπώδης ιστός (%)	38,04 ± 7,42	37,54 ± 7,77
REE (kcal)	1536,59 ± 383,66	1604,76 ± 435,99
25(OH)D ορού (ng/ml)	14,16 ± 5,00	14,61 ± 4,86

*οι τιμές αναγράφονται ως Μέση Τιμή ± Τυπική απόκλιση

Με βάση τον έλεγχο Pearson's χ^2 , δεν εντοπίστηκε διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την αναλογία των φύλων ($p=0,650$). Επιπλέον, ο έλεγχος t-test με εξαρτημένη μεταβλητή τα επίπεδα 25(OH)D ορού, το βάρος, το ΔΜΣ, την ενεργειακή δαπάνη σε κατάσταση ηρεμίας και το ποσοστό λιπώδους ιστού αντίστοιχα και ανεξάρτητη μεταβλητή την ομάδα λήψης διατροφικού συμπληρώματος βιταμίνης D υποδεικνύει ότι, σε επίπεδο 95%, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων για αυτές τις μεταβλητές ($p>0,05$) (Πίνακας 3.3.1).

Ο στατιστικός έλεγχος με t-test υποδεικνύει την άριστη συμμόρφωση στη διατροφική αγωγή των συμμετεχόντων που ολοκλήρωσαν τη μελέτη (Πίνακας 3.1.3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΟΣ ΤΩΝ 600 ΘΕΡΜΙΔΩΝ ΑΝΑ ΜΗΝΑ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Μήνας	Ομάδα	Αριθμός Ατόμων	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
1	Ελέγχου	49	583,73	10,667	0,144
	Λήψης Βιταμίνης D	76	587,12	13,637	
2	Ελέγχου	49	588,63	15,486	0,77
	Λήψης Βιταμίνης D	76	592,37	7,771	
3	Ελέγχου	49	591,71	11,002	0,509
	Λήψης Βιταμίνης D	76	592,92	9,190	

3.2. Μεταβολές παραμέτρων 25(OH)D, βάρους, ΔΜΣ, REE και ποσοστού σωματικού λίπους πριν και μετά την παρέμβαση

Για τον εντοπισμό στατιστικά σημαντικών διαφορών στη μεταβολή των παραμέτρων στην αρχή και στο τέλος της μελέτης για την ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό σκεύασμα (49 εθελοντές) και για την ομάδα που έλαβε βιταμίνη D (76 εθελοντές), πραγματοποιήθηκε έλεγχος t-test για ζευγαρωτές παρατηρήσεις (paired sample t-test) (Πίνακας 3.3.1).

3.2.1. Βιταμίνη D

Η μέση τιμή της 25(OH)D ορού στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν $14,16 \pm 5,01$ ενώ μετά την 3μηνη παρέμβαση έγινε $14,62 \pm 4,78$, αυξήθηκε δηλαδή κατά $0,46 \pm 1,45$ μονάδες ($p=0,031$). Οι αντίστοιχες τιμές για τους εθελοντές που έλαβαν διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D πριν την παρέμβαση ήταν $14,61 \pm 4,86$ ενώ μετά την 3μηνη παρέμβαση έγινε $34,09 \pm 3,58$, αυξήθηκε δηλαδή κατά $19,48 \pm 4,66$ μονάδες ($p<0,001$).

3.2.2. Βάρος

Η μέση τιμή του βάρους στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν $98,11 \pm 21,94$ kg ενώ μετά την 3μηνη παρέμβαση έγινε $88,50 \pm 20,88$ kg, μειώθηκε δηλαδή κατά $9,61 \pm 2,91$ μονάδες ($p<0,001$). Οι αντίστοιχες τιμές για τους εθελοντές που έλαβαν διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D πριν την παρέμβαση ήταν $103,01 \pm 23,95$ ενώ μετά την 3μηνη παρέμβαση έγινε $91,89 \pm 22,19$, μειώθηκε δηλαδή κατά $11,13 \pm 2,57$ μονάδες ($p<0,001$).

3.2.3. Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)

Η μέση τιμή του ΔΜΣ στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν $34,00 \pm 6,37$ kg/m² ενώ μετά την 3μηνη παρέμβαση έγινε $30,63 \pm 5,99$ kg/m², μειώθηκε δηλαδή κατά $3,36 \pm 1,03$ μονάδες ($p<0,001$). Οι αντίστοιχες τιμές για τους εθελοντές που έλαβαν διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D πριν την παρέμβαση ήταν $35,26 \pm 7,32$ kg/m² ενώ μετά την 3μηνη παρέμβαση έγινε $31,44 \pm 6,80$ kg/m², μειώθηκε δηλαδή κατά $3,81 \pm 0,85$ μονάδες ($p<0,001$).

3.2.4. REE

Η μέση τιμή της ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας (REE) στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν $1536,59 \pm 383,66$ ενώ μετά την 3μηνη παρέμβαση έγινε $1416,69 \pm 383,57$, μειώθηκε

δηλαδή κατά $119,90 \pm 22,60$ μονάδες ($p < 0,001$). Οι αντίστοιχες τιμές για τους εθελοντές που έλαβαν διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D πριν την παρέμβαση ήταν $1604,76 \pm 435,99$ ενώ μετά την 3μηνη παρέμβαση έγινε $1486,03 \pm 442,78$, μειώθηκε δηλαδή κατά $118,74 \pm 21,32$ μονάδες ($p < 0,001$).

3.2.5. Ποσοστό λίπους

Η μέση τιμή του ποσοστού σωματικού λίπους στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν $38,04 \pm 7,42$ ενώ μετά την 3μηνη παρέμβαση έγινε $33,14 \pm 6,79$, μειώθηκε δηλαδή κατά $4,90 \pm 0,96$ μονάδες ($p < 0,001$). Οι αντίστοιχες τιμές για τους εθελοντές που έλαβαν διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D πριν την παρέμβαση ήταν $37,54 \pm 7,77$ ενώ μετά την 3μηνη παρέμβαση έγινε $32,07 \pm 7,61$, μειώθηκε δηλαδή κατά $5,47 \pm 1,02$ μονάδες ($p < 0,001$).

3.3. Σύγκριση μεταβλητών μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας που έλαβε διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D

Ακολούθησε στατιστική ανάλυση για την ύπαρξη τυχόν στατιστικά σημαντικών διαφορών, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, ανάμεσα στις δυο ομάδες. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Student t-test για ανεξάρτητα δείγματα (Independent Sample t-test). Η τιμή p κάτω από 0,05 καταδεικνύει στατιστικώς σημαντική επίδραση της λήψης βιταμίνης D στην εκάστοτε μεταβλητή. Εξετάσθηκαν οι εξής παράμετροι:

- μεταβολή επιπέδων 25(OH)D
- μεταβολή βάρους
- μεταβολή ΔΜΣ
- μεταβολή REE
- μεταβολή ποσοστού λιπώδους ιστού

Σύμφωνα με το στατιστικό έλεγχο, η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D υπό μορφή στοματικού εκνεφώματος επίδρασε στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,05$) σε όλες τις ελεγχόμενες μεταβλητές, εκτός από τη μεταβλητή REE. Πιο αναλυτικά, η λήψη βιταμίνης D επίδρασε στη μεταβολή των επιπέδων 25(OH)D, του βάρους, του ΔΜΣ και του λιπώδους ιστού. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων 25(OH)D ($p < 0,001$) ενώ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του βάρους ($p = 0,003$), του δείκτη μάζας σώματος ($p = 0,009$) και του λιπώδους ιστού ($p = 0,002$) σε μεγαλύτερο βαθμό στην ομάδα που έλαβε βιταμίνη D υπο μορφή στοματικού εκνεφώματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 3.3.1). Στον πίνακα 3.3.2 παρουσιάζεται η στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για τις ποσοστιαίες μεταβολές των παραμέτρων μεταξύ των ομάδων της μελέτης. Στο ομαδοποιημένο θηκόγραμμα Boxplot (Γράφημα 3.3.1) αναπαρίστανται γραφικά οι μεταβολές του βάρους, του ΔΜΣ και του ποσοστού λιπώδους ιστού αριστερά για την ομάδα ελέγχου και δεξιά για την ομάδα που έλαβε βιταμίνη D. Από τα θηκογράμματα αυτά οπτικοποιούνται τα ευρήματα του ελέγχου T-Test, σύμφωνα με τον οποίο παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μεταβολή των παραμέτρων στην ομάδα που έλαβε βιταμίνη D σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό σκεύασμα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3.1 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ 25(OH)D, ΒΑΡΟΥΣ, ΔΜΣ, REE ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

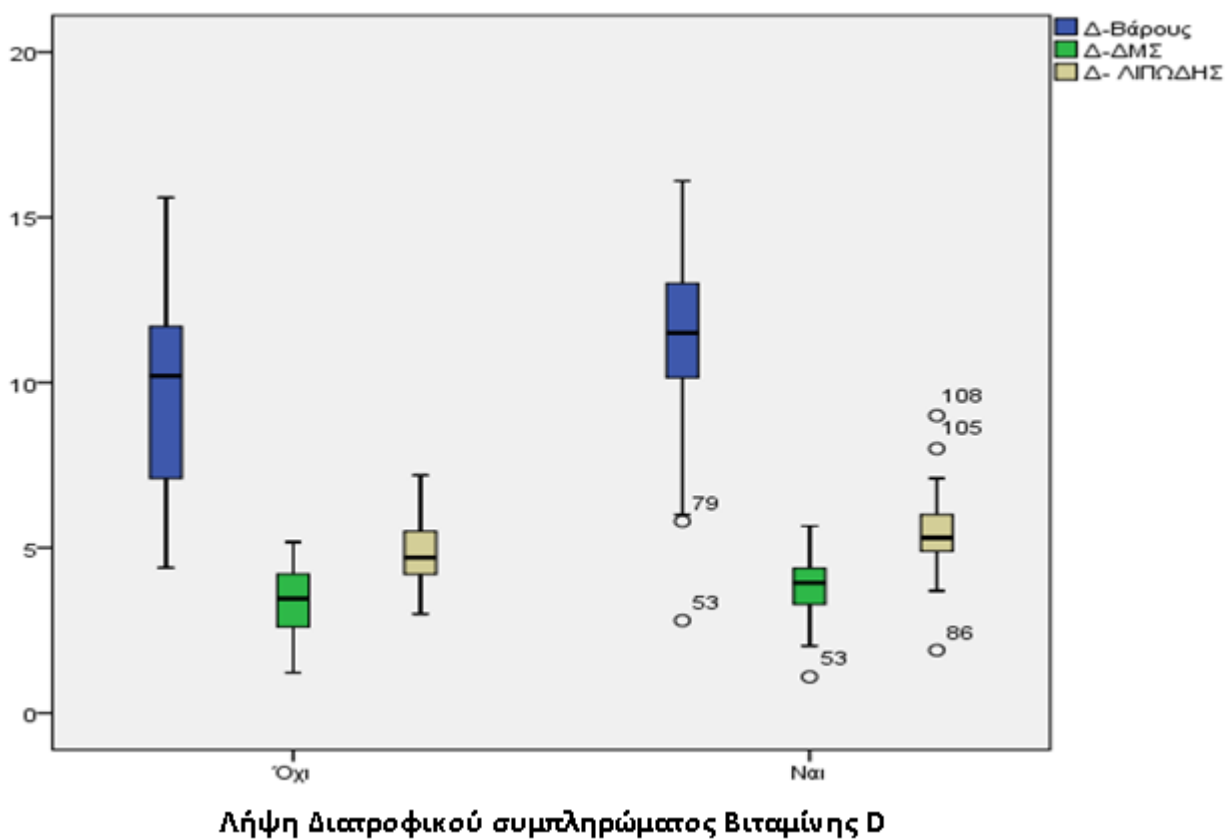
Μεταβλητές		Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Βιταμίνης D	P*
25(OH)D (ng/ml)	Πριν	14,16 ± 5,01	14,61 ± 4,86	0,624
	Μετά	14,62 ± 4,78	34,09 ± 3,58	
	Διαφορά	0,46 ± 1,45	19,49 ± 4,66	<0,001
	<i>p**</i>	0,031	<0,001	
Βάρος (kg)	Πριν	98,11 ± 21,94	103,02 ± 23,95	0,250
	Μετά	88,50 ± 20,88	91,89 ± 22,19	
	Διαφορά	9,61 ± 2,91	11,13 ± 2,57	0,003
	<i>p**</i>	<0,001	<0,001	
ΔΜΣ (kg/m²)	Πριν	34,00 ± 6,37	35,26 ± 7,32	0,327
	Μετά	30,63 ± 5,99	31,44 ± 6,80	
	Διαφορά	3,36 ± 1,03	3,81 ± 0,85	0,009
	<i>p**</i>	<0,001	<0,001	
REE (kcal)	Πριν	1536,59 ± 383,66	1604,76 ± 435,99	0,373
	Μετά	1416,69 ± 383,57	1486,03 ± 442,78	
	Διαφορά	119,90 ± 22,60	118,74 ± 21,32	0,772
	<i>p**</i>	<0,001	<0,001	
Σωματικό Λίπος (%)	Πριν	38,04 ± 7,42	37,54 ± 7,77	0,721
	Μετά	33,14 ± 6,79	32,07 ± 7,61	
	Διαφορά	4,90 ± 0,96	5,47 ± 1,03	0,002
	<i>p**</i>	<0,001	<0,001	

*οι τιμές αναγράφονται ως Μέση Τιμή ± Τυπική απόκλιση

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΟΜΑΔΕΣ

Διαφορές % *	Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Βιταμίνης D	Διαφορά	p-value
25(OH)D (ng/ml)	5,23 ± 13,01	163 ± 106,57	-157,96 ± 15,31	<0,001
Βάρος (kg)	-9,93 ± 2,63	-10,92 ± 1,97	0,98 ± 0,41	0,027
ΔΜΣ (kg/m ²)	-9,93 ± 2,63	-10,92 ± 1,97	0,98 ± 0,41	0,027
REE (kcal)	-8,28 ± 2,63	-8,06 ± 2,95	-0,21 ± 0,51	0,674
Σωματικό Λίπος (%)	-13,05 ± 2,21	-15,10 ± 3,71	2,05 ± 0,58	<0,001

: 100(Τελικό - Αρχικό)/Αρχικό



ΓΡΑΦΗΜΑ 3.3.1 ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ ΒΟΧPLOT ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

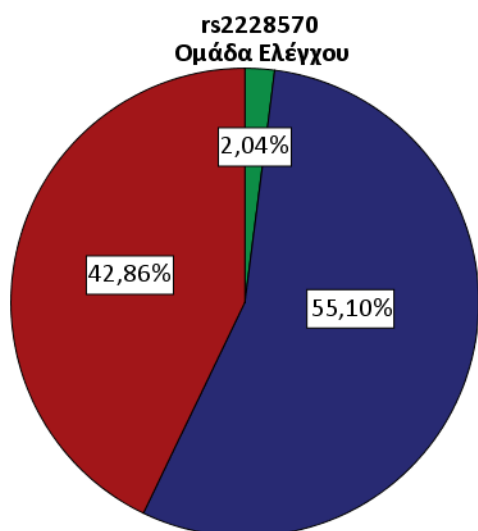
3.4. Κατανομή συχνοτήτων πολυμορφισμών

3.4.1. Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs2228570 (FokI) στο γονίδιο VDR

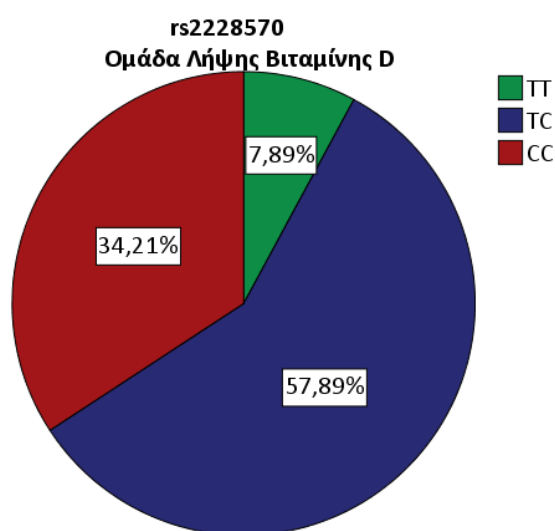
Στην ομάδα ελέγχου, η πλειοψηφία των εθελοντών (27 εθελοντές, 55,1%) ήταν ετερόζυγοι (TC) για τον πολυμορφισμό rs2228570, 21 εθελοντές (42,9%) από τους συνολικά 49 εθελοντές ήταν ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο (CC) και 1 (2,0%) ήταν ομόζυγος για το φυσικό αλληλόμορφο (TT). (Διάγραμμα 3.4.1) Στην ομάδα που έλαβε διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D επικρατεί επίσης η ετεροζυγωτία (TC) (44 εθελοντές, 57,9%), ενώ 26 εθελοντές (34,2%) ήταν ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο C (CC) και 6 εθελοντές (7,9%) ομόζυγοι για το φυσικό T αλληλόμορφο (TT). (Διάγραμμα 3.4.2) Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφοροποίηση, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, στην κατανομή των γονοτύπων για τον πολυμορφισμό rs2228570 μεταξύ των ομάδων, γεγονός που υποδεικνύει την τυχαιότητα στην επιλογή των εθελοντών στις επιμέρους ομάδες ($p=0,293$). (Πίνακας 3.4.1)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS2228570 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ

		Συχνότητα (%)		
		Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Βιταμίνης D	Σύνολο Πληθυσμού
rs2228570	TT	1 (2,0)	6 (7,9)	7 (5,6)
	TC	27 (55,1)	44 (57,9)	71 (56,8)
	CC	21 (42,9)	26 (34,2)	47 (37,6)
	Σύνολο	49 (100,0)	76 (100,0)	125 (100,0)
	p-value	0,293		



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS2228570 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.2 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS2228570 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

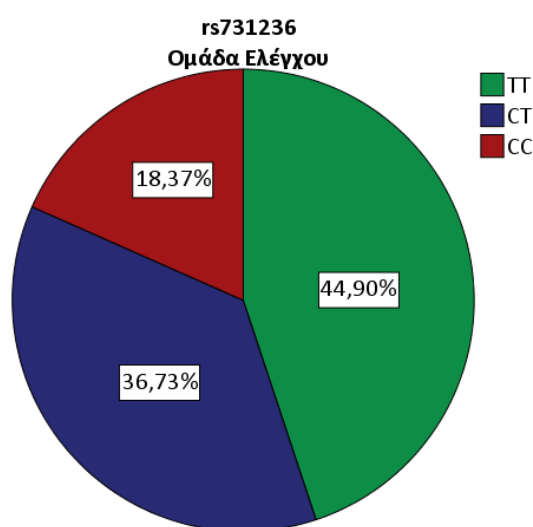


3.4.2. Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs731236 (Taql) στο γονίδιο VDR

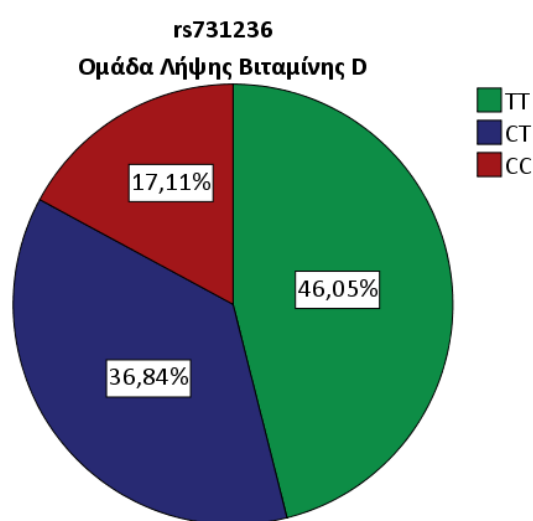
Από τους 49 εθελοντές που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα ελέγχου, η πλειοψηφία των εθελοντών (22 εθελοντές, 44,9%) ήταν ομόζυγοι για το φυσικό αλληλόμορφο (TT) του rs731236 πολυμορφισμού, 18 (36,7%) ήταν ετερόζυγοι (CT) και 9 εθελοντές (18,4%) ήταν ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο (CC). (Διάγραμμα 3.4.3) Στην ομάδα που έλαβε διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D επικρατεί επίσης η ομοζυγωτία για το φυσικό αλληλόμορφο T (35 εθελοντές, 46,1%), 28 (36,8%) από τους 76 συνολικά εθελοντές ήταν ετερόζυγοι (CT) και 13 εθελοντές (17,1%) ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο C αλληλόμορφο (CC). (Διάγραμμα 3.4.4) Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην κατανομή των γονοτύπων για τον πολυμορφισμό rs731236 μεταξύ των ομάδων, γεγονός που υποδεικνύει την τυχαιότητα στην επιλογή των εθελοντών στις επιμέρους ομάδες ($p=0,989$). (Πίνακας 3.4.2)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.2 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS731236 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ

		Συχνότητα (%)		
		Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Βιταμίνης D	Σύνολο Πληθυσμού
rs731236	TT	22 (44,9)	35 (46,1)	56 (44,8)
	CT	18 (36,7)	28 (36,8)	46 (36,8)
	CC	9 (18,4)	13 (17,1)	22 (17,6)
	Σύνολο	49 (100,0)	76 (100,0)	124 (100,0)
	p-value	0,989		



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.3 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS731236 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ



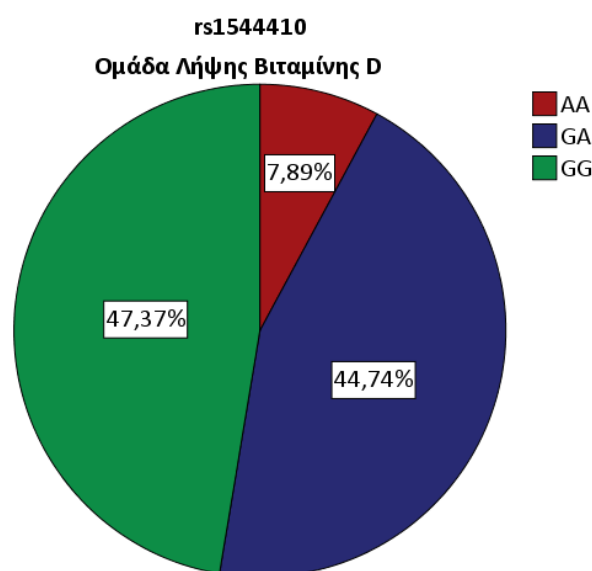
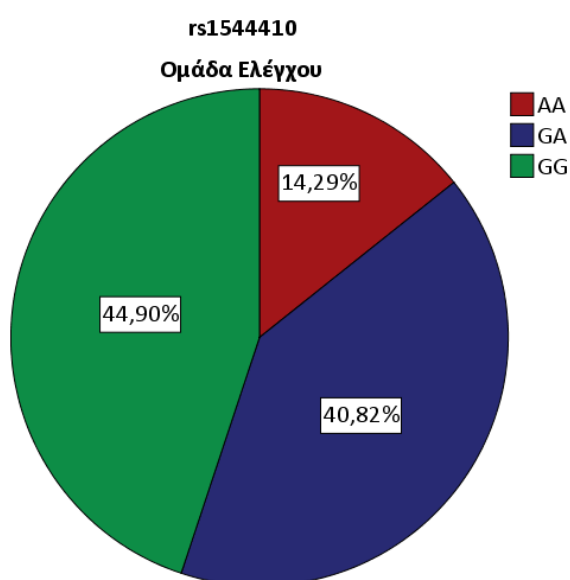
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.4 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS731236 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs1544410 (BsmI) στο γονίδιο VDR

Η πλειονότητα των εθελοντών στην ομάδα ελέγχου (22 εθελοντές, 44,9%) ήταν ομόζυγοι για το φυσικό αλληλόμορφο G του πολυμορφισμού rs1544410 (GG), 20 εθελοντές από τους 49 (40,8%) ήταν ετερόζυγοι (GA) και 7 εθελοντές (14,3%) ήταν ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο A αλληλόμορφο (AA). (Διάγραμμα 3.4.5) Όσον αφορά την ομάδα που έλαβε βιταμίνη D, επικρατεί επίσης η ομοζυγωτία για το φυσικό αλληλόμορφο G (36 εθελοντές, 47,4%), ενώ 34 (44,7%) από τους συνολικά 76 εθελοντές ήταν ετερόζυγοι (GA) και 6 ήταν ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο A (AA). (Διάγραμμα 3.4.6) Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην κατανομή των γονοτύπων για τον πολυμορφισμό rs1544410 μεταξύ των ομάδων, γεγονός που υποδεικνύει την τυχαιότητα στην επιλογή των εθελοντών στις επιμέρους ομάδες ($p=0,518$). (Πίνακας 3.4.3)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.3 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1544410 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ

		Συχνότητα (%)		
		Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Βιταμίνης D	Σύνολο Πληθυσμού
rs1544410	AA	7 (14,3)	6 (7,9)	13 (10,4)
	GA	20 (40,8)	34 (44,7)	54 (43,2)
	GG	22 (44,9)	36 (47,4)	58 (46,4)
	Σύνολο	49 (100,0)	76 (100,0)	125 (100,0)
	p-value	0,518		



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.5 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1544410 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

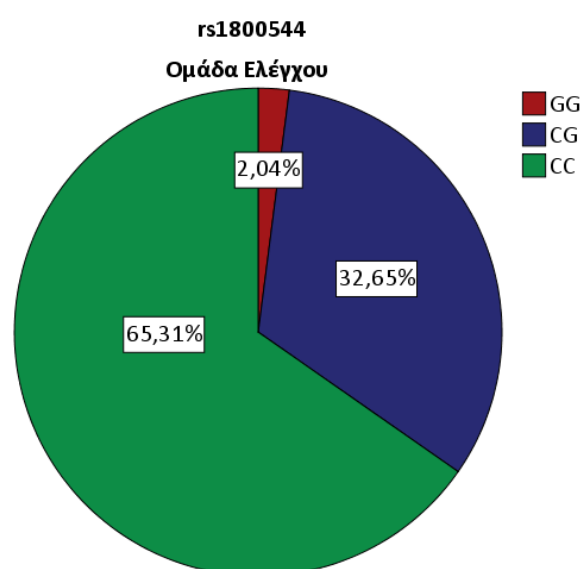
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.6 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1544410 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

3.4.4. Κατανομή συχνότητων για τον πολυμορφισμό rs1800544 στο γονίδιο ADRA2A

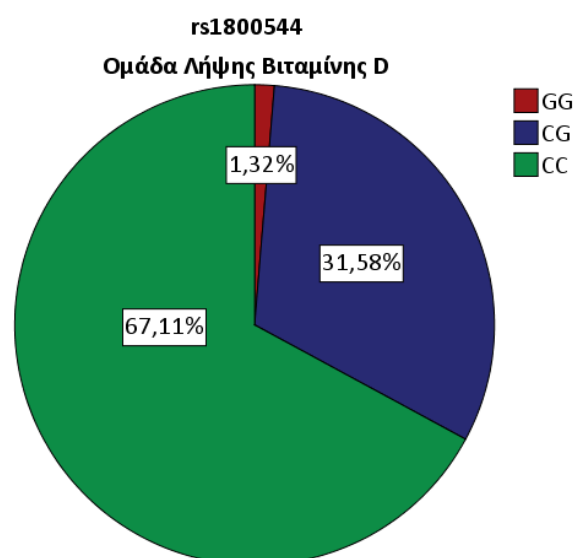
Στην ομάδα ελέγχου η πλειοψηφία των εθελοντών (32 εθελοντές, 65,3%) ήταν ομόζυγοι για το φυσικό C αλληλόμορφο (CC) του rs1800544 πολυμορφισμού, 16 εθελοντές (32,7%) ήταν ετερόζυγοι (CG) ενώ 1 εθελοντής (2,0%) από τους συνολικά 49 εθελοντές ήταν ομόζυγος για το μεταλλαγμένο G αλληλόμορφο (GG). (Διάγραμμα 3.4.7) Στην ομάδα που έλαβε διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D επικρατεί επίσης η ομοζυγωτία για το φυσικό C αλληλόμορφο (51 εθελοντές, 67,1%), 24 εθελοντές (31,6%) ήταν ετερόζυγοι (CG) ενώ 1 εθελοντής (34,2%) ήταν ομόζυγος για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο G (GG). (Διάγραμμα 3.4.8) Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην κατανομή των γονοτύπων για τον πολυμορφισμό rs1800544 μεταξύ των ομάδων, γεγονός που υποδεικνύει την τυχαιότητα στην επιλογή των εθελοντών στις επιμέρους ομάδες ($p=0,940$). (Πίνακας 3.4.4)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.4 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1800544 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ

		Συχνότητα (%)		
		Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Βιταμίνης D	Σύνολο Πληθυσμού
rs1800544	GG	1 (2,0)	1 (1,3)	2 (1,6)
	CG	16 (32,7)	24 (31,6)	40 (32,0)
	CC	32 (65,3)	51 (67,1)	83 (66,4)
	Σύνολο	49 (100,0)	76 (100,0)	125 (100,0)
	p-value	0,940		



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.7 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1800544 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ



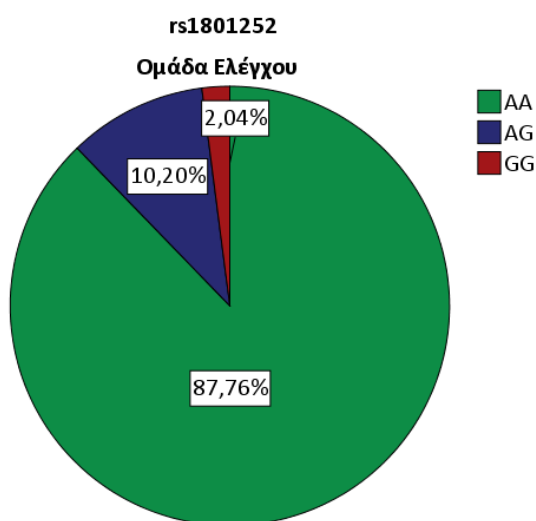
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.8 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1800544 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

3.4.5. Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs1801252 στο γονίδιο ADRB1

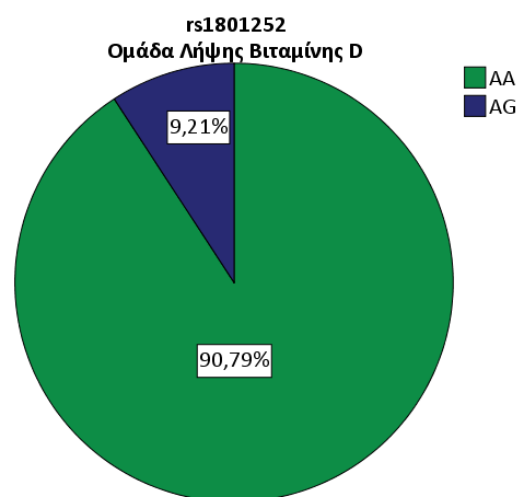
Από τους 49 εθελοντές που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα ελέγχου, η πλειοψηφία των εθελοντών (43, 87,8%) ήταν ομόζυγοι για το φυσικό αλληλόμορφο (AA) του rs1801252 πολυμορφισμού, 5 εθελοντές (10,2%) ήταν ετερόζυγοι (GA) και 1 εθελοντής (2,0%) ήταν ομόζυγος για το μεταλλαγμένο G αλληλόμορφο (GG). (Διάγραμμα 3.4.9) Στην ομάδα που έλαβε διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D επικρατεί επίσης η ομοζυγωτία για το φυσικό αλληλόμορφο A (69 εθελοντές, 90,8%) 7 εθελοντές (37,3%) από τους 76 συνολικά εθελοντές ήταν ετερόζυγοι (AG) ενώ κανένας εθελοντής από αυτήν την ομάδα δεν έφερε το μεταλλαγμένο G αλληλόμορφο σε ομοζυγωτία (GG). (Διάγραμμα 3.4.10) Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην κατανομή των γονοτύπων για τον πολυμορφισμό rs1801252 μεταξύ των ομάδων, γεγονός που υποδεικνύει την τυχαιότητα στην επιλογή των εθελοντών στις επιμέρους ομάδες ($p=0,447$). (Πίνακας 3.4.5)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.5 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1801252 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ

		Συχνότητα (%)		
		Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Βιταμίνης D	Σύνολο Πληθυσμού
rs1801252	AA	43 (87,8)	69 (90,8)	112 (89,6)
	AG	5 (10,2)	7 (9,2)	12 (9,6)
	GG	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
	Σύνολο	49 (100,0)	76 (100,0)	125 (100,0)
	p-value	0,447		



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.9 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1801252 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ



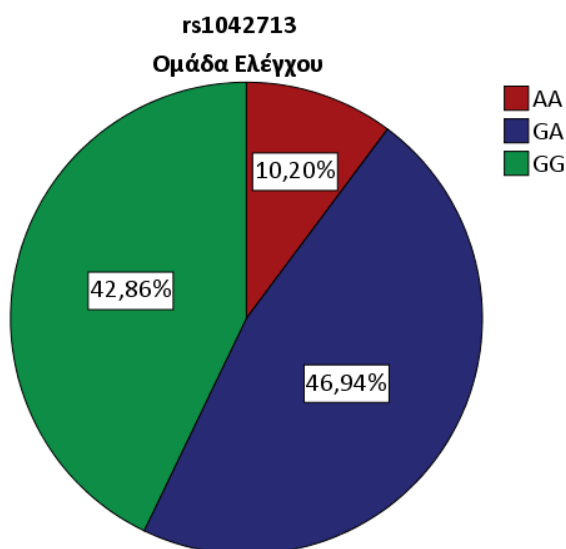
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.10 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1801252 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

3.4.6. Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs1042713 στο γονίδιο ADRB2

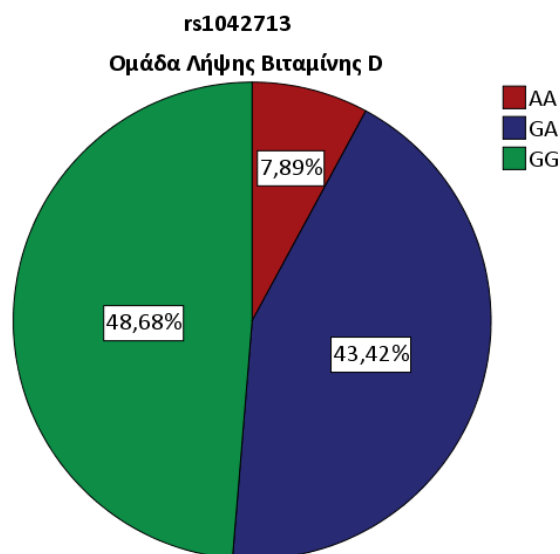
Η πλειονότητα των εθελοντών στην ομάδα ελέγχου (23 εθελοντές, 46,9%) ήταν ετερόζυγοι (GA), 21 εθελοντές (42,9%) ήταν ομόζυγοι για το φυσικό αλληλόμορφο G του πολυμορφισμού rs1042713 (GG) και 5 εθελοντές (10,2%) ήταν ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο A αλληλόμορφο (AA). (Διάγραμμα 3.4.11) Όσον αφορά την ομάδα που έλαβε βιταμίνη D, επικρατεί η ομοζυγωτία για το φυσικό G αλληλόμορφο (37 εθελοντές, 48,7%), ενώ 33 (44,7%) από τους συνολικά 76 εθελοντές ήταν ετερόζυγοι (GA) και 6 ήταν ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο A αλληλόμορφο (AA). (Διάγραμμα 3.4.12) Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην κατανομή των γονοτύπων για τον πολυμορφισμό rs1042713 μεταξύ των ομάδων, γεγονός που υποδεικνύει την τυχαιότητα στην επιλογή των εθελοντών στις επιμέρους ομάδες ($p=0,786$). (Πίνακας 3.4.6)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.6 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1042713 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ

		Συχνότητα (%)		
		Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Βιταμίνης D	Σύνολο Πληθυσμού
rs1042713	AA	5 (10,2)	6 (7,9)	11 (8,8)
	GA	23(46,9)	33 (43,4)	56 (44,8)
	GG	21 (42,9)	37 (48,7)	58 (46,4)
	Σύνολο	49 (100,0)	76 (100,0)	125 (100,0)
	p-value	0,786		



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.11 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1042713 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ



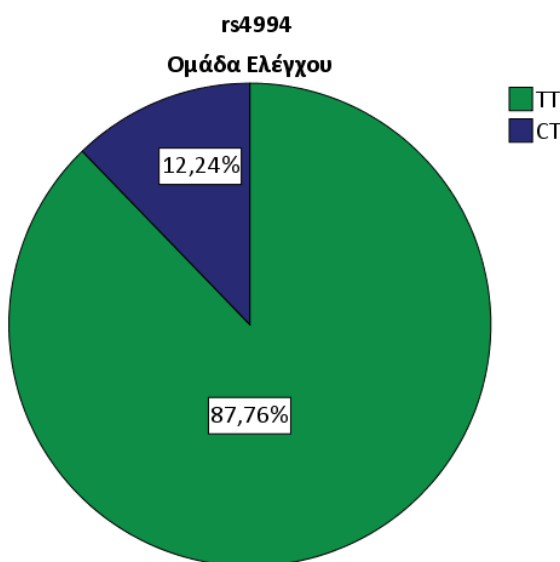
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.12 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1042713 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

3.4.7. Κατανομή συχνοτήτων για τον πολυμορφισμό rs4994 στο γονίδιο ADRB3

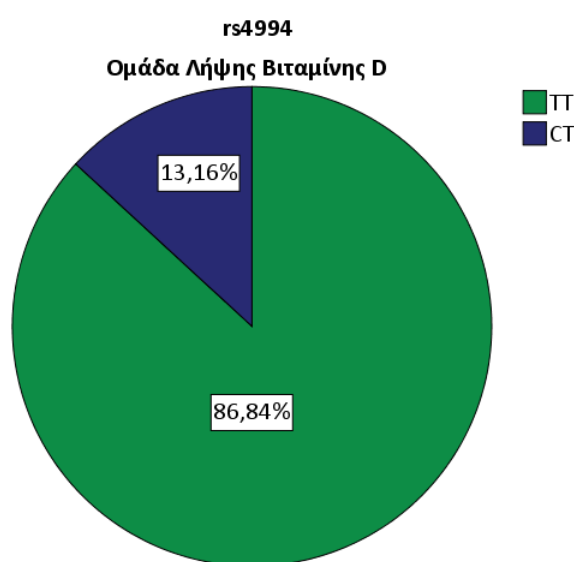
Από τους 49 εθελοντές που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα ελέγχου, η πλειοψηφία των εθελοντών (43, 87,8%) ήταν ομόζυγοι για το φυσικό T αλληλόμορφο (TT) του rs4994 πολυμορφισμού, 6 εθελοντές (12,3%) ήταν ετερόζυγοι (CT), ενώ κανένας εθελοντής δεν ήταν ομόζυγος για το μεταλλαγμένο C αλληλόμορφο (CC). (Διάγραμμα 3.4.13) Στην ομάδα που έλαβε διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D επικρατεί επίσης η ομοζυγωτία για το φυσικό T αλληλόμορφο (66 εθελοντές, 86,8%), 10 εθελοντές (13,2%) από τους 76 συνολικά εθελοντές ήταν ετερόζυγοι (CT) ενώ κανένας εθελοντής από αυτή την ομάδα δεν έφερε το μεταλλαγμένο C αλληλόμορφο σε ομοζυγωτία (CC). (Διάγραμμα 3.4.14) Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην κατανομή των γονοτύπων για τον πολυμορφισμό rs4994 μεταξύ των ομάδων, γεγονός που υποδεικνύει την τυχαιότητα στην επιλογή των εθελοντών στις επιμέρους ομάδες ($p=0,881$). (Πίνακας 3.4.7)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4.7 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS4994 ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ

		Συχνότητα (%)		
		Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Βιταμίνης D	Σύνολο Πληθυσμού
rs4994	TT	43 (87,7)	66 (86,8)	49 (39,2)
	CT	6 (12,3)	10 (13,2)	76 (60,8)
	Σύνολο	49 (100,0)	76 (100,0)	125 (100,0)
	p-value	0,881		



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.13 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS4994 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.4.14 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS4994 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΛΗΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

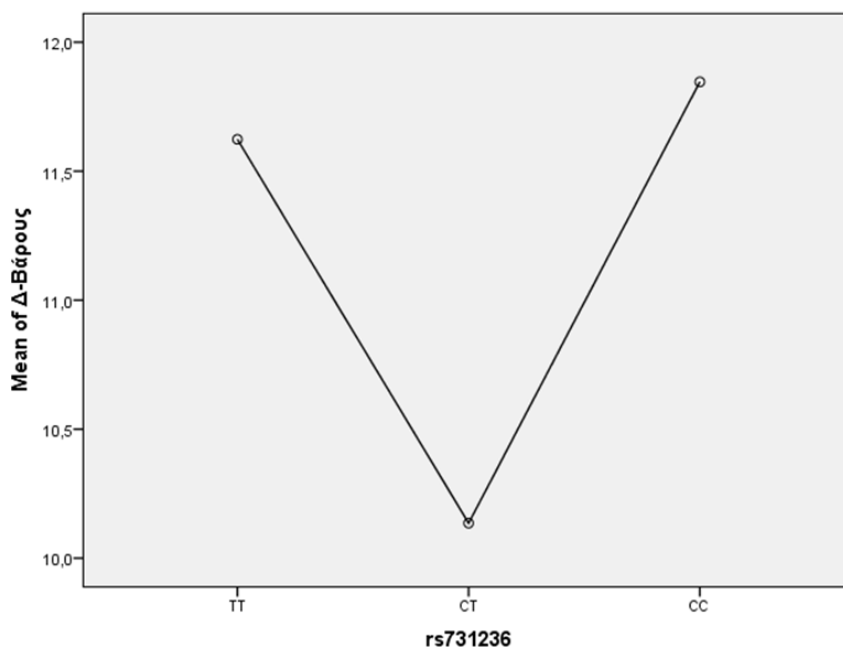
3.4.8. Επίδραση των πολυμορφισμών στα επίπεδα μεταβολής της 25(OH)D ορού στα άτομα που έλαβαν διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D

Για το στατιστικό έλεγχο της επίδρασης των πολυμορφισμών στα επίπεδα μεταβολής της 25(OH)D ορού χρησιμοποιήθηκε η μονοπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης One-way Anova με στατιστικό κριτήριο το κριτήριο F και όπου εντοπίστηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφοροποιήσεις σε επίπεδο 95%, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος πολλαπλών συγκρίσεων (multiple comparison test) του Bonferroni. Για τον πολυμορφισμό rs731236, η τιμή p από τον έλεγχο Anova δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,196$), γεγονός που σημαίνει ότι δεν απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση, σύμφωνα με την οποία η μεταβολή των επιπέδων 25(OH)D ορού δεν επηρεάζεται από την παρουσία αυτού του πολυμορφισμού. Όσον αφορά τον πολυμορφισμό rs2228570, από τον έλεγχο Anova προέκυψε τιμή $p=0,045$. Αυτό σημαίνει ότι ο πολυμορφισμός επιδρά στατιστικώς σημαντικά στη μεταβολή των επιπέδων της 25(OH)D ορού μετά από τη λήψη διατροφικού συμπληρώματος βιταμίνης D. Ο έλεγχος πολλαπλών συγκρίσεων Bonferroni δεν κατέδειξε κάποια στατιστικώς σημαντική διαφορά σε επίπεδο κάτω από 0,05 μεταξύ των ζευγών των γονοτύπων, παρόλο που ο έλεγχος Anova υπέδειξε τουλάχιστον μία στατιστικώς σημαντική διαφορά. Η εντονότερη κατά Bonferroni στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση στη μεταβολή των επιπέδων 25(OH)D ορού εντοπίστηκε μεταξύ των ατόμων που έφεραν τους γονότυπους CC και TC ($p=0,067$), η οποία αποτελεί μία ενδεικτική και όχι στατιστικώς σημαντική σε επίπεδο 95% διαφορά. Οι εθελοντές που έφεραν το γονότυπο CC εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικά μικρότερη αύξηση των επιπέδων 25(OH)D σε σχέση με τους εθελοντές που ήταν ετερόζυγοι ή ομόζυγοι για το T αλληλόμορφο, με εντονότερη στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των γονοτύπων TC και CC. Ομοίως με τον rs731236, από τον έλεγχο Anova δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση των πολυμορφισμών rs1544410, rs1042713, rs4994, rs1800544 και rs1801252 στα επίπεδα μεταβολής της 25(OH)D ορού στα άτομα που έλαβαν διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D.

3.4.9. Επίδραση των πολυμορφισμών στη μεταβολή του βάρους, του ΔΜΣ, του ποσοστού λιπώδους ιστού και της REE στις ομάδες της μελέτης

Για τον εντοπισμό της επίδρασης των πολυμορφισμών στα επίπεδα μεταβολής του βάρους, του ΔΜΣ, του ποσοστού λιπώδους ιστού και του δείκτη REE στην ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό σκεύασμα και στην ομάδα που έλαβε διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D, χρησιμοποιήθηκε η μονοπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης One-way Anova με στατιστικό κριτήριο το κριτήριο F, με εξαρτημένες μεταβλητές τη μεταβολή του βάρους, του ΔΜΣ, της REE και του λιπώδους ιστού και ως ανεξάρτητη μεταβλητή ο εκάστοτε πολυμορφισμός. Στις συγκρίσεις που εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική τιμή p του δείκτη Anova, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος πολλαπλών συγκρίσεων (multiple comparison test) του Bonferroni.

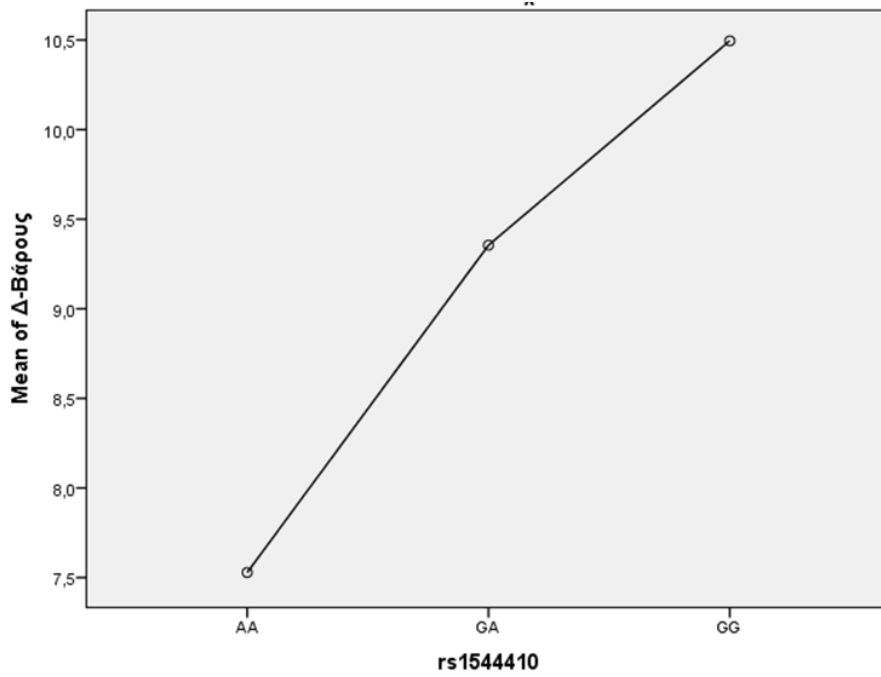
Όσον αφορά τον πολυμορφισμό rs731236, σύμφωνα με τον έλεγχο Anova δεν εντοπίστηκε κάποια στατιστικώς σημαντική επίδρασή του στις τέσσερις εξαρτημένες μεταβλητές για την ομάδα ελέγχου, ενώ στην ομάδα που έλαβε συμπλήρωμα βιταμίνης D εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού στη μεταβολή του βάρους ($p=0,039$). Ειδικότερα, στον έλεγχο Bonferroni παρατηρήθηκε μικρότερη απώλεια βάρους στα άτομα που έφεραν το γονότυπο CT σε σχέση με τα άτομα που έφεραν τους γονότυπους TT ($p=0,068$) και CC ($p=0,137$). (Εικόνα 3.4.1)



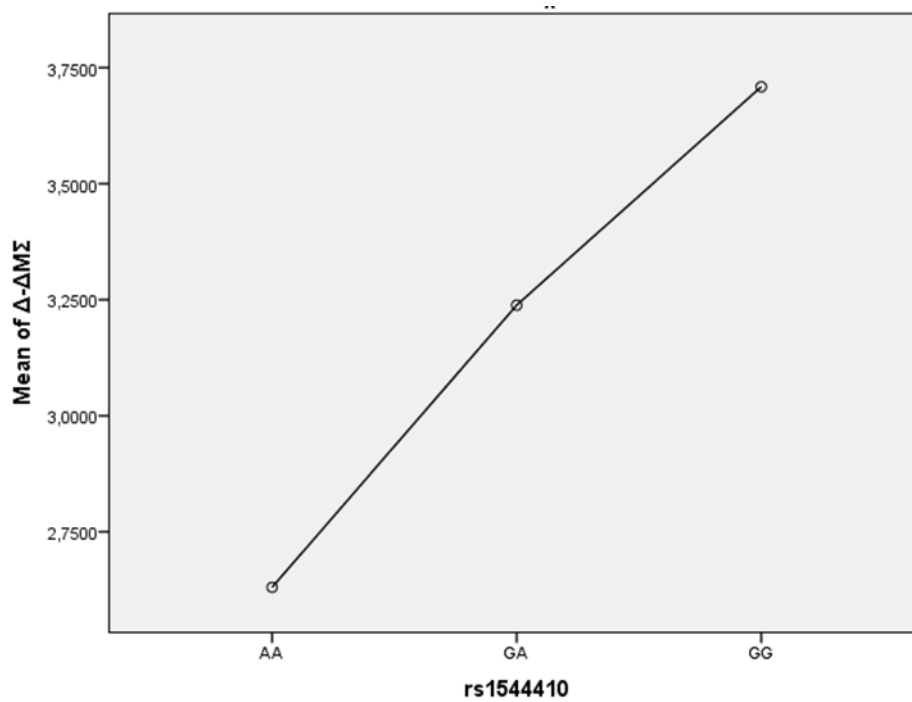
ΕΙΚΟΝΑ 3.4.1 ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS731236 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΕΛΑΒΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Για τον rs2228570 πολυμορφισμό, δεν εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική επίδρασή του στις εξεταζόμενες μεταβλητές, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 95%, για καμία από τις 2 ομάδες.

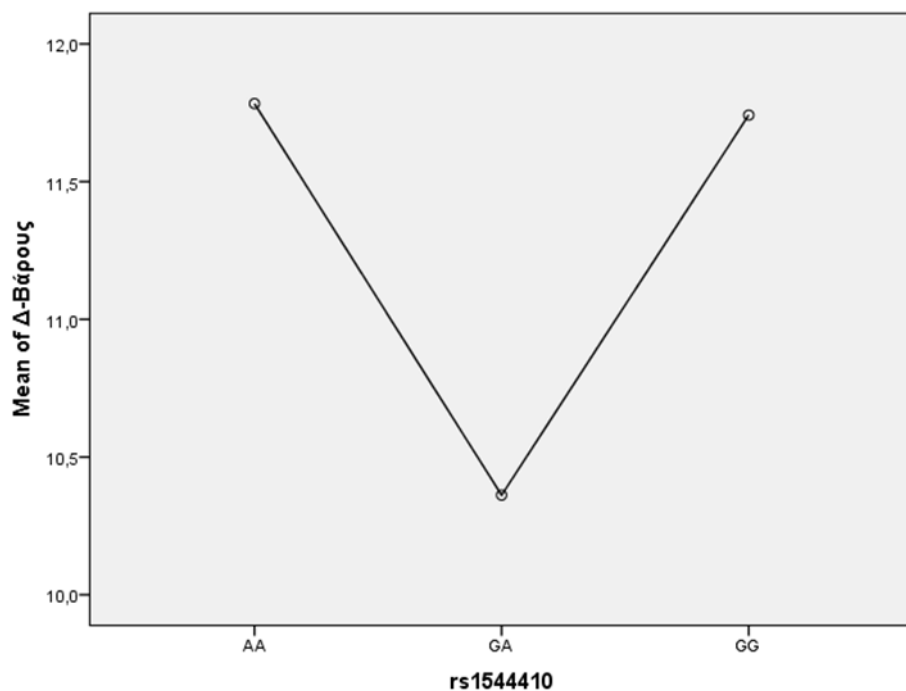
Σχετικά με τον rs1544410 πολυμορφισμό, εντοπίστηκαν ενδεικτικές και στατιστικώς σημαντικές διαφοροποιήσεις για την ομάδα ελέγχου και για την ομάδα που έλαβε βιταμίνη D. Αναλυτικότερα, στην ομάδα ελέγχου, σύμφωνα με τον έλεγχο Anova, εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση στη μεταβολή του ΔΜΣ ($p=0,040$) και διαφοροποίηση στη μεταβολή του βάρους που έτεινε να είναι σημαντική ($p=0,053$). Ο έλεγχος Bonferroni κατέδειξε τάση για μεγαλύτερη απώλεια βάρους ($p=0,055$) (Εικόνα 3.4.2) και στατιστικώς σημαντική ελάττωση του ΔΜΣ ($p=0,045$) (Εικόνα 3.4.3) στα άτομα που έφεραν το γονότυπο GG σε σχέση με τα άτομα που έφεραν το γονότυπο AA στην ομάδα ελέγχου. Στα άτομα που έλαβαν συμπλήρωμα βιταμίνης D, παρατηρήθηκε τάση διαφοράς στη μεταβολή του βάρους σε επίπεδο $p=0,064$ με τον έλεγχο Anova. Ο έλεγχος Bonferroni υπέδειξε ότι άτομα που έφεραν το γονότυπο GG έτειναν να χάσουν περισσότερο βάρος σε σχέση με τα άτομα που έφεραν το γονότυπο GA ($p=0,074$). (Εικόνα 3.4.4)



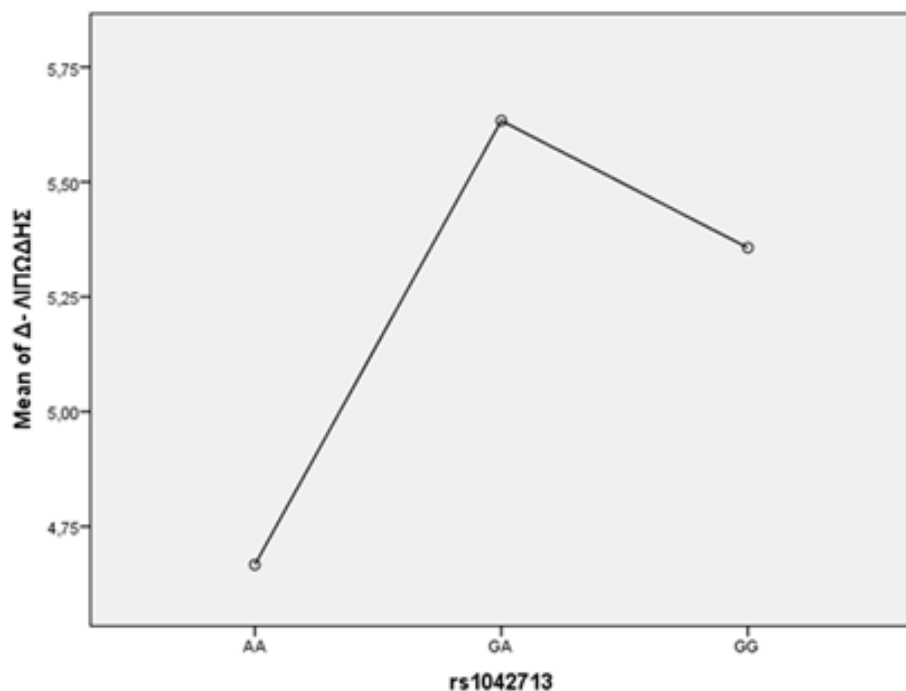
ΕΙΚΟΝΑ 3.4.2 ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1544410 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ



ΕΙΚΟΝΑ 3.4.3 ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΜΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1544410 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ



ΕΙΚΟΝΑ 3.4.4 ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1544410 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΕΛΑΒΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D



ΕΙΚΟΝΑ 3.4.5 ΕΠΙΠΕΔΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟ RS1042713 ΣΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΕΛΑΒΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση στα επίπεδα μεταβολής του βάρους, του ΔΜΣ, της REE και του λιπώδους ιστού για τον πολυμορφισμό rs1042713, ενώ στην ομάδα που έλαβε συμπλήρωμα βιταμίνης D εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση στη μεταβολή

του λιπώδους ιστού. Τα άτομα που έφεραν τον AA γονότυπο έχασαν λιγότερο λιπώδη ιστό σε σχέση με τα άτομα που έφεραν τον γονότυπο GA ($p=0,051$). (Εικόνα 3.4.5)

Όσον αφορά τους πολυμορφισμούς rs1800544, rs1801252 και rs4994 των γονιδίων *ADRA2A*, *ADRB1* και *ADRB3* αντίστοιχα, από τον έλεγχο ANOVA δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική επίδρασή τους στις τέσσερις εξεταζόμενες μεταβλητές.

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

Αρκετές επιστημονικές μελέτες υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα της 25(OH)D, η οποία αποτελεί τον κλινικά χρησιμοποιούμενο βιοδείκτη των επιπέδων της βιταμίνης D στον οργανισμό, σχετίζονται άμεσα με το ΔΜΣ και το ποσοστό λιπώδους ιστού. Πιο συγκεκριμένα, χαμηλά επίπεδα 25(OH)D έχουν συσχετισθεί με αυξημένο ΔΜΣ και ποσοστό λιπώδους ιστού.

Στην παρούσα ελεγχόμενη, διπλά τυφλή μελέτη εξετάσθηκε η επίδραση διατροφικού συμπληρώματος βιταμίνης D₃ 3000 IU χορηγούμενου υπο μορφή στοματικού εκνεφώματος με παράλληλη εφαρμογή υποθερμιδικής διαίτας, στη μεταβολή των επιπέδων της 25(OH)D ορού, στη συνολική απώλεια βάρους, στη μεταβολή του ΔΜΣ, στη μεταβολή της ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας (REE) και στην απώλεια λιπώδους ιστού σε ενήλικο πληθυσμό υπέρβαρων και παχύσαρκων εθελοντών Νοτιοανατολικής Ευρωπαϊκής Καυκάσιας προέλευσης με υποβιταμίνωση D, για χρονικό διάστημα 3 μηνών, με βάση το γενετικό τους υπόβαθρο.

Η στατιστική επεξεργασία των μετρήσεων στην ομάδα που έλαβε βιταμίνη D κατέδειξε σημαντική αύξηση της τιμής της 25(OH)D σε ποσοστό $163 \pm 106,57\%$ ($p < 0,001$). Παράλληλα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του βάρους και του ΔΜΣ κατά $10,92 \pm 1,97\%$ ($p < 0,001$), του ποσοστού λίπους κατά $15,10 \pm 3,71\%$ ($p < 0,001$) ενώ υπήρξε πτώση της REE κατά $8,06 \pm 2,95\%$ ($p < 0,001$).

Στην ομάδα ελέγχου η οποία έλαβε εικονικό σκεύασμα, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D κατά $5,23 \pm 13,01\%$ που κρίνεται στατιστικά σημαντική ($p = 0,031$), ενώ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του βάρους και του ΔΜΣ κατά $9,93 \pm 2,63\%$ ($p < 0,001$), του ποσοστού λίπους κατά $13,05 \pm 2,21\%$ ($p < 0,001$), ενώ υπήρξε πτώση της REE κατά $8,28 \pm 2,63\%$ ($p < 0,001$).

Η σύγκριση των μεταβολών που παρατηρήθηκαν στις πιο πάνω παραμέτρους μεταξύ των ομάδων λήψης βιταμίνης D και ελέγχου πριν και μετά την παρέμβαση, κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μεταβολή των επιπέδων της 25(OH)D ορού ($p < 0,001$), του βάρους ($p = 0,003$), του ΔΜΣ ($p = 0,009$) και του ποσοστού σωματικού λίπους ($p = 0,002$). Επομένως, στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης, η λήψη διατροφικού συμπληρώματος βιταμίνης D 3000 IU υπο μορφή στοματικού εκνεφώματος, επίδρασε στατιστικώς σημαντικά σε όλες τις εξεταζόμενες μεταβλητές, εκτός από την παράμετρο μεταβολής της REE. Η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D επίδρασε στα επίπεδα 25(OH)D ορού, στο βάρος, στο ΔΜΣ και στο ποσοστό λιπώδους ιστού κατά την επιθυμητή φορά, δηλαδή παρατηρήθηκε εντονότερη αύξηση των επιπέδων 25(OH)D και εντονότερη μείωση του λιπώδους ιστού, του ΔΜΣ και του βάρους στα άτομα που έλαβαν βιταμίνη D σε σχέση με τα άτομα που δεν έλαβαν.

Παρά το γεγονός ότι παραμένει άνευ ισχυρής επιστημονικής τεκμηρίωσης κατά πόσον τα μειωμένα επίπεδα 25(OH)D ευθύνονται για την παχυσαρκία ή το αντίστροφο, τα αποτελέσματα της παρούσας

μελέτης καταδεικνύουν ότι η χορήγηση βιταμίνης D 3000 IU επί καθημερινής βάσεως για 3 μήνες σε συνδυασμό με δίαιτα περιορισμένων θερμίδων, βελτίωσε τα επίπεδα βιταμίνης D και μείωσε το βάρος, το ΔΜΣ και το ποσοστό σωματικού λίπους σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Το γεγονός ότι η διαφορά που παρατηρήθηκε στην απώλεια βάρους μεταξύ των 2 ομάδων ήταν μικρή ($1,52 \pm 0,49\text{kg}$) παρά τη 40πλάσια αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D στην ομάδα λήψης βιταμίνης D σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, στην οποία παρόλο που το μόνο που εφαρμόστηκε ήταν υποθερμιδική δίαιτα, τα επίπεδα της 25(OH)D αυξήθηκαν, πιθανόν υποδεικνύει, ότι η ευθύνη της παχυσαρκίας για τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D είναι ισχυρότερη από ότι η ευθύνη των χαμηλών επιπέδων 25(OH)D για το φαινόμενο της παχυσαρκίας.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με αυτά των Salehroug et al, οι οποίοι παρατήρησαν ότι η χορήγηση βιταμίνης D₃ 1000 IU/ημέρα για 12 εβδομάδες χωρίς πρόγραμμα απώλειας βάρους, σε υγιείς υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες (n=77) , μείωσε σημαντικά το ποσοστό λίπους (Salehroug et al., 2012). Αντίστοιχα αποτελέσματα βρήκαν και οι Lotfi-Dizaji et al, οι οποίοι σε μελέτη που πραγματοποίησαν σε παχύσαρκους εθελοντές με έλλειψη βιταμίνης D (n=44) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D 50000 IU/εβδομάδα σε συνδυασμό με δίαιτα περιορισμένων θερμίδων για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων, οδήγησε στην απώλεια βάρους και ποσοστού λίπους (Lotfi-Dizaji et al., 2018). Σε μία πρόσφατη μελέτη των Khosravi et al διάρκειας 6 εβδομάδων στην οποία συμμετείχαν 50 υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες ηλικίας 20-40 ετών, αξιολογήθηκε η επίδραση συμπληρώματος βιταμίνης D 50.000 IU/εβδομαδιαίως στην απώλεια βάρους. Μετά την παρέμβαση με βιταμίνη D, παρατήρησαν ότι το βάρος, το BMI και η περιφέρεια μέσης και ισχίων μειώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ενώ τα επίπεδα βιταμίνης D αυξήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Khosravi et al., 2018). Οι Onal et al, σε μελέτη που πραγματοποίησαν το 2016-2017 σε 44 παχύσαρκες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με έλλειψη βιταμίνης D στις οποίες εφαρμόστηκε υποθερμιδική δίαιτα κατέλειξε στο συμπέρασμα ότι σε άτομα με μεγαλύτερη απώλεια σωματικού λίπους πιθανόν να παρατηρείται μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα βιταμίνης D (Önal and M, 2017).

Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, οι Sneve et al σε μελέτη που πραγματοποίησαν σε 334 υπέρβαρους και παχύσαρκους άνδρες και γυναίκες χωρίς όμως έλλειψη βιταμίνης D, δεν παρατήρησαν διαφορές στο βάρος, στο λόγο μέσης προς ισχίο ή στο ποσοστό σωματικού λίπους μετά τη λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D 20000 IU είτε μία είτε δύο φορές την εβδομάδα για 12 μήνες (Sneve et al., 2008). Αντίστοιχα ευρήματα είχαν και οι Zittermann et al σε διπλά-τυφλή ελεγχόμενη μελέτη που πραγματοποίησαν σε 200 υπέρβαρους ή παχύσαρκους εθελοντές με ανεπάρκεια βιταμίνης D διάρκειας 12 μηνών, σύμφωνα με τους οποίους δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην απώλεια βάρους μετά από χορήγηση βιταμίνης D₃ 3320 IU/ημέρα και ταυτόχρονη εφαρμογή προγράμματος απώλειας βάρους (Zittermann et al., 2009). Επιπρόσθετα, οι Mason et al σε ελεγχόμενη μελέτη που πραγματοποίησαν σε 218

μετεμμηνοπαυσιακές υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες με ανεπάρκεια βιταμίνης D μετά από χορήγηση βιταμίνης D₃ 2000 IU/ημέρα, εφαρμογή δίαιτας περιορισμένης θερμιδικής κατανάλωσης και πρόγραμμα μέτριας έως έντονης αερόβιας άσκησης για χρονικό διάστημα 12 μηνών, αναφέρουν ότι δεν υπήρξε καμία επίδραση στην απώλεια βάρους ή στο ποσοστό λίπους (Mason et al., 2014). Η διαφορά της παρούσας μελέτης με τις προαναφερόμενες έγκειται κυρίως στο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα διεξαγωγής τους, γεγονός που μπορεί να μείωσε τη συμμόρφωση των εθελοντών στις διαδικασίες της μελέτης. Επίσης, η μελέτη των Mason et al περιορίστηκε σε συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα (μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών) σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη που περιέλαβε ενήλικες εθελοντές και των 2 φύλων ανεξαρτήτως ηλικιακής κατηγορίας. Τέλος, η μετά-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών των Chandler et al το 2015 σχετικά με την επίδραση της βιταμίνης D και συμπληρωμάτων ασβεστίου στην παχυσαρκία, κατέλειξε στο συμπέρασμα ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D δεν έχε καμμία επίδραση στους δείκτες παχυσαρκίας (Chandler et al., 2015).

Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν πολύ συχνά χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Αυτό δεν συνεπάγεται πως η συμπληρωματική αποκατάσταση των επιπέδων της βιταμίνης D προάγει την απώλεια βάρους-λίπους. Ωστόσο, η λήψη διατροφικού συμπληρώματος βιταμίνης D πιθανόν να είναι ωφέλιμη σε συγκεκριμένες περιπτώσεις παχυσαρκίας. Αξίζει επίσης να αναφερθεί πως σε άτομα που παρατηρούνται φυσιολογικά επίπεδα 25(OH)D, τα συμπληρώματα βιταμίνης D δε φαίνεται να έχουν δράση στην απώλεια βάρους.

Μελέτες σε δίδυμα και οικογένειες υποδεικνύουν ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό, εκτιμώντας την κληρονομικότητα για τα επίπεδα 25(OH)D να είναι μεταξύ 23-80% (Bahrami et al., 2018; El-Hajj Fuleihan et al., 2015). Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με το πλήθος δεδομένων σχετικά με τα διαταραγμένα επίπεδα βιταμίνης D στα παχύσαρκα άτομα, οδήγησε την επιστημονική κοινότητα στη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ γονιδίων που σχετίζονται με τη βιταμίνη D και της παχυσαρκίας. Πλεονέκτημα της μελέτης των γενετικών παραγόντων που πιθανόν να σχετίζονται με τα επίπεδα της 25(OH)D και την προδιάθεση για εμφάνιση παχυσαρκίας είναι ότι οι γενετικοί παράγοντες δεν μεταβάλλονται ανάλογα με τα επίπεδα παχυσαρκίας, παρέχοντας τη δυνατότητα να ταυτοποιηθούν οι μοριακές δομές που συνδέουν τις δύο αυτές καταστάσεις, όπως επίσης τη δυνατότητα να ταυτοποιηθούν υποομάδες στον πληθυσμό με υψηλό κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D (Ruiz-Ojeda et al., 2018).

Μελέτη των Ye et al το 2001 σε Γάλλους Καυκάσιους ασθενείς με πρώιμη έναρξη διαβήτη τύπου 2 κατέδειξε ότι η ομοζυγωτία για το TaqI-T αλληλόμορφο του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της βιταμίνης D συσχετίζεται με την εμφάνιση παχυσαρκίας στο συγκεκριμένο πληθυσμό (OR: 4.64; 95% confidence interval (CI): 1.64-14.76; p=0,0056) (Ye et al., 2001). Αντίστοιχα αποτελέσματα βρήκαν και οι Vasilopoulos et al σε μελέτη που πραγματοποίησαν σε παχύσαρκο πληθυσμό Ελληνικής προέλευσης,

καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι το αλληλόμορφο T του TaqI συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας στον Ελληνικό πληθυσμό, συμβάλλοντας σε αύξηση του ΔΜΣ κατά 3kg/m² ανά αλληλόμορφο κινδύνου (OR: 2.07, 95% CI: 1.123-3.816, p=0,019) (Vasilopoulos et al., 2013). Αντίθετα, μελέτη των Al-Daghri et al που διεξήχθη σε μια ομάδα παχύσαρκων και μη ατόμων από τη Σαουδική Αραβία κατέδειξε ότι τα μεταλλαγμένα αλληλόμορφα TaqI-C και BsmI-A σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές ΔΜΣ, ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο (Al-Daghri et al., 2014). Οι Bienertová-Vašková et al σε μελέτη που πραγματοποίησαν σε Ευρωπαϊκό Καυκάσιο πληθυσμό από την Τσεχία κατέδειξαν ότι ο CC γονότυπος του FokI συσχετίζεται με μειωμένη περιφέρεια μέσης (p=0,060), μειωμένο άθροισμα πάχους πτυχώσεως του δέρματος (p=0,046) και μειωμένο ποσοστό λιπώδους ιστού (p=0,003) σε σχέση με τον TT γονότυπο. Επίσης, βρήκαν ότι γονότυπος AA του BsmI συσχετιζόταν με αυξημένη περιφέρεια μέσης σε σύγκριση με τον γονότυπο GG (p=0,051), ενώ ο CC γονότυπος του TaqI συσχετιζόταν με αυξημένη περιφέρεια μέσης σε σύγκριση με τον TT γονότυπο (p=0,035) (Bienertová-Vašková et al., 2017). Μελέτη των Filus et al σε άντρες Ευρωπαϊκής προέλευσης υποδεικνύει ότι άτομα που φέρουν τον γονότυπο BB (AA) για τον πολυμορφισμό BsmI τείνουν να έχουν υψηλότερο ΔΜΣ (p=0,024) και περιφέρεια μέσης (p=0,014) σε σύγκριση με τα άτομα που φέρουν τον γονότυπο bb (GG), (Filus et al., 2008) ενώ αρκετές μελέτες δεν έχουν εντοπίσει συσχέτιση μεταξύ των VDR SNPs και της παχυσαρκίας (Correa-Rodríguez et al., 2018; Dorjgochoo et al., 2012; Moreno Lima et al., 2007; K S Vimalaswaran et al., 2013).

Στην παρούσα μελέτη εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του πολυμορφισμού TaqI (rs731236) στην απώλεια βάρους (p=0,039) στην ομάδα λήψης διατροφικού συμπληρώματος βιταμίνης D βάσει του ελέγχου Anova. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τον έλεγχο Bonferroni, παρατηρήθηκε μικρότερη απώλεια βάρους στα άτομα που έφεραν το γονότυπο CT σε σχέση με τα άτομα που έφεραν τους γονότυπους TT (p=0,068) και CC (p=0,137). Επιπλέον, εντοπίστηκαν ενδεικτικές και στατιστικώς σημαντικές διαφοροποιήσεις στη μεταβολή του βάρους (p=0,053) και του ΔΜΣ (p=0,040), αντίστοιχα, στην ομάδα ελέγχου για τον BsmI (rs1544410) πολυμορφισμό. Αναλυτικότερα, ο έλεγχος Bonferroni κατέδειξε τάση για μεγαλύτερη απώλεια βάρους (p=0,055) και στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη ελάττωση του ΔΜΣ (p=0,045) στα άτομα που έφεραν το γονότυπο GG σε σχέση με τα άτομα που έφεραν το γονότυπο AA στην ομάδα ελέγχου. Επίσης, στην ομάδα λήψης βιταμίνης D, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε όσους έφεραν το γονότυπο GG σε σχέση με τα ετερώζυγα άτομα (p=0,074).

Το γενετικό υπόβαθρο σχετικά με τα επίπεδα βιταμίνης D στον οργανισμό όπως προαναφέρθηκε, έχει διαπιστωθεί από μελέτες σε δίδυμα και οικογένειες. Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο VDR συμπεριλαμβάνονται μεταξύ των υποψήφιων σημειακών νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών που πιθανόν να σχετίζονται με τα επίπεδα βιταμίνης D, δεδομένου ότι το γονίδιο VDR παίζει καθοριστικό ρόλο στο σηματοδοτικό μονοπάτι της βιταμίνης D και στη ρύθμιση των γονιδίων-στόχων της βιταμίνης.

Ο πολυμορφισμός BsmI έχει βρεθεί από διάφορες μελέτες ότι πιθανόν να σχετίζεται με τα επίπεδα βιταμίνης D στον οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα, μελέτη των Rahmadhani et al σε 13χρονους συμμετέχοντες Μαλαισιανής προέλευσης, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ομόζυγα μεταλλαγμένα άτομα (AA) για τον BsmI εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D ($p=0,001$) σε σχέση με τους υπόλοιπους γονότυπους και υψηλότερο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D σε σύγκριση με τα άτομα που έφεραν το φυσικό αλληλόμορφο σε ομοζυγωτία (GG). Επίσης, το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο A συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D σε σύγκριση με το φυσικό αλληλόμορφο G (OR= 1,63 95% CI: 1,03-2,59, $p=0,04$)(Rahmadhani et al., 2017). Μελέτη των Cobayashi et al σε 974 παιδιά από τη Βραζιλία εντόπισε επίσης αρνητική συσχέτιση μεταξύ του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου για τον πολυμορφισμό BsmI και των επιπέδων 25(OH)D (Cobayashi et al., 2015). Οι Santos et al, σε μελέτη που πραγματοποίησαν σε 234 κορίτσια 7-13 ετών από την Βραζιλία βρήκαν ότι η ομοζυγωτία για τα φυσικά αλληλόμορφα των πολυμορφισμών BsmI, ApaI και TaqI συσχετιζόταν με χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D (Santos et al., 2012).

Η παρούσα μελέτη εντόπισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού FokI (rs2228570) με τη μεταβολή των επιπέδων της 25(OH)D ορού μετά από τη λήψη διατροφικού συμπληρώματος βιταμίνης D ($p=0,045$) σύμφωνα με τον έλεγχο Anova, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση των πολυμορφισμών BsmI και TaqI στο VDR γονίδιο στη μεταβολή των επιπέδων της 25(OH)D ορού. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε εντονότερη κατά Bonferroni διαφοροποίηση στη μεταβολή των επιπέδων της 25(OH)D μεταξύ των γονοτύπων CC και TC ($p=0,067$). Οι εθελοντές που έφεραν το γονότυπο CC εμφάνισαν μικρότερη αύξηση των επιπέδων 25(OH)D σε σχέση με τους εθελοντές που ήταν ετερόζυγοι ($p=0,067$) ή ομόζυγοι ($p=0,245$) για το T αλληλόμορφο, με εντονότερη στατιστική διαφορά μεταξύ των γονοτύπων TC και CC.

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και κατ' επέκταση οι αδρενεργικοί υποδοχείς, παίζουν καθοριστικό ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, γι' αυτό αρκετές μελέτες διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών στα γονίδια που κωδικοποιούν τους α- και β- αδρενεργικούς υποδοχείς (ADRA2A, ADRB1, ADRB2 και ADRB3) με την προδιάθεση για εμφάνιση παχυσαρκίας και άλλων μεταβολικών νοσημάτων. Μελέτη των Garenc et al δεν εντόπισε σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού rs1800544 στο γονίδιο ADRA2A με τους δείκτες παχυσαρκίας σε λευκό πληθυσμό, ενώ σε μαύρο πληθυσμό παρατήρησαν ότι το αλληλόμορφο G-1291 συσχετίζεται με 27% αύξηση του TER (trunk-to-extremity skinfold ratio) στους άνδρες, ενώ στις μαύρες γυναίκες συσχετίζεται με μείωση του TER κατά 14% και του σπλαχνικού λίπους κατά 27% (Garenc et al., 2002). Επίσης, μελέτη των Kochetova et al σε γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο από τη Ρωσία κατέδειξε ότι φορείς του αλληλόμορφου G σε ομοζυγωτία ή ετεροζυγωτία εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης και δείκτη HOMA-IR (Kochetova et al., 2015).

Μελέτη των Nonen et al σε εθελοντές με διαβήτη τύπου 2 από την Ιαπωνία, κατέδειξε ότι το Gly⁴⁹(G) αλληλόμορφο του rs1801252 πολυμορφισμού στον β1-AR συσχετίζεται με υψηλότερο ΔΜΣ (Nonen et al.,

2008). Οι Linne et al σε μελέτη που πραγματοποίησαν σε γυναικείο πληθυσμό από τη Στοκχόλμη Σουηδίας, εντόπισαν συσχέτιση του αλληλόμορφου Gly⁴⁹ με μακροπρόθεσμη αύξηση του σωματικού βάρους (Linné et al., 2005), ενώ μελέτη των Lima et al δεν κατέδειξε συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ ή του ποσοστού σωματικού λίπους με τον πολυμορφισμό Ser49Gly σε παχύσαρκους και μη συμμετέχοντες (Lima et al., 2007).

Αναφορικά με τον πολυμορφισμό rs1042713 στο γονίδιο *ADRB2*, μελέτες υποδεικνύουν συσχέτιση του αλληλόμορφου Arg¹⁶ (A) με αυξημένο ΔΜΣ (Bengtsson et al., 2001; Pereira et al., 2003), ενώ μελέτη των Masuo et al εντόπισε συσχέτιση του αλληλόμορφου Gly¹⁶ (G) με την παχυσαρκία (Masuo et al., 2006). Σε μελέτη των Mattevi et al σε Ευρωπαϊκό πληθυσμό από τη Νότια Βραζιλία, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού Arg16Gly με την παχυσαρκία. Πιο συγκεκριμένα, οι άνδρες που έφεραν το αλληλόμορφο Gly¹⁶ παρουσίαζαν υψηλότερη μέση τιμή ΔΜΣ και περιφέρεια μέσης από τους Arg¹⁶ ομοζυγώτες ($p=0,014$ και $p=0,020$ αντίστοιχα), ενώ αντίστοιχη συσχέτιση δεν επιβεβαιώθηκε για τις γυναίκες (Mattevi et al., 2006). Επιπρόσθετα, μελέτη των Saliba et al που περιλάμβανε διατροφική παρέμβαση για απώλεια βάρους διάρκειας 7 εβδομάδων σε 109 παχύσαρκες, ενήλικες γυναίκες από τη νότια Βραζιλία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο πολυμορφισμός Arg16Gly πιθανόν να μη σχετίζεται με απώλεια βάρους (Saliba et al., 2014). Αντίστοιχα αποτελέσματα είχαν και οι Ruiz et al σε παρόμοια μελέτη που πραγματοποίησαν σε παχύσαρκες γυναίκες από τη Βόρεια Ισπανία (Ruiz et al., 2011). Μετα-ανάλυση των Jalba et al δεν εντόπισε συσχέτιση του πολυμορφισμού αυτού με την παχυσαρκία (Jalba et al., 2008).

Ο β3-AR (*ADRB3*) εκφράζεται κυρίως στο λιπώδη ιστό, στη χοληδόχο κύστη και σε τμήματα του παχέος εντέρου και παίζει σημαντικό ρόλο στην προαγωγή της λιπόλυσης και της θερμογένεσης. Συνεπώς, λόγω της δράσης του στο λιπώδη ιστό και στους μυς, πολλές μελέτες διερεύνησαν τη συσχέτιση του πολυμορφισμού Trp64Arg στο γονίδιο *ADRB3* με τις μεταβολικές διαταραχές. Φορείς του μεταλλαγμένου Arg⁶⁴(C) αλληλόμορφου φαίνεται να εμφανίζουν χαμηλότερο μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας, αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση παχυσαρκίας, αντίσταση στην ινσουλίνη και χαμηλότερη ηλικία εμφάνισης μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη σε σύγκριση με φορείς του φυσικού Trp⁶⁴ αλληλόμορφου (Ahles and Engelhardt, 2014). Οι de Luis et al σε μελέτη που πραγματοποίησαν σε μη διαβητικούς παχύσαρκους Καυκάσιους βρήκαν ότι φορείς του μεταλλαγμένου Arg⁶⁴ αλληλόμορφου είχαν υψηλότερο ΔΜΣ, βάρος, περιφέρεια μέσης, λιπώδη μάζα και λόγο μέσης προς ισχίο (de Luis et al., 2008). Μετα-ανάλυση των Kurokawa et al το 2008 κατέδειξε ότι ο πολυμορφισμός Trp64Arg στο *ADRB3* γονίδιο μπορεί να σχετίζεται με το ΔΜΣ στους Ανατολικούς Ασιάτες, με τους φορείς του αλληλόμορφου Arg⁶⁴ να εμφανίζουν υψηλότερες τιμές ΔΜΣ, ενώ η συσχέτιση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε στους Ευρωπαίους (Kurokawa et al., 2008). Μελέτη των Lima et al το 2008 σε Καυκάσιο πληθυσμό δεν εντόπισε σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού Trp64Arg με ανθρωπομετρικούς δείκτες ή μεταβολικές παραμέτρους (Lima et al., 2007). Αντίστοιχα αποτελέσματα είχαν και οι Mattevi et al σε Ευρωπαϊκό πληθυσμό από τη Νότια Βραζιλία (Mattevi et al., 2006). Επιπρόσθετα, μελέτη των Saliba et al με διατροφική παρέμβαση για

απώλεια βάρους διάρκειας 7 εβδομάδων σε 109 παχύσαρκες ενήλικες γυναίκες από τη νότια Βραζιλία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο πολυμορφισμός Trp64Arg πιθανόν να μη σχετίζεται με απώλεια βάρους (Saliba et al., 2014).

Η παρούσα μελέτη εντόπισε στατιστικά σημαντική επίδραση του πολυμορφισμού rs1042713 (*ADRB2*) στη μεταβολή του ποσοστού λιπώδους ιστού στην ομάδα που έλαβε βιταμίνη D. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα που έφεραν τον AA γονότυπο έχασαν λιγότερο λιπώδη ιστό σε σχέση με τα άτομα που έφεραν τον γονότυπο GA ($p=0,051$). Αναφορικά με τους πολυμορφισμούς στα γονίδια *ADRA2A* (rs1800544), *ADRB1*(rs1801252) και *ADRB3* (rs4994), δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτισή τους με τη μεταβολή του βάρους, του ΔΜΣ, της REE και του ποσοστού λιπώδους ιστού στην ομάδα ελέγχου, στην οποία εφαρμόστηκε μόνο διατροφή περιορισμένων θερμίδων και στην ομάδα που έλαβε διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D σε συνδυασμό με υποθερμιδική διατροφή. Τα αποτελέσματα αυτά αφορούν υπέρβαρο και παχύσαρκο πληθυσμό με Νοτιοανατολική Ευρωπαϊκή Καυκάσια προέλευση, στον οποίο εφαρμόστηκε δίαιτα περιορισμένων θερμίδων με παράλληλη λήψη εικονικού σκευάσματος ή διατροφικού συμπληρώματος βιταμίνης D 3000 IU σε μορφή στοματικού εκνεφώματος ημερησίως για 3 μήνες. Παρόμοιες μελέτες, με μεγαλύτερο πληθυσμό απαιτούνται, ούτως ώστε να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Στα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης συγκαταλέγονται ο διπλά τυφλός, ελεγχόμενος με εικονικό σκεύασμα σχεδιασμός της, το ικανοποιητικό μέγεθος και η φυλετική ομοιογένεια του δείγματος. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη που διερευνά τη μεταβολή παραμέτρων που σχετίζονται με την παχυσαρκία μετά από χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D λαμβάνοντας υπόψη το ρόλο που πιθανότατα διαδραματίζει το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου. Περιορισμό της παρούσας μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι εξετάσθηκε η επίδραση της χορήγησης μίας συγκεκριμένης δόσης βιταμίνης D (3000 IU/ημέρα). Επίσης, δεν εξετάσθηκαν τα αποτελέσματα της χορήγησης βιταμίνης D ανεξάρτητα, χωρίς εφαρμογή δίαιτας περιορισμένης θερμιδικής κατανάλωσης. Περιορισμό της μελέτης αποτελεί επίσης το γεγονός ότι τα αποτελέσματα της αφορούν Καυκάσιους εθελοντές, επομένως δεν είναι γνωστό κατα πόσον τα συμπεράσματα αυτά μπορούν να γενικευτούν και σε μη Καυκάσιους πληθυσμούς. Τέλος, στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης δεν έχουν μελετηθεί επιπλέον βιοδείκτες οι οποίοι θα μπορούσαν να συμβάλουν στην κατανόηση του μηχανισμού αλληλεπίδρασης μεταξύ της βιταμίνης D και της παχυσαρκίας.

5. Βιβλιογραφία

- (EFSA), E.F.S.A., 2017. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. EFSA Support. Publ. 14, e15121E. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>
- E.Σ.Υ., 2011. ΕΘΝΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΥΓΕΙΑΣ: Έτος 2009 [WWW Document]. URL <https://www.statistics.gr/el/statistics/-/publication/SHE22/2009> (accessed 10.3.17).
- E.Σ.Υ., 2016. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ: Έτος 2014 [WWW Document]. URL <https://www.statistics.gr/el/statistics/-/publicat> (accessed 10.3.17).
- Abbas, M.A., 2017. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 165, 369–381. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.08.004>
- Adab, P., Pallan, M., Whincup, P.H., 2018. Is BMI the best measure of obesity? *BMJ* 360, k1274. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1274>
- Agmon-Levin, N., Theodor, E., Segal, R.M., Shoenfeld, Y., 2013. Vitamin D in Systemic and Organ-Specific Autoimmune Diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 45, 256–266. <https://doi.org/10.1007/s12016-012-8342-y>
- Ahles, A., Engelhardt, S., 2014. Polymorphic Variants of Adrenoceptors: Pharmacology, Physiology, and Role in Disease. *Pharmacol. Rev.* 66, 598–637. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008219>
- Al-Daghri, N.M., Guerini, F.R., Al-Attas, O.S., Alokail, M.S., Alkharfy, K.M., Draz, H.M., Agliardi, C., Costa, A.S., Saulle, I., Mohammed, A.K., Biasin, M., Clerici, M., 2014. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity and inflammosomal activity. *PLoS One* 9, e102141–e102141. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102141>
- Al Mheid, I., Patel, R.S., Tangpricha, V., Quyyumi, A.A., 2013. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur. Heart J.* 34, 3691–3698. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh166>
- Al Mheid, I., Quyyumi, A.A., 2017. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 89–100. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.031>
- Almerighi, C., Sinistro, A., Cavazza, A., Ciaprin, C., Rocchi, G., Bergamini, A., 2009. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in Human Monocytes. *Cytokine* 45, 190–197. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.12.009>
- Altieri, B., Muscogiuri, G., Barrea, L., Mathieu, C., Vallone, C. V, Mascitelli, L., Bizzaro, G., Altieri, V.M., Tirabassi, G., Balercia, G., Savastano, S., Bizzaro, N., Ronchi, C.L., Colao, A., Pontecorvi, A., Della Casa, S., 2017. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 18, 335–346. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9405-9>
- Antico, A., Tozzoli, R., Giavarina, D., Tonutti, E., Bizzaro, N., 2012. Hypovitaminosis D as Predisposing Factor for Atrophic Type A Gastritis: a Case–Control Study and Review of the Literature on the Interaction of Vitamin D with the Immune System. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 42, 355–364. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8255-1>
- Armas, L.A.G., Hollis, B.W., Heaney, R.P., 2004. Vitamin D₂ Is Much Less Effective than Vitamin D₃ in Humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 5387–5391.
- Arner, P., Spalding, K.L., 2010. Fat cell turnover in humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 396, 101–104. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.165>
- Arnold, M., Freisling, H., Stolzenberg-Solomon, R., Kee, F., O’Doherty, M.G., Ordóñez-Mena, J.M., Wilsgaard, T., May, A.M., Bueno-de-Mesquita, H.B., Tjønneland, A., Orfanos, P., Trichopoulou, A., Boffetta, P., Bray, F., Jenab, M., Soerjomataram, I., Baceviciene, M., Boer, J.M.A., Drygas, W., Eriksson, S., Feskens, E., Gafarov, V., Gardiner, J., Hakansson, N., Jansson, J.-H., Jousilahti,

- P., Kampman, E., Kontto, J., Kubinova, R., Leenders, M., Linneberg, A., Lochen, M.-L., Lorbeer, R., Malyutina, S., Mathiesen, E.B., Melhus, H., Michaëlsson, K., Njolstad, I., Orsini, N., Pająk, A., Pikhart, H., Pisinger, C., Salomaa, V., Sánchez, M.-J., Sans, S., Schaan, B., Schneider, A., Siganos, G., Söderberg, S., Streppel, M., Tamošiūnas, A., Veronesi, G., Veronesi, G., Wennberg, P., consortium, on behalf of the C., 2016. Overweight duration in older adults and cancer risk: a study of cohorts in Europe and the United States. *Eur. J. Epidemiol.* 31, 893–904. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0169-z>
- Aranson, Y., Amital, H., Shoenfeld, Y., 2007. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann. Rheum. Dis.* 66, 1137–1142. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.069831>
- Arunabh, S., Pollack, S., Yeh, J., Aloia, J.F., 2003. Body Fat Content and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 157–161.
- Auwerx, J.H., Bouillon, R.A., Lissens, W.D., Pelemans, W.K., 1987. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 45, 755–763. <https://doi.org/10.1093/ajcn/45.4.755>
- Bahrami, A., Sadeghnia, H.R., Tabatabaeizadeh, S.-A., Bahrami-Taghanaki, H., Behboodi, N., Esmaeili, H., Ferns, G.A., Mobarhan, M.G., Avan, A., 2018. Genetic and epigenetic factors influencing vitamin D status. *J. Cell. Physiol.* 233, 4033–4043. <https://doi.org/10.1002/jcp.26216>
- Bassatne, A., Chakhtoura, M., Saad, R., Fuleihan, G.E.-H., 2019. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials. *Metabolism* 92, 193–205. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.010>
- Bassil, M.S., Obeid, O.A., 2016. Phosphorus Supplementation Recovers the Blunted Diet-Induced Thermogenesis of Overweight and Obese Adults: A Pilot Study. *Nutrients* 8, 801. <https://doi.org/10.3390/nu8120801>
- Belorusova, A.Y., Rochel, N., 2016. Chapter Four - Structural Studies of Vitamin D Nuclear Receptor Ligand-Binding Properties, in: Litwack, G.B.T.-V.& H. (Ed.), *Vitamin D Hormone*. Academic Press, pp. 83–116. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.vh.2015.10.003>
- Bengtsson, K., Orho-Melander, M., Melander, O., Lindblad, U., Ranstam, J., Råstam, L., Groop, L., 2001. Beta(2)-adrenergic receptor gene variation and hypertension in subjects with type 2 diabetes. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* 37, 1303–8. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.5.1303>
- Berlanga-Taylor, A.J., Knight, J.C., 2014. An integrated approach to defining genetic and environmental determinants for major clinical outcomes involving vitamin D. *Mol. Diagn. Ther.* 18, 261–272. <https://doi.org/10.1007/s40291-014-0087-2>
- Bertsias, G., Mammias, I., Linardakis, M., Kafatos, A., 2003. Overweight and obesity in relation to cardiovascular disease risk factors among medical students in Crete, Greece. *BMC Public Health* 3, 3. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-3-3>
- Bhattoa, H.P., Konstantynowicz, J., Laszcz, N., Wojcik, M., Pludowski, P., 2017. Vitamin D: Musculoskeletal health. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 18, 363–371. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9404-x>
- Bienertová-Vašků, J., Zlámal, F., Pohořalá, A., Mikeš, O., Goldbergová-Pávková, M., Novák, J., Šplíchal, Z., Pikhart, H., 2017. Allelic variants in vitamin D receptor gene are associated with adiposity measures in the central-European population. *BMC Med. Genet.* 18, 90. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0454-z>
- Bikle, D.D., 2014. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* 21, 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>

- Bizzaro, G., Antico, A., Fortunato, A., Bizzaro, N., 2017. Vitamin D and Autoimmune Diseases : Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit ? *Isr. Med. Assoc. J.* 19, 438–443.
- Blumberg, J.M., Tzamelis, I., Astapova, I., Lam, F.S., Flier, J.S., Hollenberg, A.N., 2006. Complex Role of the Vitamin D Receptor and Its Ligand in Adipogenesis in 3T3-L1 Cells. *J. Biol. Chem.* 281, 11205–11213.
- Bodyak, N., Ayus, J.C., Achinger, S., Shivalingappa, V., Ke, Q., Chen, Y.-S., Rigor, D.L., Stillman, I., Tamez, H., Kroeger, P.E., Wu-Wong, R.R., Karumanchi, S.A., Thadhani, R., Kang, P.M., 2007. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 16810–16815. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611202104>
- Boniol, M., Autier, P., 2010. Prevalence of main cancer lifestyle risk factors in Europe in 2000. *Eur. J. Cancer* 46, 2534–2544. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.07.049>
- Boonen, S., Brandi, M.-L., Bruyère, O., Cooper, C., Kanis, J.A., Kaufman, J.-M., Ringe, J.D., Weryha, G., Reginster, J.-Y., 2013. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) AU - Rizzoli, R. *Curr. Med. Res. Opin.* 29, 305–313. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.766162>
- Bouillon, R., Carmeliet, G., Verlinden, L., van Etten, E., Verstuyf, A., Luderer, H.F., Lieben, L., Mathieu, C., Demay, M., 2008a. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 29, 726–776. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>
- Bouillon, R., Carmeliet, G., Verlinden, L., van Etten, E., Verstuyf, A., Luderer, H.F., Lieben, L., Mathieu, C., Demay, M., 2008b. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr. Rev.* 29, 726–776. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>
- British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society, 2017. *British National Formulary (BNF)*, 74th ed. BMJ Publishing Group and Pharmaceutical Press.
- Brodde, O.-E., 2008. β -1 and β -2 adrenoceptor polymorphisms: Functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol. Ther.* 117, 1–29. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.07.002>
- Bruyère, O., Deroisy, R., Dardenne, N., Cavalier, E., Coffiner, M., Da Silva, S., De Niet, S., Reginster, J.-Y., 2015. A phase IV, two-armed, randomized, cross-over study comparing compliance with once-a-month administration of vitamin D3 to compliance with daily administration of a fixed-dose combination of vitamin D3 and calcium during two 6-month periods. *Osteoporos. Int.* 26, 2863–2868. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3205-z>
- Calvo, M.S., Whiting, S.J., Barton, C.N., 2004. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am. J. Clin. Nutr.* 80, 1710S–1716S.
- Cannell, J., Hollis, B.W., Zasloff, M., Heaney, R.P., 2008. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin. Pharmacother.* 9, 107–118. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.1.107>
- Carpenter, T.M., 1915. A Comparison of Methods for Determining the Respiratory Exchange of Man. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1, 602–605. <https://doi.org/10.1073/pnas.1.12.602>
- Cavaco, S., Eriksson, T., Skalli, A., 2014. Life cycle development of obesity and its determinants in six European countries. *Econ. Hum. Biol.* 14, 62–78. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ehb.2014.04.003>
- Chandler, P.D., Wang, L., Zhang, X., Sesso, H.D., Moorthy, M. V, Obi, O., Lewis, J., Prince, R.L., Danik, J.S., Manson, J.E., LeBoff, M.S., Song, Y., 2015. Effect of vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Rev.* 73, 577–593. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv012>
- Chen, S., Sims, G.P., Chen, X.X., Gu, Y.Y., Chen, S., Lipsky, P.E., 2007. Modulatory Effects of 1,25-

- Dihydroxyvitamin D₃ on Human B Cell Differentiation. *J. Immunol.* 179, 1634 LP-1647.
- Cheng, S., Massaro, J.M., Fox, C.S., Larson, M.G., Keyes, M.J., McCabe, E.L., Robins, S.J., O'Donnell, C.J., Hoffmann, U., Jacques, P.F., Booth, S.L., Vasan, R.S., Wolf, M., Wang, T.J., 2010. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 59, 242–248. <https://doi.org/10.2337/db09-1011>
- Chesney, R.W., 2012. Theobald palm and his remarkable observation: how the sunshine vitamin came to be recognized. *Nutrients* 4, 42–51. <https://doi.org/10.3390/nu4010042>
- Choi, Y.J., 2016. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry: Beyond Bone Mineral Density Determination. *Endocrinol. Metab. (Seoul, Korea)* 31, 25–30. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.1.25>
- Chow, E.C.Y., Quach, H.P., Vieth, R., Pang, K.S., 2013. Temporal changes in tissue 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, vitamin D receptor target genes, and calcium and PTH levels after 1,25(OH)₂D₃ treatment in mice. *Am. J. Physiol. Metab.* 304, E977–E989. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00489.2012>
- Christakos, S., Ajibade, D. V, Dhawan, P., Fechner, A.J., Mady, L.J., 2010. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 39, 243–253. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.002>
- Christakos, S., Barletta, F., Huening, M., Dhawan, P., Liu, Y., Porta, A., Peng, X., 2003. Vitamin D target proteins: Function and regulation. *J. Cell. Biochem.* 88, 238–244. <https://doi.org/10.1002/jcb.10349>
- Christakos, S., Dhawan, P., Liu, Y., Peng, X., Porta, A., 2003. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J. Cell. Biochem.* 88, 695–705. <https://doi.org/10.1002/jcb.10423>
- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., Carmeliet, G., 2016. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol. Rev.* 96, 365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
- Christopher-John L, F., Pusceddu, I., Fabregat-Cabello, N., Cavalier, E., 2017. Assessment of vitamin D status – a changing landscape. *Clin. Chem. Lab. Med.* <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0264>
- Chroni, E., Dimisianos, N., Punga, A.R., 2016. Low vitamin D levels in healthy controls and patients with autoimmune neuromuscular disorders in Greece. *Acta Neurol. Belg.* 116, 57–63. <https://doi.org/10.1007/s13760-015-0512-2>
- Chrysohoou, C., Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Skoumas, I., Papademetriou, L., Economou, M., Stefanadis, C., 2007. The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: The ATTICA study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 17, 590–597. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.05.007>
- Clemens, T.L., Actams, J.S., Nolan, J.M., Holick, M.F., 1982. Measurement of circulating vitamin D in man. *Clin. Chim. Acta* 121, 301–308. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(82\)90239-X](https://doi.org/10.1016/0009-8981(82)90239-X)
- CLEMENS, T.L., ZHOuf, X.-Y., MYLES, M., ENDRES, D., LINDSAY, R., 1986. Serum Vitamin D 2 and Vitamin D 3 Metabolite Concentrations and Absorption of Vitamin D 2 in Elderly Subjects*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63, 656–660. <https://doi.org/10.1210/jcem-63-3-656>
- Cobayashi, F., Lourenço, B., Cardoso, M., 2015. 25-Hydroxyvitamin D₃ Levels, BsmI Polymorphism and Insulin Resistance in Brazilian Amazonian Children. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 12531–12546. <https://doi.org/10.3390/ijms160612531>
- Collaboration, E.R.F., Wormser, D., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Wood, A.M., Pennells, L., Thompson, A., Sarwar, N., Kizer, J.R., Lawlor, D.A., Nordestgaard, B.G., Ridker, P., Salomaa, V., Stevens, J., Woodward, M., Sattar, N., Collins, R., Thompson, S.G., Whitlock, G., Danesh, J., 2011. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet (London,*

- England) 377, 1085–1095. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60105-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60105-0)
- Colotta, F., Jansson, B., Bonelli, F., 2017. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J. Autoimmun.* 85, 78–97. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.007>
- Correa-Rodríguez, M., Carrillo-Ávila, J.A., Schmidt-RioValle, J., González-Jiménez, E., Vargas, S., Martín, J., Rueda-Medina, B., 2018. Genetic association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and obesity-related phenotypes. *Gene* 640, 51–56. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.029>
- Craviari, T., Pettifor, J.M., Thacher, T.D., Meisner, C., Arnaud, J., Fischer, P.R., Group, R.C., 2008. Rickets: an overview and future directions, with special reference to Bangladesh. A summary of the Rickets Convergence Group meeting, Dhaka, 26-27 January 2006. *J. Health. Popul. Nutr.* 26, 112–121.
- Creo, A.L., Thacher, T.D., Pettifor, J.M., Strand, M.A., Fischer, P.R., 2017. Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr. Int. Child Health* 37, 84–98. <https://doi.org/10.1080/20469047.2016.1248170>
- Crujeiras, A.B., Carreira, M.C., Cobia, B., Andrade, S., Amil, M., Casanueva, F.F., 2015. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci.* 140, 57–63. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>
- Cutolo, M., Paolino, S., Sulli, A., Smith, V., Pizzorni, C., Serio, B., 2014. Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1317, 39–46. <https://doi.org/10.1111/nyas.12432>
- Daghestani, M., Daghestani, M., Daghistani, M., Eldali, A., Hassan, Z.K., Elamin, M.H., Warsy, A., 2018. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1. *Lipids Health Dis.* 17, 58. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0679-7>
- Darviri, C., Artemiadis, A.K., Tigani, X., Alexopoulos, E.C., 2011. Lifestyle and self-rated health: a cross-sectional study of 3,601 citizens of Athens, Greece. *BMC Public Health* 11, 619. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-619>
- De Lorenzo, A., Bianchi, A., Maroni, P., Iannarelli, A., Di Daniele, N., Iacopino, L., Di Renzo, L., 2013. Adiposity rather than BMI determines metabolic risk. *Int. J. Cardiol.* 166, 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.006>
- De Lorenzo, A., Soldati, L., Sarlo, F., Calvani, M., Di Lorenzo, N., Di Renzo, L., 2016. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J. Gastroenterol.* 22, 681–703. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.681>
- de Luis, D.A., Aller, R., Izaola, O., Gonzalez Sagrado, M., Conde, R., 2008. Relation of Trp64Arg Polymorphism of Beta 3-Adrenergic Receptor Gene to Adipocytokines and Fat Distribution in Obese Patients. *Ann. Nutr. Metab.* 52, 267–271. <https://doi.org/10.1159/000144047>
- De Pergola, G., Nitti, A., Bartolomeo, N., Gesuita, A., Giagulli, V.A., Triggiani, V., Guastamacchia, E., Silvestris, F., 2013. Possible role of hyperinsulinemia and insulin resistance in lower vitamin D levels in overweight and obese patients. *Biomed Res. Int.* 2013, 921348. <https://doi.org/10.1155/2013/921348>
- De Ridder, D., Manning, P., Leong, S.L., Ross, S., Sutherland, W., Horwath, C., Vanneste, S., 2016. The brain, obesity and addiction: an EEG neuroimaging study. *Sci. Rep.* 6, 34122.
- de Souza, W.N., Martini, L.A., 2015. The role of Vitamin D in obesity and inflammation at adipose tissue. *J. Obes. Metab. Res.* 2, 161–166. <https://doi.org/10.4103/2347-9906.162350>
- Demay, M.B., 2006. Mechanism of Vitamin D Receptor Action. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1068, 204–213. <https://doi.org/10.1196/annals.1346.026>

- Dereje, S., Muradov, I., Nazzal, S., Nguyen, T., 2017. Cholecalciferol (D₃) Versus Ergocalciferol (D₂) in Older Adults. *Consult Pharm* 32, 337–339. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2017.337>
- Dhaussy, A., 2014. Vitamin D recommendations, fortification in France, and communication. *OCL* 21.
- Dimakakos, E., Syrigos, K., Scliros, E., Karaitianos, I., 2012. Prevalence, risk and aggravating factors of chronic venous disease: an epidemiological survey of the general population of Greece. *Phlebology* 28, 184–190. <https://doi.org/10.1258/phleb.2011.011143>
- Dirks, N.F., Ackermans, M.T., Lips, P., de Jongh, R.T., Vervloet, M.G., de Jonge, R., Heijboer, A.C., 2018. The When, What & How of Measuring Vitamin D Metabolism in Clinical Medicine. *Nutrients* 10, 482. <https://doi.org/10.3390/nu10040482>
- Dorjgochoo, T., Shi, J., Gao, Y.T., Long, J., Delahanty, R., Xiang, Y.B., Cai, Q., Shu, X.O., 2012. Genetic variants in vitamin D metabolism-related genes and body mass index: analysis of genome-wide scan data of approximately 7000 Chinese women. *Int. J. Obes. (Lond)*. 36, 1252–1255. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.246>
- Dretakis, O.E., Tsatsanis, C., Fyrgadis, A., Drakopoulos, C.G., Steriopoulos, K., Margioris, A.N., 2010. Correlation between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Quadriceps Muscle Strength in Elderly Cretans. *J. Int. Med. Res.* 38, 1824–1834. <https://doi.org/10.1177/147323001003800530>
- Drincic, A., Fuller, E., Heaney, R.P., Armas, L.A.G., 2013. 25-Hydroxyvitamin D Response to Graded Vitamin D3 Supplementation Among Obese Adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 4845–4851.
- Drincic, A.T., Armas, L.A.G., Diest, E.E., Heaney, R.P., 2012. Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. *Obesity* 20, 1444–1448. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.404>
- Duggan, C., de Dieu Tapsoba, J., Mason, C., Imayama, I., Korde, L., Wang, C.-Y., McTiernan, A., 2015. Effect of Vitamin D3 Supplementation in Combination with Weight Loss on Inflammatory Biomarkers in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 8, 628–635. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0449>
- Duncan, R.E., Ahmadian, M., Jaworski, K., Sarkadi-Nagy, E., Sul, H.S., 2007. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu. Rev. Nutr.* 27, 79–101. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093734>
- EFSA Panel on Dietetic Products, N. and A. (NDA), 2016. Dietary reference values for vitamin D. *EFSA J.* 14, e04547. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>
- Eknoyan, G., 2008. Adolphe Quetelet (1796–1874)—the average man and indices of obesity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 23, 47–51.
- El-Hajj Fuleihan, G., Bouillon, R., Clarke, B., Chakhtoura, M., Cooper, C., McClung, M., Singh, R.J., 2015. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *J. Bone Miner. Res.* 30, 1119–1133. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2536>
- Europe W.H.O, 2016. The challenge of obesity - quick statistics [WWW Document]. URL <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>. (accessed 10.2.17).
- Filippidis, F.T., Gerovasili, V., Millett, C., Tountas, Y., 2017. Medium-term impact of the economic crisis on mortality, health-related behaviours and access to healthcare in Greece. *Sci. Rep.* 7, 46423.
- Filippidis, F.T., Schoretsaniti, S., Dimitrakaki, C., Vardavas, C.I., Behrakis, P., Connolly, G.N., Tountas, Y., 2014. Trends in cardiovascular risk factors in Greece before and during the financial crisis: the impact of social disparities. *Eur. J. Public Health* 24, 974–979.
- Filus, A., Trzmiel, A., Kuliczowska-Płaksej, J., Tworowska, U., Jędrzejuk, D., Milewicz, A., Mędraś,

- M., 2008. Relationship between vitamin D receptor Bsm1 and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. *Aging Male* 11, 134–139. <https://doi.org/10.1080/13685530802273426>
- Fleet, J.C., 2008. Molecular actions of vitamin D contributing to cancer prevention. *Mol. Aspects Med.* 29, 388–396. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.07.003>
- Foscolou, A., Polychronopoulos, E., Paka, E., Tyrovolas, S., Bountziouka, V., Zeimbekis, A., Tyrovola, D., Ural, D., Panagiotakos, D., 2016. Lifestyle and health determinants of cardiovascular disease among Greek older adults living in Eastern Aegean Islands: An adventure within the MEDIS study. *Hell. J. Cardiol.* 57, 407–414. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.hjc.2016.11.021>
- Franzosi, M.G., 2006. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? *Lancet* 368, 624–625. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69222-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69222-2)
- Freisling, H., Arnold, M., Soerjomataram, I., O'Doherty, M.G., Ordóñez-Mena, J.M., Bamia, C., Kampman, E., Leitzmann, M., Romieu, I., Kee, F., Tsilidis, K., Tjønneland, A., Trichopoulou, A., Boffetta, P., Benetou, V., Bueno-de-Mesquita, H.B.A., Huerta, J.M., Brenner, H., Wilsgaard, T., Jenab, M., 2017. Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe. *Br. J. Cancer* 116, 1486–1497. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.106>
- Fuller, N., Sawyer, M., Elia, M., 1994. Comparative evaluation of body composition methods and predictions, and calculation of density and hydration fraction of fat-free mass, in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 18, 503–12.
- Fuller, N.J., 1993. Comparison of abilities of various interpretations of bio-electrical impedance to predict reference method body composition assessment. *Clin. Nutr.* 12, 236–242. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0261-5614\(93\)90021-U](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0261-5614(93)90021-U)
- Galior, K., Ketha, H., Grebe, S., Singh, R.J., 2018. 10 years of 25-hydroxyvitamin-D testing by LC-MS/MS-trends in vitamin-D deficiency and sufficiency. *Bone Reports* 8, 268–273. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.05.003>
- Gallagher, E.J., LeRoith, D., 2015. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol. Rev.* 95, 727–748. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2014>
- Garenc, C., Pérusse, L., Chagnon, Y.C., Rankinen, T., Gagnon, J., Borecki, I.B., Leon, A.S., Skinner, J.S., Wilmore, J.H., Rao, D.C., Bouchard, C., 2002. The alpha 2-adrenergic receptor gene and body fat content and distribution: the HERITAGE Family Study. *Mol. Med.* 8, 88–94.
- Ghosh, S., Meister, D., Cowen, S., Hannan, W., Ferguson, A., 1997. Body composition at the bedside. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 9, 783–8.
- Gikas, A., Sotiropoulos, A., Panagiotakos, D., Peppas, T., Skliros, E., Pappas, S., 2004. Prevalence, and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of adult urban population in Greece: MEDICAL Exit Poll Research in Salamis (MEDICAL EXPRESS 2002). *BMC Public Health* 4, 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-4-2>
- Ginde, A.A., Wolfe, P., Camargo, C.A., Schwartz, R.S., 2012. Defining vitamin D status by secondary hyperparathyroidism in the U.S. population. *J. Endocrinol. Invest.* 35, 42–48. <https://doi.org/10.3275/7742>
- Gómez-Ambrosi, J., Silva, C., Galofré, J.C., Escalada, J., Santos, S., Millán, D., Vila, N., Ibañez, P., Gil, M.J., Valentí, V., Rotellar, F., Ramírez, B., Salvador, J., Frühbeck, G., 2011. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int. J. Obes.* 36, 286.
- Goodwin, P.J., Ennis, M., Pritchard, K.I., Koo, J., Hood, N., 2009. Prognostic Effects of 25-

- Hydroxyvitamin D Levels in Early Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 27, 3757–3763. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0725>
- Goula, T., Kouskoulis, A., Drosos, G., Tselepis, A.-S., Ververidis, A., Valkanis, C., Zisimopoulos, A., Kazakos, K., 2015. Vitamin D status in patients with knee or hip osteoarthritis in a Mediterranean country. *J. Orthop. Traumatol.* 16, 35–39. <https://doi.org/10.1007/s10195-014-0322-y>
- Goutzelas, Y., Kotsa, K., Vasilopoulos, Y., Tsekmekidou, X., Stamatis, C., Yovos, J.G., Sarafidou, T., Mamuris, Z., 2017. Association analysis of FTO gene polymorphisms with obesity in Greek adults. *Gene* 613, 10–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.02.033>
- Grammatiki, M., Rapti, E., Karras, S., Ajjan, R.A., Kotsa, K., 2017. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 18, 227–241. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9403-y>
- Grammatikopoulou, M., Papadopoulou, S., Zakas, A., Mylona, A., Kapsalis, I., 2006. Dietary intake of free-living elderly in northern Greece. *J Nutr Elder* 26, 131–46. https://doi.org/10.1300/J052v26n01_08
- Grammatopoulou, E., Haniotou, A., Douka, A., Koutsouki, D., 2010. Factors Associated with BMI in Greek Adults with Asthma. *J. Asthma* 47, 276–280. <https://doi.org/10.3109/02770900903584027>
- Grant, W.B., 2018. Vitamin D and health in the Mediterranean countries. *Hormones.* <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0059-8>
- GRAY, R.W., CALDAS, A.E., WILZ, D.R., LEMANN, J., SMITH, G.A., DELUCA, H.F., 1978. Metabolism and Excretion of 3 H-1,2 5-(OH) 2 -Vitamin D 3 in Healthy Adults*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46, 756–765. <https://doi.org/10.1210/jcem-46-5-756>
- Gray, T., Lester, G., Lorenc, R., 1979. Evidence for extra-renal 1 alpha-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy. *Science (80-)*. 204, 1311–1313. <https://doi.org/10.1126/science.451538>
- Green, J.J., Robinson, D.A., Wilson, G.E., Simpson, R.U., Westfall, M. V, 2006. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 41, 350–359. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.05.019>
- Gregor, M.F., Hotamisligil, G.S., 2011. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 29, 415–445. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
- Grigoriou, E. V, Trovas, G., Papaioannou, N., Makras, P., Kokkoris, P., Dontas, I., Makris, K., Tournis, S., Dedoussis, G. V, 2018. Serum 25-hydroxyvitamin D status, quantitative ultrasound parameters, and their determinants in Greek population. *Arch. Osteoporos.* 13, 111. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0526-5>
- Guarino, D., Nannipieri, M., Iervasi, G., Taddei, S., Bruno, R.M., 2017. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Front. Physiol.* 8, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00665>
- Gupta, R. Das, Ramachandran, R., Venkatesan, P., Anoop, S., Joseph, M., Thomas, N., 2017. Indirect Calorimetry: From Bench to Bedside. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 21, 594–599. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_484_16
- Haddad, J.G., 1979. Transport of vitamin D metabolites. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 142, 249–61.
- Hadjidakis, D.J., Androulakis, I.I., 2006. Bone Remodeling. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1092, 385–396. <https://doi.org/10.1196/annals.1365.035>
- Haftenberger, M., Lahmann, P.H., Panico, S., Gonzalez, C.A., Seidell, J.C., Boeing, H., Giurdanella, M.C., Krogh, V., Bueno-de-Mesquita, H.B., Peeters, P.H.M., Skeie, G., Hjartåker, A., Rodriguez, M., Quirós, J.R., Berglund, G., Janlert, U., Khaw, K.T., Spencer, E.A., Overvad, K., Tjønneland, A.,

- Clavel-Chapelon, F., Tehard, B., Miller, A.B., Klipstein-Grobusch, K., Benetou, V., Kiriazi, G., Riboli, E., Slimani, N., 2002. Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr.* 5, 1147–1162. <https://doi.org/DOI: 10.1079/PHN2002396>
- Hassanali, Z., 2013. Analysis of the oral delivery of vitamin D 3 from BetterYou DLux spray formulations.
- Hassapidou, M., Papadopoulou, S., Vlahavas, G., Kapantais, E., Kaklamanou, D., Pagkalos, I., Kaklamanou, M., Tzotzas, T., 2013. Association of physical activity and sedentary lifestyle patterns with obesity and cardiometabolic comorbidities in Greek adults: data from the National Epidemiological Survey. *Horm.* 12, 265–74.
- Hatun, S., Islam, O., Cizmecioglu, F., Kara, B., Babaoglu, K., Berk, F., Gökalp, A.S., 2005. Subclinical Vitamin D Deficiency Is Increased in Adolescent Girls Who Wear Concealing Clothing. *J. Nutr.* 135, 218–222.
- Hill, T.R., Aspray, T.J., 2017. The role of vitamin D in maintaining bone health in older people. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 9, 89–95. <https://doi.org/10.1177/1759720X17692502>
- Holick, M.F., 2007. Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357, 266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- Holick, M.F., 1996. Vitamin D and Bone Health. *J. Nutr.* 126, 1159S–1164S. https://doi.org/10.1093/jn/126.suppl_4.1159S
- Holick, M.F., 1987. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Fed. Proc.* 46, 1876–82.
- Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., Weaver, C.M., 2011. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1911–1930.
- Holick, M.F., Chen, T.C., Lu, Z., Sauter, E., 2009. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. *J. Bone Miner. Res.* 22, V28–V33. <https://doi.org/10.1359/jbmr.07s211>
- Hollis, B.W., Wagner, C.L., 2013. Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 4619–4628. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2653>
- Horst, R.L., Reinhardt, T.A., Ramberg, C.F., Koszewski, N.J., Napoli, J.L., 1986. 24-Hydroxylation of 1,25-dihydroxyergocalciferol. An unambiguous deactivation process. *J. Biol. Chem.* 261, 9250–9256.
- Hosseiniapanah, F., Pour, S.H., Heibatollahi, M., Moghbel, N., Asefzade, S., Azizi, F., 2010. The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: a cross sectional study. *BMC Public Health* 10, 519. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-519>
- Jalba, M.S., Rhoads, G.G., Demissie, K., 2008. Association of codon 16 and codon 27 beta 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with obesity: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 16, 2096–106.
- Jeffery, L.E., Burke, F., Mura, M., Zheng, Y., Qureshi, O.S., Hewison, M., Walker, L.S.K., Lammas, D.A., Raza, K., Sansom, D.M., 2009. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J. Immunol.* 183, 5458–5467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>
- Jensen, S.S., Madsen, M.W., Lukas, J., Binderup, L., Bartek, J., 2001. Inhibitory Effects of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 on the G1–S Phase-Controlling Machinery. *Mol. Endocrinol.* 15, 1370–1380.
- Jolliffe, D.A., Walton, R.T., Griffiths, C.J., Martineau, A.R., 2016. Single nucleotide polymorphisms in

- the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: Review of genetic association studies. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 164, 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.12.007>
- Jorde, R., Grimnes, G., 2018. Serum cholecalciferol may be a better marker of vitamin D status than 25-hydroxyvitamin D. *Med. Hypotheses* 111, 61–65. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.12.017>
- Jorde, R., Sneve, M., Torjesen, P.A., Figenschau, Y., Gøransson, L.G., Omdal, R., 2010. No effect of supplementation with cholecalciferol on cytokines and markers of inflammation in overweight and obese subjects. *Cytokine* 50, 175–180. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.12.006>
- Kaabi, B., Belaaloui, G., Benbrahim, W., Hamizi, K., Sadelaoud, M., Toumi, W., Bounecer, H., 2016. ADRA2A Germline Gene Polymorphism is Associated to the Severity, but not to the Risk, of Breast Cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 22, 357–365. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-0010-0>
- Kanoni, S., Dedoussis, G., 2008. Design and descriptive characteristics of the GHRAS: the Greek Health Randomized Aging Study. *Med Sci Monit* 14, CR204-12.
- Kapantais, E., Tzotzas, T., Ioannidis, I., Mortoglou, A., Bakatselos, S., Kaklamanou, M., Lanaras, L., Kaklamanos, I., 2006. First National Epidemiological Survey on the Prevalence of Obesity and Abdominal Fat Distribution in Greek Adults. *Ann. Nutr. Metab.* 50, 330–338. <https://doi.org/10.1159/000094296>
- Kassi, E.N., Stavropoulos, S., Kokkoris, P., Galanos, A., Moutsatsou, P., Dimas, C., Papatheodorou, A., Zafeiris, C., Lyritis, G., 2015. Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones* 14, 241–250. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1521>
- Katch, V.L., Campaigne, B., Freedson, P., Sady, S., Katch, F.I., Behnke, A.R., 1980. Contribution of breast volume and weight to body fat distribution in females. *Am. J. Phys. Anthropol.* 53, 93–100. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330530113>
- Kato, S., 2000. The Function of Vitamin D Receptor in Vitamin D Action. *J. Biochem.* 127, 717–722. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022662>
- Kavouras, S.A., Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Anastasiou, C.A., Lentzas, Y., Stefanadis, C., 2007. Physical Activity, Obesity Status, and Glycemic Control: The ATTICA Study. *Med. Sci. Sport. Exerc.* 39.
- Kavouras, S.A., Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Arnaoutis, G., Skoumas, Y., Stefanadis, C., 2011. Physical Activity and Adherence to Mediterranean Diet Increase Total Antioxidant Capacity: The ATTICA Study. *Cardiol. Res. Pract.* 2011, 7 pages. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4061/2011/248626>
- Kenny, G.P., Notley, S.R., Gagnon, D., 2017. Direct calorimetry: a brief historical review of its use in the study of human metabolism and thermoregulation. *Eur. J. Appl. Physiol.* 117, 1765–1785. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3670-5>
- Keys, A., Fidanza, F., Karvonen, M.J., Kimura, N., Taylor, H.L., 2014. Indices of relative weight and obesity*. *Int. J. Epidemiol.* 43, 655–665.
- Khosravi, Z.S., Kafeshani, M., Tavasoli, P., Zadeh, A.H., Entezari, M.H., 2018. Effect of Vitamin D Supplementation on Weight Loss, Glycemic Indices, and Lipid Profile in Obese and Overweight Women: A Clinical Trial Study. *Int. J. Prev. Med.* 9, 63. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_329_15
- Kilduff, L., Lewis, S., Kingsley, M., Owen, N., Dietzig, R., 2007. Reliability and Detecting Change Following Short-Term Creatine Supplementation: Comparison of Two-Component Body Composition Methods, *Journal of strength and conditioning research / National Strength &*

- Conditioning Association. <https://doi.org/10.1519/R-19245.1>
- Kirk, E.P., Klein, S., 2009. Pathogenesis and pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 11, 761–765. <https://doi.org/10.1111/j.1559-4572.2009.00054.x>
- Kochetova, O. V., Viktorova, T. V., Mustafina, O.E., Karpov, A.A., Khusnutdinova, E.K., 2015. Genetic association of ADRA2A and ADRB3 genes with metabolic syndrome among the Tatars. *Russ. J. Genet.* 51, 711–714. <https://doi.org/10.1134/S1022795415070066>
- Kollia, N., Panagiotakos, D.B., Georgousopoulou, E., Chrysohoou, C., Tousoulis, D., Stefanadis, C., Papageorgiou, C., Pitsavos, C., 2016. Exploring the association between low socioeconomic status and cardiovascular disease risk in healthy Greeks, in the years of financial crisis (2002–2012): The ATTICA study. *Int. J. Cardiol.* 223, 758–763. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.294>
- Koloverou, E., Panagiotakos, D.B., Georgousopoulou, E.N., Chrysohoou, C., Tousoulis, D., Stefanadis, C., Pitsavos, C., 2017. Single and combined effects of inflammatory markers on 10 year diabetes incidence: The mediating role of adiposity—Results from the ATTICA cohort study. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 34, e2939. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2939>
- Koloverou, E., Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Georgousopoulou, E.N., Pitaraki, E., Metaxa, V., Stefanadis, C., Group, A.S., 2014. 10-year incidence of diabetes and associated risk factors in Greece: the ATTICA study (2002–2012). *Rev. Diabet. Stud.* 11, 181–189. <https://doi.org/10.1900/RDS.2014.11.181>
- Kong, J., Chen, Y., Zhu, G., Zhao, Q., Li, Y.C., 2013. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates leptin expression in mouse adipose tissue. *J. Endocrinol.* 216, 265–271. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0344>
- Koukoulis, G., Sakka, C., Katsaros, F., Goutou, M., Tsiroma, S., Tsiapali, E., Piterou, A., Stefanidis, I., Stathakis, N., 2010. High rates of obesity prevalence in adults living in central Greece: data from the ARGOS study. *Horm.* 9, 253–62.
- Krassas, G., Kelestimur, F., Micic, D., Tzotzas, T., Konstandinidis, T., Bougoulia, M., Tsametis, C., Colak, R., Jorga, J., Kostic, Z., Pavlovic, M., 2003. Self-reported prevalence of obesity among 20,329 adults from large territories of Greece, Serbia and Turkey. *Horm.* 2, 49–54.
- Kremer, R., Campbell, P.P., Reinhardt, T., Gilsanz, V., 2009. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 67–73. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1575>
- Krishnan, A. V., Trump, D.L., Johnson, C.S., Feldman, D., 2010. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 39, 401–contents. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.011>
- Kurokawa, N., Young, E.H., Oka, Y., Satoh, H., Wareham, N.J., Sandhu, M.S., Loos, R.J.F., 2008. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. *Int. J. Obes.* 32, 1240–1249. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.90>
- Kutner, A., Brown, G., 2018. Vitamins D: Relationship between Structure and Biological Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 2119. <https://doi.org/10.3390/ijms19072119>
- Kyle, U.G., Schutz, Y., Dupertuis, Y.M., Pichard, C., 2003. Body composition interpretation: Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition* 19, 597–604. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(03\)00061-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0899-9007(03)00061-3)
- Laird, E., Ward, M., McSorley, E., Strain, J.J., Wallace, J., 2010. Vitamin D and bone health: potential mechanisms. *Nutrients* 2, 693–724. <https://doi.org/10.3390/nu2070693>
- Lam, Y.Y., Ravussin, E., 2016. Analysis of energy metabolism in humans: A review of methodologies. *Mol. Metab.* 5, 1057–1071. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.09.005>
- Lam, Y.Y., Ravussin, E., 2016. Indirect calorimetry: an indispensable tool to understand and predict

- obesity. *Eur. J. Clin. Nutr.* 71, 318.
- Lamendola, C.A., Ariel, D., Feldman, D., Reaven, G.M., 2012. Relations between obesity, insulin resistance, and 25-hydroxyvitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 95, 1055–1059. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.032060>
- Långberg, E.-C., Seed Ahmed, M., Efendic, S., Gu, H.F., Östenson, C.-G., 2013. Genetic association of adrenergic receptor alpha 2A with obesity and type 2 diabetes. *Obesity* 21, 1720–1725. <https://doi.org/10.1002/oby.20162>
- Li, Y.C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z.-F., Liu, S.Q., Cao, L.-P., 2002. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 110, 229–238. <https://doi.org/10.1172/JCI15219>
- Lima, J.J., Feng, H., Duckworth, L., Wang, J., Sylvester, J.E., Kisson, N., Garg, H., 2007. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism* 56, 757–765. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.01.007>
- Linné, Y., Dahlman, I., Hoffstedt, J., 2005. β 1-Adrenoceptor gene polymorphism predicts long-term changes in body weight. *Int. J. Obes.* 29, 458–462. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802892>
- Lips, P., 2006. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 92, 4–8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016>
- Lips, P., van Schoor, N.M., 2011. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 25, 585–591. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.002>
- Litonjua, A.A., Gong, L., Duan, Q.L., Shin, J., Moore, M.J., Weiss, S.T., Johnson, J.A., Klein, T.E., Altman, R.B., 2010. Very important pharmacogene summary ADRB2. *Pharmacogenet. Genomics* 20, 64–69. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283333dae6>
- Liu, P.T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B.H., Krutzik, S.R., Ochoa, M.T., Schaubert, J., Wu, K., Meinken, C., Kamen, D.L., Wagner, M., Bals, R., Steinmeyer, A., Zügel, U., Gallo, R.L., Eisenberg, D., Hewison, M., Hollis, B.W., Adams, J.S., Bloom, B.R., Modlin, R.L., 2006. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science (80-.)*. 311, 1770–1773.
- Looker, A., 2007. Do body fat and exercise modulate vitamin D status? *Nutr Rev* 65, S124-6.
- Looker, A.C., 2005. Body Fat and Vitamin D Status in Black Versus White Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 635–640.
- Lorè, A.C., di Cairano, G., Nuti, R., 1987. Main endocrine modulators of vitamin D hydroxylases in human pathophysiology. *J. Steroid Biochem.* 27, 815–824. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(87\)90154-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(87)90154-3)
- Lotfi-Dizaji, L., Mahboob, S., Aliashrafi, S., Vaghef-Mehrabany, E., Ebrahimi-Mameghani, M., Morovati, A., 2018. Effect of vitamin D supplementation along with weight loss diet on meta-inflammation and fat mass in obese subjects with vitamin D deficiency: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 0. <https://doi.org/10.1111/cen.13861>
- Luglio, H.F., Sulistyoningrum, D.C., Susilowati, R., 2015. The role of genes involved in lipolysis on weight loss program in overweight and obese individuals. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 57, 91–7. <https://doi.org/10.3164/jcbtn.14-117>
- Luong, K. vinh quoc, Nguyen, L.T.H., 2013. The Impact of Vitamin D in Cancer, in: Rangel, L. (Ed.), *Cancer Treatment - Conventional and Innovative Approaches*. pp. 417–453. <https://doi.org/10.5772/55324>
- Lupinsky, L., Singer, P., Theilla, M., Grinev, M., Hirsh, R., Lev, S., Kagan, I., Attal-Singer, J., 2015. Comparison between two metabolic monitors in the measurement of resting energy

- expenditure and oxygen consumption in diabetic and non-diabetic ambulatory and hospitalized patients. *Nutrition* 31, 176–179. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.07.013>
- Mahadevan, S., Ali, I., 2016. Is body mass index a good indicator of obesity? *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* 36, 140–142. <https://doi.org/10.1007/s13410-016-0506-5>
- Mallard, S.R., Howe, A.S., Houghton, L.A., 2016. Vitamin D status and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled weight-loss trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 104, 1151–1159.
- Malloy, P.J., Feldman, D., 2010. Genetic disorders and defects in vitamin d action. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 39, 333–346. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.004>
- Manios, Y., Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Polychronopoulos, E., Stefanadis, C., 2005. Implication of socio-economic status on the prevalence of overweight and obesity in Greek adults: the ATTICA study. *Health Policy (New York)*. 74, 224–232. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2005.01.014>
- Marcinowska-Suchowierska, E., Kupisz-Urbańska, M., Łukaszkiwicz, J., Płudowski, P., Jones, G., 2018. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 9, 550. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550>
- Margolis, R.N., Christakos, S., 2010. The nuclear receptor superfamily of steroid hormones and vitamin D gene regulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1192, 208–214. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05227.x>
- Martinaityte, I., Kamycheva, E., Didriksen, A., Jakobsen, J., Jorde, R., 2017. Vitamin D Stored in Fat Tissue During a 5-Year Intervention Affects Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels the Following Year. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 102, 3731–3738.
- Mason, C., Xiao, L., Imayama, I., Duggan, C., Wang, C.-Y., Korde, L., McTiernan, A., 2014. Vitamin D3 supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 99, 1015–1025. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.073734>
- Masuo, K., Katsuya, T., Kawaguchi, H., Fu, Y., Rakugi, H., Ogihara, T., Tuck, M.L., 2006. Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to obesity through blunted leptin-mediated sympathetic activation. *Am. J. Hypertens.* 19, 1084–91. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.02.015>
- Mathieu, C., Gysemans, C., Giulietti, A., Bouillon, R., 2005. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 48, 1247–1257. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1802-7>
- Mattevi, V.S., Zembrzuski, V.M., Hutz, M.H., 2006. Impact of variation in ADRB2, ADRB3, and GNB3 genes on body mass index and waist circumference in a Brazilian population. *Am. J. Hum. Biol.* 18, 182–6. <https://doi.org/10.1002/ajhb.20486>
- Mawer, E.B., Jones, G., Davies, M., Still, P.E., Byford, V., Schroeder, N.J., Makin, H.L.J., Bishop, C.W., Knutson, J.C., 1998. Unique 24-Hydroxylated Metabolites Represent a Significant Pathway of Metabolism of Vitamin D2 in Humans: 24-Hydroxyvitamin D2 and 1,24-Dihydroxyvitamin D2 Detectable in Human Serum1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 2156–2166.
- Mazokopakis, E.E., Papadakis, J.A., Papadomanolaki, M.G., Vrentzos, G.E., Ganotakis, E.S., Lionis, C.D., 2004. Overweight and obesity in Greek warship personnel Prevalence and correlations. *Eur. J. Public Health* 14, 395–397.
- Meems, L.M.G., Cannon, M. V, Mahmud, H., Voors, A.A., van Gilst, W.H., Silljé, H.H.W., Ruifrok, W.P.T., de Boer, R.A., 2012. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 132, 282–289. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.06.004>
- Menzies, I.S., Zuckerman, M.J., Nukajam, W.S., Somasundaram, S.G., Murphy, B., Jenkins, A.P., Crane, R.S., Gregory, G.G., 1999. Geography of intestinal permeability and absorption. *Gut* 44,

483–489.

- Milias, G.A., Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Xenaki, D., Panagopoulos, G., Stefanadis, C., 2006. Prevalence of self-reported hypercholesterolaemia and its relation to dietary habits, in Greek adults; a national nutrition & health survey. *Lipids Health Dis.* 5, 5. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-5-5>
- Minisola, S., Cianferotti, L., Biondi, P., Cipriani, C., Fossi, C., Franceschelli, F., Giusti, F., Leoncini, G., Pepe, J., Bischoff-Ferrari, H.A., Brandi, M.L., 2017. Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. *Osteoporos. Int.* 28, 3239–3249. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4180-3>
- Mitsiki, E., Bania, E., Varounis, C., Gourgoulisanis, K.I., Alexopoulos, E.C., 2015. Characteristics of prevalent and new COPD cases in Greece: the GOLDEN study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 10, 1371–1382. <https://doi.org/10.2147/COPD.S81468>
- Moreno Lima, R., de Abreu, B.S., Gentil, P., de Lima Lins, T.C., Grattapaglia, D., Pereira, R.W., de Oliveira, R.J., 2007. Lack of Association Between Vitamin D Receptor Genotypes and Haplotypes With Fat-Free Mass in Postmenopausal Brazilian Women. *Journals Gerontol. Ser. A* 62, 966–972. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.9.966>
- Moukayed, M., Grant, W.B., 2013. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients* 5, 3993–4021. <https://doi.org/10.3390/nu5103993>
- Mutchie, T.R., Yu, O.B., Di Milo, E.S., Arnold, L.A., 2019. Alternative binding sites at the vitamin D receptor and their ligands. *Mol. Cell. Endocrinol.* 485, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.01.011>
- Mutt, S.J., Hyppönen, E., Saarnio, J., Järvelin, M.-R., Herzig, K.-H., 2014. Vitamin D and adipose tissue—more than storage. *Front. Physiol.* 5, 228. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00228>
- Narang, N., Sharma, J., 2011. Sublingual Mucosa as a route for systemic drug delivery. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 3, 18 –22.
- Narvaez, C.J., Matthews, D., Broun, E., Chan, M., Welsh, J., 2009. Lean phenotype and resistance to diet-induced obesity in vitamin D receptor knockout mice correlates with induction of uncoupling protein-1 in white adipose tissue. *Endocrinology* 150, 651–661. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1118>
- National Osteoporosis Society, 2013. Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management [WWW Document]. URL <https://www.nos.org.uk/>
- Need, A.G., O’Loughlin, P.D., Morris, H.A., Coates, P.S., Horowitz, M., Nordin, B.E.C., 2008. Vitamin D Metabolites and Calcium Absorption in Severe Vitamin D Deficiency. *J. Bone Miner. Res.* 23, 1859–1863. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080607>
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E.C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S.F., Abraham, J.P., Abu-Rmeileh, N.M.E., Achoki, T., AlBuhairan, F.S., Alemu, Z.A., Alfonso, R., Ali, M.K., Ali, R., Guzman, N.A., Ammar, W., Anwar, P., Banerjee, A., Barquera, S., Basu, S., Bennett, D.A., Bhutta, Z., Blore, J., Cabral, N., Nonato, I.C., Chang, J.-C., Chowdhury, R., Courville, K.J., Criqui, M.H., Cundiff, D.K., Dabhadkar, K.C., Dandona, L., Davis, A., Dayama, A., Dharmaratne, S.D., Ding, E.L., Durrani, A.M., Esteghamati, A., Farzadfar, F., Fay, D.F.J., Feigin, V.L., Flaxman, A., Forouzanfar, M.H., Goto, A., Green, M.A., Gupta, R., Hafezi-Nejad, N., Hankey, G.J., Harewood, H.C., Havmoeller, R., Hay, S., Hernandez, L., Husseini, A., Idrisov, B.T., Ikeda, N., Islami, F., Jahangir, E., Jassal, S.K., Jee, S.H., Jeffreys, M., Jonas, J.B., Kabagambe, E.K., Khalifa, S.E.A.H., Kengne, A.P., Khader, Y.S., Khang, Y.-H., Kim, D., Kimokoti, R.W., Kinge, J.M., Kokubo, Y., Kosen, S., Kwan, G., Lai, T., Leinsalu, M., Li, Y., Liang, X., Liu, S., Logroscino, G., Lotufo, P.A., Lu, Y., Ma, J., Mainoo, N.K., Mensah, G.A., Merriman, T.R.,

- Mokdad, A.H., Moschandreas, J., Naghavi, M., Naheed, A., Nand, D., Narayan, K.M.V., Nelson, E.L., Neuhauser, M.L., Nisar, M.I., Ohkubo, T., Oti, S.O., Pedroza, A., Prabhakaran, D., Roy, N., Sampson, U., Seo, H., Sepanlou, S.G., Shibuya, K., Shiri, R., Shiue, I., Singh, G.M., Singh, J.A., Skirbekk, V., Stapelberg, N.J.C., Sturua, L., Sykes, B.L., Tobias, M., Tran, B.X., Trasande, L., Toyoshima, H., van de Vijver, S., Vasankari, T.J., Veerman, J.L., Velasquez-Melendez, G., Vlassov, V.V., Vollset, S.E., Vos, T., Wang, C., Wang, X., Weiderpass, E., Werdecker, A., Wright, J.L., Yang, Y.C., Yatsuya, H., Yoon, J., Yoon, S.-J., Zhao, Y., Zhou, M., Zhu, S., Lopez, A.D., Murray, C.J.L., Gakidou, E., 2014. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England) 384, 766–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
- Nibha, K.P., Pancholi, S., 2012. An Overview on: Sublingual Route for Systemic Drug Delivery. *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* 3, 913–23.
- Nieman, D., Austin, M., Chilcote, S., Benezra, L., 2005. Validation of a new handheld device for measuring resting metabolic rate and oxygen consumption in children. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 15, 186–94.
- Nieman, D., D Austin, M., Benezra, L., Pearce, S., Mcinnis, T., Unick, J., Gross, S., 2006. Validation of Cosmed's FitMate™ in Measuring Oxygen Consumption and Estimating Resting Metabolic Rate, *Research in sports medicine* (Print). <https://doi.org/10.1080/15438620600651512>
- Nieman, D.C., Luo, B., Dréau, D., Henson, D.A., Shanely, R.A., Dew, D., Meaney, M.P., 2014. Immune and inflammation responses to a 3-day period of intensified running versus cycling. *Brain. Behav. Immun.* 39, 180–185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.09.004>
- Nonen, S., Yamamoto, I., Liu, J., Maeda, M., Motomura, T., Igarashi, T., Fujio, Y., Azuma, J., 2008. Adrenergic β 1 Receptor Polymorphism (Ser49Gly) Is Associated with Obesity in Type II Diabetic Patients. *Biol. Pharm. Bull.* 31, 295–298. <https://doi.org/10.1248/bpb.31.295>
- Norman, A.W., 2012. The History of the Discovery of Vitamin D and Its Daughter Steroid Hormone. *Ann. Nutr. Metab.* 61, 199–206. <https://doi.org/10.1159/000343104>
- Nuttall, F.Q., 2015. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr. Today* 50, 117–128. <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000092>
- O.E.C.D., 2017. Obesity Update 2017 [WWW Document]. URL <http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf> (accessed 10.3.17).
- O.E.C.D., 2014. OBESITY Update [WWW Document]. URL <http://www.oecd.org/health/Obesity-Update-2014.pdf> (accessed 10.3.17).
- O'Connell, T.D., Berry, J.E., Jarvis, A.K., Somerman, M.J., Simpson, R.U., 1997. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 272, H1751–H1758. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.272.4.H1751>
- O'Riordan, J.L.H., Bijvoet, O.L.M., 2014. Rickets before the discovery of vitamin D. *Bonekey Rep.* 3, 478. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.212>
- Önal, H.Y., M, E.A.T., 2017. The Effect of Weight Loss on Serum Vitamin D Levels in Obese Women with Vitamin D Deficiency. *Int. J. Med. Res. Heal. Sci.* 6, 6–12.
- Osteoporosis, W.S.G. on the P. and M. of, 2003. Prevention and management of osteoporosis. *World Heal. Organ Tech Rep Ser.* 921, 1–164.
- Panagiotakos, D., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Skoumas, I., Stefanadis, C., 2009. Prevalence and five-year incidence (2001–2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study. *Hell. J Cardiol* 50, 388–95.
- Panagiotakos, D.B., Chrysohoou, C., Pitsavos, C., Stefanadis, C., 2006. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition*

- 22, 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2005.11.004>
- Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Risvas, G., Kontogianni, M.D., Zampelas, A., Stefanadis, C., 2004. Epidemiology of Overweight and Obesity in a Greek Adult Population: the ATTICA Study. *Obes. Res.* 12, 1914–1920. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.239>
- Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Skoumas, I., Stefanadis, C., 2008. Five-year incidence of cardiovascular disease and its predictors in Greece: the ATTICA study. *Vasc. Med.* 13, 113–121. <https://doi.org/10.1177/1358863x07087731>
- Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Yannakoulia, M., Chrysohoou, C., Stefanadis, C., 2005. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis* 183, 308–315. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.010>
- Pannu, P.K., Zhao, Y., Soares, M.J., 2016. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and meta-regression analysis. *Nutr. Res.* 36, 201–213. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.11.013>
- Papadimitriou, A., Fytanidis, G., Papadimitriou, D.T., Priftis, K.N., Nicolaidou, P., Fretzayas, A., 2007. Prevalence of overweight and obesity in young Greek men. *Obes. Rev.* 9, 100–103. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00420.x>
- Papapetrou, P.D., Triantafyllopoulou, M., Korakovouni, A., 2008. Severe vitamin D deficiency in the institutionalized elderly. *J. Endocrinol. Invest.* 31, 784–787. <https://doi.org/10.1007/BF03349258>
- Parker, E.D., Folsom, A.R., 2003. Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women’s Health Study. *Int. J. Obes.* 27, 1447.
- Pasco, J.A., Holloway, K.L., Dobbins, A.G., Kotowicz, M.A., Williams, L.J., Brennan, S.L., 2014. Body mass index and measures of body fat for defining obesity and underweight: a cross-sectional, population-based study. *BMC Obes.* 1, 9. <https://doi.org/10.1186/2052-9538-1-9>
- Pearce, S.H.S., Cheetham, T.D., 2010. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 340, b5664. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5664>
- Pereira, A.C., Floriano, M.S., Mota, G.F.A., Cunha, R.S., Herkenhoff, F.L., Mill, J.G., Krieger, J.E., 2003. β 2 Adrenoceptor Functional Gene Variants, Obesity, and Blood Pressure Level Interactions in the General Population. *Hypertension* 42, 685–692. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000085648.65419.17>
- Perna, S., 2019. Is Vitamin D Supplementation Useful for Weight Loss Programs? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (B. Aires)*. 55, 368. <https://doi.org/10.3390/medicina55070368>
- Peters, S.A.E., Bots, S.H., Woodward, M., 2018. Sex Differences in the Association Between Measures of General and Central Adiposity and the Risk of Myocardial Infarction: Results From the UK Biobank. *J. Am. Heart Assoc.* 7, e008507. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008507>
- Pettifor, J.M., 2005. Rickets and Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 34, 537–553. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.04.002>
- Piaggi, P., Vinales, K.L., Basolo, A., Santini, F., Krakoff, J., 2018. Energy expenditure in the etiology of human obesity: spendthrift and thrifty metabolic phenotypes and energy-sensing mechanisms. *J. Endocrinol. Invest.* 41, 83–89. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0732-9>
- Pierides, A.M., 1981. Pharmacology and Therapeutic Use of Vitamin D and its Analogues. *Drugs* 21, 241–256. <https://doi.org/10.2165/00003495-198121040-00001>
- Pike, J.W., Meyer, M.B., 2010. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 39, 255–269. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.007>

- Pilz, S., März, W., Cashman, K.D., Kiely, M.E., Whiting, S.J., Holick, M.F., Grant, W.B., Pludowski, P., Hilgsmann, M., Trummer, C., Schwetz, V., Lerchbaum, E., Pandis, M., Tomaschitz, A., Grübler, M.R., Gaksch, M., Verheyen, N., Hollis, B.W., Rejnmark, L., Karras, S.N., Hahn, A., Bischoff-Ferrari, H.A., Reichrath, J., Jorde, R., Elmadfa, I., Vieth, R., Scragg, R., Calvo, M.S., van Schoor, N.M., Bouillon, R., Lips, P., Ikonen, S.T., Martineau, A.R., Lamberg-Allardt, C., Zittermann, A., 2018. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 9, 373. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00373>
- Pitsavos, C., Miliatis, G.A., Panagiotakos, D.B., Xenaki, D., Panagopoulos, G., Stefanadis, C., 2006. Prevalence of self-reported hypertension and its relation to dietary habits, in adults; a nutrition & health survey in Greece. *BMC Public Health* 6, 206. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-206>
- Pitsavos, C., Panagiotakos, D.B., Chrysohoou, C., Stefanadis, C., 2003. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 3, 32. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-3-32>
- Pitsavos, C., Panagiotakos, D.B., Lentzas, Y., Stefanadis, C., 2005. Epidemiology of leisure-time physical activity in socio-demographic, lifestyle and psychological characteristics of men and women in Greece: the ATTICA Study. *BMC Public Health* 5, 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-5-37>
- Pludowski, P., Holick, M.F., Grant, W.B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M.R., Haq, A., Povoroznyuk, V., Balatska, N., Barbosa, A.P., Karonova, T., Rudenka, E., Misiorowski, W., Zakharova, I., Rudenka, A., Łukaszewicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E., Łaszcz, N., Abramowicz, P., Bhattoa, H.P., Wimalawansa, S.J., 2018. Vitamin D supplementation guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 175, 125–135. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
- Poon, A.H., Gong, L., Brasch-Andersen, C., Litonjua, A.A., Raby, B.A., Hamid, Q., Laprise, C., Weiss, S.T., Altman, R.B., Klein, T.E., 2012. Very important pharmacogene summary for VDR. *Pharmacogenet. Genomics* 22, 758–763. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328354455c>
- Powers, G.F., Park, E.A., Shipley, P.G., McCollum, E. V., Simmonds, N., 1921. The prevention of rickets in the rat by means of radiation with the mercury vapor quartz lamp. *Exp. Biol. Med.* 19, 120–121. <https://doi.org/10.3181/00379727-19-58>
- Pramyothin, P., Holick, M.F., 2012. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 28.
- Raggatt, L.J., Partridge, N.C., 2010. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J. Biol. Chem.* 285, 25103–25108. <https://doi.org/10.1074/jbc.R109.041087>
- Rahmadhani, R., Zaharan, N.L., Mohamed, Z., Moy, F.M., Jalaludin, M.Y., 2017. The associations between VDR BsmI polymorphisms and risk of vitamin D deficiency, obesity and insulin resistance in adolescents residing in a tropical country. *PLoS One* 12, e0178695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178695>
- Rahman, A., Hershey, S., Ahmed, S., Nibbelink, K., Simpson, R.U., 2007. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 103, 416–419. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.081>
- Reis, J.P., Macera, C.A., Araneta, M.R., Lindsay, S.P., Marshall, S.J., Wingard, D.L., 2012. Comparison of Overall Obesity and Body Fat Distribution in Predicting Risk of Mortality. *Obesity* 17, 1232–1239. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.664>
- Romero-Corral, A., Somers, V.K., Sierra-Johnson, J., Thomas, R.J., Collazo-Clavell, M.L., Korinek, J., Allison, T.G., Batsis, J.A., Sert-Kunoyoshi, F.H., Lopez-Jimenez, F., 2008. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int. J. Obes. (Lond)*. 32, 959–966.

<https://doi.org/10.1038/ijo.2008.11>

- Rossdeutscher, L., Li, J., Luco, A.-L., Fadhil, I., Ochiatti, B., Camirand, A., Huang, D.C., Reinhardt, T.A., Muller, W., Kremer, R., 2015. Chemoprevention Activity of 25-Hydroxyvitamin D in the MMTV-PyMT Mouse Model of Breast Cancer. *Cancer Prev. Res.* 8, 120 LP-128.
- Rothman, K.J., 2008. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int. J. Obes.* 32, S56.
- Roubenoff, R., 2000. Sarcopenia and its implications for the elderly. *Eur J Clin Nutr.* 54 Suppl 3, S40-7.
- Rucci, N., 2008. Molecular biology of bone remodelling. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 5, 49–56.
- Ruiz-Ojeda, F.J., Anguita-Ruiz, A., Leis, R., Aguilera, C.M., 2018. Genetic Factors and Molecular Mechanisms of Vitamin D and Obesity Relationship. *Ann. Nutr. Metab.* 73, 89–99. <https://doi.org/10.1159/000490669>
- Ruiz, J.R., Larrarte, E., Margareto, J., Ares, R., Labayen, I., 2011. Role of β 2-Adrenergic Receptor Polymorphisms on Body Weight and Body Composition Response to Energy Restriction in Obese Women: Preliminary Results. *Obesity* 19, 212–215. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.130>
- Sahay, M., Sahay, R., 2012. Rickets-vitamin D deficiency and dependency. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 16, 164–176. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.93732>
- Salehi-Tabar, R., Nguyen-Yamamoto, L., Tavera-Mendoza, L.E., Quail, T., Dimitrov, V., An, B.-S., Glass, L., Goltzman, D., White, J.H., 2012. Vitamin D receptor as a master regulator of the c-MYC/MXD1 network. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 18827 LP-18832.
- Salehpour, A., Hosseinpanah, F., Shidfar, F., Vafa, M., Razaghi, M., Dehghani, S., Hoshiarrad, A., Gohari, M., 2012. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D₃ supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutr. J.* 11, 78. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-78>
- Saliba, L.F., Reis, R.S., Brownson, R.C., Hino, A.A., Tureck, L. V, Valko, C., de Souza, R.L.R., Furtado-Alle, L., 2014. Obesity-related gene ADRB2, ADRB3 and GHRL polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women. *Genet. Mol. Biol.* 37, 15–22.
- Sandilands, A.J., O’Shaughnessy, K.M., 2005. The functional significance of genetic variation within the beta1-adrenoceptor. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 60, 235–243. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02438.x>
- Santos, B.R., Mascarenhas, L.P.G., Satler, F., Boguszewski, M.C.S., Spritzer, P.M., 2012. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr.* 12, 606. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-62>
- Satia, M.C., Mukim, A.G., Tibrewala, K.D., Bhavsar, M.S., 2015. A randomized two way cross over study for comparison of absorption of vitamin D₃ buccal spray and soft gelatin capsule formulation in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption. *Nutr. J.* 14, 114. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0105-1>
- Schutz, Y., Kyle, U.U.G., Pichard, C., 2002. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18–98 y. *Int. J. Obes.* 26, 953.
- Selberg, O., Burchert, W., Graubner, G., Wenner, C., Ehrenheim, C., Müller, M.J., 1993. Determination of Anatomical Skeletal Muscle Mass by Whole Body Nuclear Magnetic Resonance BT - Human Body Composition: In Vivo Methods, Models, and Assessment, in: Ellis, K.J., Eastman, J.D. (Eds.), . Springer US, Boston, MA, pp. 95–97. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1268-8_22
- Sergi, G., De Rui, M., Stubbs, B., Veronese, N., Manzato, E., 2017. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging Clin. Exp.*

Res. 29, 591–597. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0622-6>

- Shah, I., James, R., Barker, J., Petroczi, A., Naughton, D.P., 2011. Misleading measures in Vitamin D analysis: A novel LC-MS/MS assay to account for epimers and isobars. *Nutr. J.* 10, 46. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-46>
- Shao, A., Wood, R.J., Fleet, J.C., 2009. Increased Vitamin D Receptor Level Enhances 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-Mediated Gene Expression and Calcium Transport in Caco-2 Cells. *J. Bone Miner. Res.* 16, 615–624. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.4.615>
- Shephard, R.J., 2017. Open-circuit respirometry: a brief historical review of the use of Douglas bags and chemical analyzers. *Eur. J. Appl. Physiol.* 117, 381–387. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3556-6>
- Shore, R.M., Chesney, R.W., 2013a. Rickets: Part II. *Pediatr. Radiol.* 43, 152–172. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2536-6>
- Shore, R.M., Chesney, R.W., 2013b. Rickets: Part I. *Pediatr. Radiol.* 43, 140–151. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2532-x>
- Siasos, G., Tousoulis, D., Oikonomou, E., Maniatis, K., Kioufis, S., Kokkou, E., Miliou, A., Zaromitidou, M., Kassi, E., Stefanadis, C., 2013. Vitamin D serum levels are associated with cardiovascular outcome in coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 168, 4445–4447. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.151>
- Singhellakis PN, Malandrinou FCh, Psarrou CJ, Danelli AM, Tsalavoutas SD, C.E.C., 2011. Vitamin D deficiency in white, apparently healthy, free-living adults in a temperate region. *Horm.* 10, 131–43.
- Sjöström, L., 1991. A computer-tomography based multicompartiment body composition technique and anthropometric predictions of lean body mass, total and subcutaneous adipose tissue. *Int J Obes.* 15 Suppl 2, 19–30.
- Skaaby, T., Husemoen, L.L.N., Thuesen, B.H., Linneberg, A., 2015. Prospective population-based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease. *Endocrine* 50, 231–238. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0547-4>
- Skliros, E., Papadodima, S., Sotiropoulos, A., Xipnitos, C., Kollias, A., Spiliopoulou, C., 2012. Relationship between alcohol consumption and control of hypertension among elderly Greeks. The Nemea primary care study. *Hell. J Cardiol.* 53, 26–32.
- Sneve, M., Figenschau, Y., Jorde, R., 2008. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 159, 675–684. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0339>
- Soares, M.J., Chan She Ping-Delfos, W., Ghanbari, M.H., 2011. Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 65, 994.
- Song, X., Jousilahti, P., Stehouwer, C.D.A., Söderberg, S., Onat, A., Laatikainen, T., Yudkin, J.S., Dankner, R., Morris, R., Tuomilehto, J., Qiao, Q., 2013. Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *Eur. J. Clin. Nutr.* 67, 1298.
- Spinale, F., 2002. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 90, 520–30.
- Steingrimsdottir, L., Gunnarsson, O., OS, I., Franzson, L., Sigurdsson, G., 2005. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin d sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 294, 2336–2341.
- Stoffels, K., Overbergh, L., Bouillon, R., Mathieu, C., 2007. Immune regulation of 1 α -hydroxylase in murine peritoneal macrophages: Unravelling the IFN γ pathway. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 103, 567–571. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.091>

- Tazzyman, S., Richards, N., Trueman, A.R., Evans, A.L., Grant, V.A., Garaiova, I., Plummer, S.F., Williams, E.A., Corfe, B.M., 2015. Vitamin D associates with improved quality of life in participants with irritable bowel syndrome: outcomes from a pilot trial. *BMJ Open Gastroenterol.* 2, e000052. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2015-000052>
- Tebben, P.J., Singh, R.J., Kumar, R., 2016. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr. Rev.* 37, 521–547. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>
- Tentolouris, N., Andrianakos, A., Karanikolas, G., Karamitsos, D., Trontzas, P., Krachtis, P., Christoyannis, F., Tavaniotou, E., Nikolia, Z., Kaskani, E., Kontelis, L., Sfrikakis, P.P., 2009. Prevalence of diabetes mellitus and obesity in the general adult population of Greece: a door-to-door epidemiological study. *Diabet. Med.* 26, 451–452. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02692.x>
- Tian, X.Q., Chen, T.C., Lu, Z., Shao, Q., Holick, M.F., 1994. Characterization of the translocation process of vitamin D₃ from the skin into the circulation. *Endocrinology* 135, 655–661.
- Tian, X.Q., Holick, M.F., 1999. A Liposomal Model That Mimics the Cutaneous Production of Vitamin D₃ : STUDIES OF THE MECHANISM OF THE MEMBRANE-ENHANCED THERMAL ISOMERIZATION OF PREVITAMIN D₃ TO VITAMIN D₃ . *J. Biol. Chem.* 274, 4174–4179.
- Tishkoff, D.X., Nibbelink, K.A., Holmberg, K.H., Dandu, L., Simpson, R.U., 2008. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology* 149, 558–564. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0805>
- Todd, J.J., McSorley, E.M., Pourshahidi, L.K., Madigan, S.M., Laird, E., Healy, M., Magee, P.J., 2017. Vitamin D(3) supplementation using an oral spray solution resolves deficiency but has no effect on VO(2) max in Gaelic footballers: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 56, 1577–1587. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1202-4>
- Todd, J.J., McSorley, E.M., Pourshahidi, L.K., Madigan, S.M., Laird, E., Healy, M., Magee, P.J., 2016. Vitamin D₃ supplementation in healthy adults: a comparison between capsule and oral spray solution as a method of delivery in a wintertime, randomised, open-label, cross-over study. *Br. J. Nutr.* 116, 1402–1408. <https://doi.org/DOI: 10.1017/S0007114516003470>
- Tretli, S., Hernes, E., Berg, J.P., Hestvik, U.E., Røsbjærg, T.E., 2009. Association between serum 25(OH)D and death from prostate cancer. *Br. J. Cancer* 100, 450–454. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604865>
- Triantos, C., Aggeletopoulou, I., Kalafateli, M., Spantidea, P.I., Vourli, G., Diamantopoulou, G., Tapratzi, D., Michalaki, M., Manolakopoulos, S., Gogos, C., Kyriazopoulou, V., Mouzaki, A., Thomopoulos, K., 2018. Prognostic significance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in liver cirrhosis. *Sci. Rep.* 8, 14065. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32482-3>
- Tripkovic, L., Lambert, H., Hart, K., Smith, C.P., Bucca, G., Penson, S., Chope, G., Hyppönen, E., Berry, J., Vieth, R., Lanham-New, S., 2012. Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 95, 1357–1364. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>
- Tyrovolas, S., Bountziouka, V., Papairakleous, N., Zeimbekis, A., Anastassiou, F., Gotsis, E., Metallinos, G., Polychronopoulos, E., Lionis, C., Panagiotakos, D., 2009. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower prevalence of obesity among elderly people living in Mediterranean islands: the MEDIS study. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 60, 137–150. <https://doi.org/10.1080/09637480903130546>
- Tzotzas, T., Konstantinidis, T., Bougoulia, M., Krassas, G., 2004. Factors associated with body mass index in adults from Northern Greece. *Horm.* 3, 111–9.
- Tzotzas, T., Vlahavas, G., Papadopoulou, S.K., Kapantais, E., Kaklamanou, D., Hassapidou, M., 2010.

Marital status and educational level associated to obesity in Greek adults: data from the National Epidemiological Survey. *BMC Public Health* 10, 732. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-732>

- UK Medicines Information (UKMi) pharmacists, 2017. What dose of vitamin D should be prescribed for the treatment of vitamin D deficiency? [WWW Document]. NHS. URL www.sps.nhs.uk (accessed 2.2.19).
- Vaes, A.M.M., Brouwer-Brolsma, E.M., van der Zwaluw, N.L., van Wijngaarden, J.P., Berendsen, A.A.M., van Schoor, N., van der Velde, N., Uitterlinden, A., Lips, P., Dhonukshe-Rutten, R.A.M., de Groot, L.C.P.G.M., 2017. Food sources of vitamin D and their association with 25-hydroxyvitamin D status in Dutch older adults. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 173, 228–234. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.10.004>
- Vallianou, N., Bountziouka, V., Akalestos, T., Evangelopoulos, A., Vogiatzakis, E., Bonou, M., Barbetseas, J., Avgerinos, C.P., Panagiotakos, B.D., 2012. Vitamin D Status and Health Correlates among Apparently Healthy Participants in an Urban, Sunny Region. *Cent. Eur. J. Public Health* 20, 262–269.
- van Halteren, A.G.S., Tysma, O.M., van Etten, E., Mathieu, C., Roep, B.O., 2004. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J. Autoimmun.* 23, 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2004.06.004>
- VanItallie, T.B., Yang, M.U., Heymsfield, S.B., Funk, R.C., Boileau, R.A., 1990. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Am. J. Clin. Nutr.* 52, 953–959.
- Vanlint, S., 2013. Vitamin D and obesity. *Nutrients* 5, 949–956. <https://doi.org/10.3390/nu5030949>
- Vardavas, C.I., Linardakis, M.K., Hatzis, C.M., Saris, W.H.M., Kafatos, A.G., 2009. Prevalence of obesity and physical inactivity among farmers from Crete (Greece), four decades after the seven countries study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 19, 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.10.008>
- Vasilopoulos, Y., Sarafidou, T., Kotsa, K., Papadimitriou, M., Goutzelas, Y., Stamatis, C., Bagiatis, V., Tsekmekidou, X., Yovos, J.G., Mamuris, Z., 2013. VDR TaqI is associated with obesity in the Greek population. *Gene* 512, 237–239. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.044>
- Verbraecken, J., Van de Heyning, P., De Backer, W., Van Gaal, L., 2006. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metab. - Clin. Exp.* 55, 515–524. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.11.004>
- Verropoulou, G., 2009. Key elements composing self-rated health in older adults: a comparative study of 11 European countries. *Eur. J. Ageing* 6, 213–226. <https://doi.org/10.1007/s10433-009-0125-9>
- Vimaleswaran, K.S., Berry, D.J., Lu, C., Tikkanen, E., Pilz, S., Hiraki, L.T., Cooper, J.D., Dastani, Z., Li, R., Houston, D.K., Wood, A.R., Michaëlsson, K., Vandenput, L., Zgaga, L., Yerges-Armstrong, L.M., McCarthy, M.I., Dupuis, J., Kaakinen, M., Kleber, M.E., Jameson, K., Arden, N., Raitakari, O., Viikari, J., Lohman, K.K., Ferrucci, L., Melhus, H., Ingelsson, E., Byberg, L., Lind, L., Lorentzon, M., Salomaa, V., Campbell, H., Dunlop, M., Mitchell, B.D., Herzig, K.-H., Pouta, A., Hartikainen, A.-L., consortium, the G.I. of A.T. (GIANT), Streeten, E.A., Theodoratou, E., Jula, A., Wareham, N.J., Ohlsson, C., Frayling, T.M., Kritchevsky, S.B., Spector, T.D., Richards, J.B., Lehtimäki, T., Uwehand, W.H., Kraft, P., Cooper, C., März, W., Power, C., Loos, R.J.F., Wang, T.J., Jarvelin, M.-R., Whittaker, J.C., Hingorani, A.D., Hyppönen, E., 2013. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple

Cohorts. *PLOS Med.* 10, e1001383.

- Vimaleswaran, K.S., Cavadino, A., Berry, D.J., Consortium, G.I. of A.T. (GIANT), Whittaker, J.C., Power, C., Järvelin, M.-R., Hyppönen, E., 2013. Genetic association analysis of vitamin D pathway with obesity traits. *Int. J. Obes. (Lond.)* 37, 1399–1406. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.6>
- W.H.O., 2017. Obesity, Situation and trends [WWW Document]. URL http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/
- W.H.O., 2016. Obesity and overweight [WWW Document]. URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (accessed 10.3.17).
- W.H.O., 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894).
- Wacker, M., Holick, M.F., 2013. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol.* 5, 51–108. <https://doi.org/10.4161/derm.24494>
- Walters, M.R., Ilenchuk, T.T., Claycomb, W.C., 1987. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates 45Ca²⁺ uptake by cultured adult rat ventricular cardiac muscle cells. *J. Biol. Chem.* 262, 2536–2541.
- Wamberg, L., Cullberg, K., Rejnmark, L., Richelsen, B., B Pedersen, S., 2013. Investigations of the Anti-inflammatory Effects of Vitamin D in Adipose Tissue: Results from an In Vitro Study and a Randomized Controlled Trial, Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331746>
- Washington, M.N., Kim, J.-S., Weigel, N.L., 2011. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits C4-2 prostate cancer cell growth via a retinoblastoma protein (Rb)-independent G1 arrest. *Prostate* 71, 98–110. <https://doi.org/10.1002/pros.21226>
- Weir, J.B. de V., 1949. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J. Physiol.* 109, 1–9. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1949.sp004363>
- Weishaar, R.E., Kim, S.N., Saunders, D.E., Simpson, R.U., 1990. Involvement of vitamin D₃ with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am. J. Physiol. Metab.* 258, E134–E142. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1990.258.1.E134>
- Weisman, Y., Harell, A., Edelstein, S., David, M., Spirer, Z., Golander, A., 1979. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃, and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 281, 317–319. <https://doi.org/10.1038/281317a0>
- WHO, 2018. Obesity and overweight [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight%0D> (accessed 11.16.18).
- Wintermeyer, E., Ihle, C., Ehnert, S., Stöckle, U., Ochs, G., de Zwart, P., Flesch, I., Bahrs, C., Nussler, A.K., 2016. Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System. *Nutrients* 8, 319. <https://doi.org/10.3390/nu8060319>
- Wu, J., Garami, M., Cheng, T., Gardner, D.G., 1996. 1,25(OH)₂ vitamin D₃, and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J. Clin. Invest.* 97, 1577–1588. <https://doi.org/10.1172/JCI118582>
- Xiang, W., Kong, J., Chen, S., Cao, L.-P., Qiao, G., Zheng, W., Liu, W., Li, X., Gardner, D.G., Li, Y.C., 2005. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am. J. Physiol. Metab.* 288, E125–E132. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00224.2004>
- Yannakoulia, M., Panagiotakos, D., Pitsavos, C., Lentzas, Y., Chrysohoou, C., Skoumas, I., Stefanadis, C., 2009. Five-year incidence of obesity and its determinants: the ATTICA Study. *Public Health Nutr.* 12, 36–43. <https://doi.org/DOI: 10.1017/S1368980008001900>
- Yannakoulia, M., Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Stefanadis, C., 2006. Correlates of BMI Misreporting among Apparently Healthy Individuals: The ATTICA Study. *Obesity* 14, 894–901.

<https://doi.org/10.1038/oby.2006.103>

- Ye, W., Reis, A., Dubois-Laforgue, D., Bellanne-Chantelot, C., Timsit, J., Velho, G., 2001. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *Eur. J. Endocrinol.* 145, 181–186. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1450181>
- Zemel, M.B., 2002. Regulation of Adiposity and Obesity Risk By Dietary Calcium: Mechanisms and Implications. *J. Am. Coll. Nutr.* 21, 146S–151S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719212>
- Zhang, J., Chalmers, M.J., Stayrook, K.R., Burris, L.L., Wang, Y., Busby, S.A., Pascal, B.D., Garcia-Ordenez, R.D., Bruning, J.B., Istrate, M.A., Kojetin, D.J., Dodge, J.A., Burris, T.P., Griffin, P.R., 2011. DNA binding alters coactivator interaction surfaces of the intact VDR–RXR complex. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 18, 556–563. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2046>
- Zhang, W., Chen, L., Zhang, L., Xiao, M., Ding, J., Goltzman, D., Miao, D., 2015. Administration of exogenous 1,25(OH)₂D₃ normalizes overactivation of the central renin-angiotensin system in 1 α (OH)ase knockout mice. *Neurosci. Lett.* 588, 184–189. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.01.013>
- Zheng, Y.T., Cui, Q.Q., Hong, Y.M., Yao, W.G., 2015. A Meta-Analysis of High Dose, Intermittent Vitamin D Supplementation among Older Adults. *PLoS One* 10, e0115850.
- Zhou, C., Lu, F., Cao, K., Xu, D., Goltzman, D., Miao, D., 2008. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 74, 170–179. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.101>
- Zittermann, A., Frisch, S., Berthold, H.K., Götting, C., Kuhn, J., Koertke, H., Kleesiek, K., Stehle, P., Koerfer, R., 2009. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am. J. Clin. Nutr.* 89, 1321–1327. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27004>
- Zmuda, J.M., Cauley, J.A., Ferrell, R.E., 2000. Molecular Epidemiology of Vitamin D Receptor Gene Variants. *Epidemiol. Rev.* 22, 203–217. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a018033>

Παράρτημα

Πίνακες στατιστικής ανάλυσης για τη διερεύνηση της επίδραση του πολυμορφισμού rs2228570 στα επίπεδα μεταβολής της 25(OH)D ορού στην ομάδα λήψης Βιταμίνης D (Έλεγχος Ανοva και Multiple Comparisons (Bonferroni))

Δ- ΜΕΤΡΗΣΗ D								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
TT	6	21,33	1,966	,803	19,27	23,40	19	24
TC	44	20,32	4,758	,717	18,87	21,76	10	30
CC	26	17,69	4,559	,894	15,85	19,53	11	26
Total	76	19,50	4,686	,538	18,43	20,57	10	30

ANOVA					
Δ- ΜΕΤΡΗΣΗ D					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	134,583	2	67,291	3,248	,045
Within Groups	1512,417	73	20,718		
Total	1647,000	75			

Multiple Comparisons						
Dependent Variable: Δ- ΜΕΤΡΗΣΗ D						
Bonferroni						
(I) rs2228570	(J) rs2228570	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
TT	TC	1,015	1,981	1,000	-3,84	5,87
	CC	3,641	2,062	,245	-1,41	8,69
TC	TT	-1,015	1,981	1,000	-5,87	3,84
	CC	2,626	1,126	,067	-,13	5,38
CC	TT	-3,641	2,062	,245	-8,69	1,41
	TC	-2,626	1,126	,067	-5,38	,13

Πίνακες στατιστικής ανάλυσης για τη διερεύνηση της επίδρασης των πολυμορφισμών στα επίπεδα μεταβολής του βάρους, του ΔΜΣ, του ποσοστού σωματικού λίπους και της REE στις 2 ομάδες

- rs731236

Descriptives											
Λήψη Βιταμίνης D		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum		
						Lower Bound	Upper Bound				
Οχι	Δ-REE	TT	22	117,68	24,383	5,198	106,87	128,49	43	159	
		CT	18	123,00	20,813	4,906	112,65	133,35	77	149	
		CC	9	119,11	23,428	7,809	101,10	137,12	70	142	
		Total	49	119,90	22,605	3,229	113,41	126,39	43	159	
	Δ-Βάρους	TT	22	10,227	2,7814	,5930	8,994	11,460	4,6	14,6	
		CT	18	9,744	2,9663	,6992	8,269	11,220	4,7	15,6	
		CC	9	7,811	2,6830	,8943	5,749	9,873	4,4	11,4	
		Total	49	9,606	2,9136	,4162	8,769	10,443	4,4	15,6	
	Δ-ΔΜΣ	TT	22	3,554542	1,0513822	,2241554	3,088386	4,020699	1,5194	5,1729	
		CT	18	3,435939	1,0004823	,2358159	2,938410	3,933467	1,2234	4,8148	
		CC	9	2,747322	,9141248	,3047083	2,044663	3,449980	1,4044	4,0391	
		Total	49	3,362709	1,0330914	,1475845	3,065970	3,659447	1,2234	5,1729	
	Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ	TT	22	4,9409	1,01262	,21589	4,4919	5,3899	3,00	6,60	
		CT	18	5,0111	,92983	,21916	4,5487	5,4735	3,70	7,20	
		CC	9	4,5000	,37749	,12583	4,2098	4,7902	4,00	5,00	
		Total	49	4,8857	,90208	,12887	4,6266	5,1448	3,00	7,20	
	Ναι	Δ-REE	TT	34	115,06	20,713	3,552	107,83	122,29	74	155
			CT	28	124,79	21,100	3,988	116,60	132,97	84	174
			CC	13	113,31	21,100	5,852	100,56	126,06	70	144
			Total	75	118,39	21,239	2,452	113,50	123,27	70	174
Δ-Βάρους		TT	34	11,624	2,0238	,3471	10,917	12,330	6,9	16,1	
		CT	28	10,136	3,2211	,6087	8,887	11,385	2,8	15,0	
		CC	13	11,846	1,7553	,4868	10,785	12,907	7,4	13,7	
		Total	75	11,107	2,5860	,2986	10,512	11,702	2,8	16,1	
Δ-ΔΜΣ		TT	34	3,938473	,7192894	,1233571	3,687501	4,189445	2,4447	5,3177	
		CT	28	3,562980	1,0726950	,2027203	3,147033	3,978928	1,0938	5,6576	
		CC	13	3,976663	,5327429	,1477563	3,654730	4,298596	2,6219	4,6060	
		Total	75	3,804909	,8556355	,0988003	3,608045	4,001773	1,0938	5,6576	
Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ		TT	34	5,5971	1,02705	,17614	5,2387	5,9554	3,70	9,00	
		CT	28	5,1000	,83311	,15744	4,7770	5,4230	1,90	6,20	

		CC	13	5,6308	,64599	,17917	5,2404	6,0211	4,60	7,00
		Total	75	5,4173	,92318	,10660	5,2049	5,6297	1,90	9,00

ANOVA										
Λήψη Βιταμίνης D				Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.		
Όχι	Δ-REE	Between Groups		286,828	2	143,414	,272	,763		
		Within Groups		24239,662	46	526,949				
		Total		24526,490	48					
	Δ-Βάρους	Between Groups		37,831	2	18,916	2,354	,106		
		Within Groups		369,637	46	8,036				
		Total		407,468	48					
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups		4,314	2	2,157	2,115	,132		
		Within Groups		46,915	46	1,020				
		Total		51,229	48					
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups		1,689	2	,845	1,040	,362		
		Within Groups		37,371	46	,812				
		Total		39,060	48					
Ναι	Δ-REE	Between Groups		1858,421	2	929,210	2,122	,127		
		Within Groups		31521,366	72	437,797				
		Total		33379,787	74					
	Δ-Βάρους	Between Groups		42,589	2	21,294	3,390	,039		
		Within Groups		452,278	72	6,282				
		Total		494,867	74					
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups		2,629	2	1,314	1,836	,167		
		Within Groups		51,547	72	,716				
		Total		54,176	74					
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups		4,510	2	2,255	2,773	,069		
		Within Groups		58,557	72	,813				
		Total		63,067	74					

Multiple Comparisons

Bonferroni

Λήψη Βιταμίνης D	Dependent Variable	(I) rs731236	(J) rs731236	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
Όχι	Δ-REE	TT	CT	-5,318	7,296	1,000	-23,45	12,81
			CC	-1,429	9,083	1,000	-24,00	21,14
		CT	TT	5,318	7,296	1,000	-12,81	23,45
			CC	3,889	9,371	1,000	-19,40	27,17
		CC	TT	1,429	9,083	1,000	-21,14	24,00
			CT	-3,889	9,371	1,000	-27,17	19,40
	Δ-Βάρους	TT	CT	,4828	,9009	1,000	-1,756	2,721

		CT	CC	2,4162	1,1216	,110	-,371	5,203	
			ΠΤ	-,4828	,9009	1,000	-2,721	1,756	
		CC	CC	1,9333	1,1573	,305	-,942	4,809	
			ΠΤ	-2,4162	1,1216	,110	-5,203	,371	
		Δ-ΔΜΣ	ΠΤ	CT	,1186039	,3209659	1,000	-,678897	,916105
				CC	,8072207	,3995993	,148	-,185660	1,800102
	CT		ΠΤ	-,1186039	,3209659	1,000	-,916105	,678897	
			CC	,6886169	,4122881	,305	-,335792	1,713026	
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	ΠΤ	ΠΤ	-,8072207	,3995993	,148	-1,800102	,185660	
			CT	-,6886169	,4122881	,305	-1,713026	,335792	
		CT	CT	-,07020	,28646	1,000	-,7820	,6416	
			CC	,44091	,35665	,668	-,4452	1,3271	
	Ναι	Δ-REE	ΠΤ	ΠΤ	,07020	,28646	1,000	-,6416	,7820
				CC	,51111	,36797	,515	-,4032	1,4254
			CT	ΠΤ	-,44091	,35665	,668	-1,3271	,4452
				CC	-,51111	,36797	,515	-1,4254	,4032
	Δ-Βάρους	ΠΤ	CT	-9,727	5,340	,218	-22,82	3,36	
			CC	1,751	6,823	1,000	-14,97	18,48	
			CT	ΠΤ	9,727	5,340	,218	-3,36	22,82
				CC	11,478	7,022	,320	-5,73	28,69
CC		ΠΤ	-1,751	6,823	1,000	-18,48	14,97		
		CT	-11,478	7,022	,320	-28,69	5,73		
		ΠΤ	CT	1,4878	,6396	,068	-,080	3,056	
			CC	-,2226	,8173	1,000	-2,226	1,781	
Δ-ΔΜΣ	CT	ΠΤ	-1,4878	,6396	,068	-3,056	,080		
		CC	-1,7104	,8412	,137	-3,772	,351		
	CC	ΠΤ	,2226	,8173	1,000	-1,781	2,226		
		CT	1,7104	,8412	,137	-,351	3,772		
	Δ-ΔΜΣ	ΠΤ	CT	,3754928	,2159308	,259	-,153797	,904782	
			CC	-,0381896	,2759149	1,000	-,714512	,638133	
CT		ΠΤ	-,3754928	,2159308	,259	-,904782	,153797		
		CC	-,4136824	,2839740	,449	-1,109759	,282394		
Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	CC	ΠΤ	,0381896	,2759149	1,000	-,638133	,714512		
		CT	,4136824	,2839740	,449	-,282394	1,109759		
	ΠΤ	CT	,49706	,23015	,102	-,0671	1,0612		
		CC	-,03371	,29408	1,000	-,7546	,6871		
	CT	ΠΤ	-,49706	,23015	,102	-1,0612	,0671		
		CC	-,53077	,30267	,251	-1,2727	,2111		
CC	ΠΤ	,03371	,29408	1,000	-,6871	,7546			
	CT	,53077	,30267	,251	-,2111	1,2727			

• rs2228570

Descriptives										
Λήψη Βιταμίνης D		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
						Lower Bound	Upper Bound			
Οχι	Δ-REE	TT	1	70,00	70	70
		TC	27	121,67	22,965	4,420	112,58	130,75	43	149
		CC	21	120,00	20,298	4,429	110,76	129,24	77	159
		Total	49	119,90	22,605	3,229	113,41	126,39	43	159
	Δ-Βάρους	TT	1	4,600	4,6	4,6
		TC	27	9,348	3,1477	,6058	8,103	10,593	4,4	15,6
		CC	21	10,176	2,4102	,5259	9,079	11,273	5,9	14,6
		Total	49	9,606	2,9136	,4162	8,769	10,443	4,4	15,6
	Δ-ΔΜΣ	TT	1	1,591696	1,5917	1,5917
		TC	27	3,288827	1,1205991	,2156594	2,845533	3,732121	1,2234	4,9775
		CC	21	3,542034	,8550105	,1865786	3,152838	3,931230	2,0904	5,1729
		Total	49	3,362709	1,0330914	,1475845	3,065970	3,659447	1,2234	5,1729
	Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ	TT	1	4,7000	4,70	4,70
		TC	27	4,9593	,96885	,18645	4,5760	5,3425	3,00	7,20
		CC	21	4,8000	,84617	,18465	4,4148	5,1852	3,00	6,60
		Total	49	4,8857	,90208	,12887	4,6266	5,1448	3,00	7,20
Ναι	Δ-REE	TT	6	125,33	14,152	5,777	110,48	140,18	106	146
		TC	44	117,14	24,227	3,652	109,77	124,50	70	174
		CC	26	119,92	17,237	3,380	112,96	126,89	84	153
		Total	76	118,74	21,316	2,445	113,87	123,61	70	174
	Δ-Βάρους	TT	6	11,317	3,2744	1,3368	7,880	14,753	6,8	14,4
		TC	44	10,986	2,7096	,4085	10,163	11,810	2,8	15,0
		CC	26	11,323	2,2449	,4403	10,416	12,230	6,3	16,1
		Total	76	11,128	2,5752	,2954	10,539	11,716	2,8	16,1
	Δ-ΔΜΣ	TT	6	4,144449	1,0699863	,4368201	3,021567	5,267331	2,6562	5,1531
		TC	44	3,752873	,9242464	,1393354	3,471876	4,033869	1,0938	5,6576
		CC	26	3,835319	,6685764	,1311186	3,565275	4,105363	2,4305	5,3177
		Total	76	3,811992	,8521523	,0977486	3,617267	4,006717	1,0938	5,6576
	Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ	TT	6	5,6167	2,00641	,81911	3,5111	7,7223	1,90	8,00
		TC	44	5,3886	,74404	,11217	5,1624	5,6148	3,70	7,10
		CC	26	5,4346	,87175	,17096	5,0825	5,7867	4,20	9,00
		Total	76	5,4224	,91806	,10531	5,2126	5,6322	1,90	9,00

ANOVA							
Λήψη Βιταμίνης D			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Όχι	Δ-REE	Between Groups	2574,490	2	1287,245	2,697	,078
		Within Groups	21952,000	46	477,217		
		Total	24526,490	48			
	Δ-Βάρους	Between Groups	33,683	2	16,841	2,073	,137
		Within Groups	373,786	46	8,126		
		Total	407,468	48			
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups	3,959	2	1,980	1,926	,157
		Within Groups	47,270	46	1,028		
		Total	51,229	48			
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups	,335	2	,167	,199	,820
		Within Groups	38,725	46	,842		
		Total	39,060	48			
Ναι	Δ-REE	Between Groups	410,376	2	205,188	,445	,643
		Within Groups	33668,361	73	461,210		
		Total	34078,737	75			
	Δ-Βάρους	Between Groups	2,086	2	1,043	,154	,858
		Within Groups	495,286	73	6,785		
		Total	497,372	75			
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups	,831	2	,416	,566	,570
		Within Groups	53,631	73	,735		
		Total	54,462	75			
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups	,280	2	,140	,163	,850
		Within Groups	62,931	73	,862		
		Total	63,212	75			

Multiple Comparisons								
Bonferroni								
Λήψη Βιταμίνης D	Dependent Variable	(I) rs2228570	(J) rs2228570	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
Ναι	Δ-REE	TT	TC	8,197	9,346	1,000	-14,70	31,10
			CC	5,410	9,727	1,000	-18,42	29,24
		TC	TT	-8,197	9,346	1,000	-31,10	14,70
			CC	-2,787	5,312	1,000	-15,80	10,23
		CC	TT	-5,410	9,727	1,000	-29,24	18,42
			TC	2,787	5,312	1,000	-10,23	15,80
	Δ-Βάρους	TT	TC	,3303	1,1336	1,000	-2,447	3,108
			CC	-,0064	1,1797	1,000	-2,897	2,884
		TC	TT	-,3303	1,1336	1,000	-3,108	2,447
			CC	-,3367	,6443	1,000	-1,916	1,242
		CC	TT	,0064	1,1797	1,000	-2,884	2,897
			TC	,3367	,6443	1,000	-1,242	1,916
	Δ-ΔΜΣ	TT	TC	,3915765	,3730184	,892	-,522467	1,305620
			CC	,3091300	,3882039	1,000	-,642124	1,260384
		TC	TT	-,3915765	,3730184	,892	-1,305620	,522467
			CC	-,0824464	,2120231	1,000	-,601987	,437094
		CC	TT	-,3091300	,3882039	1,000	-1,260384	,642124
			TC	,0824464	,2120231	1,000	-,437094	,601987
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	TT	TC	,22803	,40407	1,000	-,7621	1,2182
			CC	,18205	,42052	1,000	-,8484	1,2125
		TC	TT	-,22803	,40407	1,000	-1,2182	,7621
			CC	-,04598	,22967	1,000	-,6088	,5168
		CC	TT	-,18205	,42052	1,000	-1,2125	,8484
			TC	,04598	,22967	1,000	-,5168	,6088

• rs1544410

Descriptives										
Λήψη Βιταμίνης D		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
						Lower Bound	Upper Bound			
Όχι	Δ-REE	AA	7	117,14	24,963	9,435	94,06	140,23	70	142
		GA	20	122,10	20,347	4,550	112,58	131,62	77	149
		GG	22	118,77	24,634	5,252	107,85	129,69	43	159
		Total	49	119,90	22,605	3,229	113,41	126,39	43	159
	Δ-Βάρους	AA	7	7,529	2,9187	1,1032	4,829	10,228	4,4	11,4
		GA	20	9,355	2,8789	,6437	8,008	10,702	4,6	15,6
		GG	22	10,495	2,6727	,5698	9,310	11,680	4,6	14,6
		Total	49	9,606	2,9136	,4162	8,769	10,443	4,4	15,6
	Δ-ΔΜΣ	AA	7	2,630373	1,0289578	,3889095	1,678746	3,582001	1,4044	4,0391
		GA	20	3,238319	,9891122	,2211722	2,775400	3,701238	1,2234	4,8148
		GG	22	3,708806	,9658306	,2059158	3,280581	4,137031	1,5917	5,1729
		Total	49	3,362709	1,0330914	,1475845	3,065970	3,659447	1,2234	5,1729
	Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ	AA	7	4,4143	,37161	,14046	4,0706	4,7580	4,00	5,00
		GA	20	4,8850	,98690	,22068	4,4231	5,3469	3,00	7,20
		GG	22	5,0364	,91732	,19557	4,6296	5,4431	3,00	6,60
		Total	49	4,8857	,90208	,12887	4,6266	5,1448	3,00	7,20
Ναι	Δ-REE	AA	6	112,67	26,197	10,695	85,17	140,16	70	144
		GA	34	123,62	22,008	3,774	115,94	131,30	79	174
		GG	36	115,14	19,395	3,233	108,58	121,70	74	155
		Total	76	118,74	21,316	2,445	113,87	123,61	70	174
	Δ-Βάρους	AA	6	11,783	1,3243	,5406	10,394	13,173	10,5	14,2
		GA	34	10,362	2,9949	,5136	9,317	11,407	2,8	15,0
		GG	36	11,742	2,1146	,3524	11,026	12,457	5,8	16,1
		Total	76	11,128	2,5752	,2954	10,539	11,716	2,8	16,1
	Δ-ΔΜΣ	AA	6	4,185377	,3593726	,1467132	3,808239	4,562515	3,7464	4,7999
		GA	34	3,606109	1,0043800	,1722498	3,255665	3,956554	1,0938	5,6576
		GG	36	3,944205	,7095236	,1182539	3,704137	4,184274	2,2100	5,3177
		Total	76	3,811992	,8521523	,0977486	3,617267	4,006717	1,0938	5,6576
	Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ	AA	6	5,4667	,48854	,19944	4,9540	5,9794	4,80	6,00
		GA	34	5,2588	,85886	,14729	4,9592	5,5585	1,90	6,20
		GG	36	5,5694	1,01385	,16898	5,2264	5,9125	3,70	9,00
		Total	76	5,4224	,91806	,10531	5,2126	5,6322	1,90	9,00

ANOVA							
Λήψη Βιταμίνης D			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Όχι	Δ-REE	Between Groups	177,969	2	88,985	,168	,846
		Within Groups	24348,521	46	529,316		
		Total	24526,490	48			
	Δ-Βάρους	Between Groups	48,875	2	24,437	3,135	,053
		Within Groups	358,593	46	7,796		
		Total	407,468	48			
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups	6,699	2	3,349	3,460	,040
		Within Groups	44,530	46	,968		
		Total	51,229	48			
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups	2,055	2	1,028	1,277	,288
		Within Groups	37,005	46	,804		
		Total	39,060	48			
Ναι	Δ-REE	Between Groups	1497,069	2	748,534	1,677	,194
		Within Groups	32581,668	73	446,324		
		Total	34078,737	75			
	Δ-Βάρους	Between Groups	36,096	2	18,048	2,856	,064
		Within Groups	461,276	73	6,319		
		Total	497,372	75			
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups	2,907	2	1,453	2,058	,135
		Within Groups	51,555	73	,706		
		Total	54,462	75			
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups	1,700	2	,850	1,009	,370
		Within Groups	61,512	73	,843		
		Total	63,212	75			

Multiple Comparisons								
Bonferroni								
Λήψη Βιταμίνης D	Dependent Variable	(I) rs1544410	(J) rs1544410	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
Όχι	Δ-REE	AA	GA	-4,957	10,104	1,000	-30,06	20,15
			GG	-1,630	9,984	1,000	-26,44	23,18
		GA	AA	4,957	10,104	1,000	-20,15	30,06
			GG	3,327	7,108	1,000	-14,33	20,99
		GG	AA	1,630	9,984	1,000	-23,18	26,44
			GA	-3,327	7,108	1,000	-20,99	14,33
	Δ-Βάρους	AA	GA	-1,8264	1,2261	,429	-4,873	1,220
			GG	-2,9669	1,2116	,055	-5,977	,044

		GA	AA	1,8264	1,2261	,429	-1,220	4,873
			GG	-1,1405	,8626	,578	-3,284	1,003
		GG	AA	2,9669	1,2116	,055	-,044	5,977
			GA	1,1405	,8626	,578	-1,003	3,284
	Δ-ΔΜΣ	AA	GA	-,6079458	,4320833	,498	-1,681539	,465648
			GG	-1,0784324*	,4269610	,045	-2,139299	-,017566
		GA	AA	,6079458	,4320833	,498	-,465648	1,681539
			GG	-,4704866	,3039820	,386	-1,225788	,284815
		GG	AA	1,0784324*	,4269610	,045	,017566	2,139299
			GA	,4704866	,3039820	,386	-,284815	1,225788
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	AA	GA	-,47071	,39388	,715	-1,4494	,5080
			GG	-,62208	,38922	,350	-1,5892	,3450
		GA	AA	,47071	,39388	,715	-,5080	1,4494
			GG	-,15136	,27711	1,000	-,8399	,5372
		GG	AA	,62208	,38922	,350	-,3450	1,5892
			GA	,15136	,27711	1,000	-,5372	,8399
Ναι	Δ-REE	AA	GA	-10,951	9,355	,737	-33,87	11,97
			GG	-2,472	9,316	1,000	-25,30	20,36
		GA	AA	10,951	9,355	,737	-11,97	33,87
			GG	8,479	5,052	,293	-3,90	20,86
		GG	AA	2,472	9,316	1,000	-20,36	25,30
			GA	-8,479	5,052	,293	-20,86	3,90
	Δ-Βάρους	AA	GA	1,4216	1,1131	,617	-1,306	4,149
			GG	,0417	1,1085	1,000	-2,674	2,758
		GA	AA	-1,4216	1,1131	,617	-4,149	1,306
			GG	-1,3799	,6011	,074	-2,853	,093
		GG	AA	-,0417	1,1085	1,000	-2,758	2,674
			GA	1,3799	,6011	,074	-,093	2,853
	Δ-ΔΜΣ	AA	GA	,5792676	,3721261	,372	-,332589	1,491124
			GG	,2411717	,3705723	1,000	-,666878	1,149221
		GA	AA	-,5792676	,3721261	,372	-1,491124	,332589
			GG	-,3380959	,2009710	,290	-,830555	,154363
		GG	AA	-,2411717	,3705723	1,000	-1,149221	,666878
			GA	,3380959	,2009710	,290	-,154363	,830555
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	AA	GA	,20784	,40647	1,000	-,7882	1,2039
			GG	-,10278	,40478	1,000	-1,0946	,8891
		GA	AA	-,20784	,40647	1,000	-1,2039	,7882
			GG	-,31062	,21952	,484	-,8485	,2273
		GG	AA	,10278	,40478	1,000	-,8891	1,0946
			GA	,31062	,21952	,484	-,2273	,8485

• rs1042713

Descriptives										
Λήψη Βιταμίνης D		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
						Lower Bound	Upper Bound			
Όχι	Δ-REE	AA	5	130,00	11,358	5,079	115,90	144,10	113	142
		GA	23	118,91	26,543	5,535	107,43	130,39	43	149
		GG	21	118,57	19,926	4,348	109,50	127,64	77	159
		Total	49	119,90	22,605	3,229	113,41	126,39	43	159
	Δ-Βάρους	AA	5	11,020	3,7009	1,6551	6,425	15,615	4,7	14,2
		GA	23	9,835	2,9461	,6143	8,561	11,109	4,6	15,6
		GG	21	9,019	2,6767	,5841	7,801	10,237	4,4	13,0
		Total	49	9,606	2,9136	,4162	8,769	10,443	4,4	15,6
	Δ-ΔΜΣ	AA	5	3,649535	1,4236581	,6366793	1,881830	5,417240	1,2234	4,7383
		GA	23	3,500077	1,0316083	,2151052	3,053976	3,946178	1,5917	5,1729
		GG	21	3,143965	,9449655	,2062084	2,713822	3,574109	1,4044	4,4812
		Total	49	3,362709	1,0330914	,1475845	3,065970	3,659447	1,2234	5,1729
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	AA	5	5,1600	1,14149	,51049	3,7427	6,5773	3,70	6,40
		GA	23	4,8478	,95245	,19860	4,4360	5,2597	3,00	7,20
		GG	21	4,8619	,82066	,17908	4,4883	5,2355	4,00	6,60
		Total	49	4,8857	,90208	,12887	4,6266	5,1448	3,00	7,20
Ναι	Δ-REE	AA	6	125,17	15,690	6,405	108,70	141,63	101	146
		GA	33	117,79	21,034	3,662	110,33	125,25	70	148
		GG	37	118,54	22,615	3,718	111,00	126,08	74	174
		Total	76	118,74	21,316	2,445	113,87	123,61	70	174
	Δ-Βάρους	AA	6	11,133	2,3577	,9625	8,659	13,608	6,8	13,4
		GA	33	11,600	2,0752	,3612	10,864	12,336	6,0	16,1
		GG	37	10,705	2,9712	,4885	9,715	11,696	2,8	15,0
		Total	76	11,128	2,5752	,2954	10,539	11,716	2,8	16,1
	Δ-ΔΜΣ	AA	6	3,974066	,7955850	,3247962	3,139150	4,808981	2,6562	5,0435
		GA	33	4,013871	,7827877	,1362658	3,736306	4,291435	2,1259	5,6576
		GG	37	3,605655	,8914951	,1465609	3,308416	3,902895	1,0938	5,2344
		Total	76	3,811992	,8521523	,0977486	3,617267	4,006717	1,0938	5,6576
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	AA	6	4,6667	1,37502	,56135	3,2237	6,1097	1,90	5,60
		GA	33	5,6333	,98795	,17198	5,2830	5,9836	3,70	9,00
		GG	37	5,3568	,69663	,11453	5,1245	5,5890	4,00	7,10
		Total	76	5,4224	,91806	,10531	5,2126	5,6322	1,90	9,00

ANOVA							
Λήψη Βιταμίνης D			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Όχι	Δ-REE	Between Groups	569,521	2	284,760	,547	,583
		Within Groups	23956,969	46	520,804		
		Total	24526,490	48			
	Δ-Βάρους	Between Groups	18,436	2	9,218	1,090	,345
		Within Groups	389,033	46	8,457		
		Total	407,468	48			
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups	1,850	2	,925	,862	,429
		Within Groups	49,379	46	1,073		
		Total	51,229	48			
	Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups	,421	2	,211	,251	,779
		Within Groups	38,639	46	,840		
		Total	39,060	48			
Ναι	Δ-REE	Between Groups	279,199	2	139,600	,302	,741
		Within Groups	33799,538	73	463,007		
		Total	34078,737	75			
	Δ-Βάρους	Between Groups	13,960	2	6,980	1,054	,354
		Within Groups	483,412	73	6,622		
		Total	497,372	75			
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups	3,078	2	1,539	2,186	,120
		Within Groups	51,384	73	,704		
		Total	54,462	75			
	Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups	5,054	2	2,527	3,172	,048
		Within Groups	58,157	73	,797		
		Total	63,212	75			

Multiple Comparisons								
Bonferroni								
Λήψη Βιταμίνης D	Dependent Variable	(I) rs1042713	(J) rs1042713	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
Όχι	Δ-REE	AA	GA	11,087	11,261	,990	-16,89	39,07
			GG	11,429	11,356	,958	-16,79	39,64
		GA	AA	-11,087	11,261	,990	-39,07	16,89
			GG	,342	6,888	1,000	-16,77	17,46
		GG	AA	-11,429	11,356	,958	-39,64	16,79
			GA	-,342	6,888	1,000	-17,46	16,77
	Δ-Βάρους	AA	GA	1,1852	1,4350	1,000	-2,380	4,751
			GG	2,0010	1,4471	,520	-1,595	5,597

		GA	AA	-1,1852	1,4350	1,000	-4,751	2,380	
			GG	,8157	,8777	1,000	-1,365	2,997	
		GG	AA	-2,0010	1,4471	,520	-5,597	1,595	
			GA	-,8157	,8777	1,000	-2,997	1,365	
	Δ-ΔΜΣ	AA	GA	,1494579	,5112378	1,000	-1,120810	1,419726	
			GG	,5055698	,5155668	,996	-,775455	1,786594	
		GA	AA	-,1494579	,5112378	1,000	-1,419726	1,120810	
			GG	,3561119	,3127128	,782	-,420883	1,133107	
		GG	AA	-,5055698	,5155668	,996	-1,786594	,775455	
			GA	-,3561119	,3127128	,782	-1,133107	,420883	
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	AA	GA	,31217	,45223	1,000	-,8115	1,4358	
			GG	,29810	,45606	1,000	-,8351	1,4313	
		GA	AA	-,31217	,45223	1,000	-1,4358	,8115	
			GG	-,01408	,27662	1,000	-,7014	,6732	
		GG	AA	-,29810	,45606	1,000	-1,4313	,8351	
			GA	,01408	,27662	1,000	-,6732	,7014	
	Ναι	Δ-REE	AA	GA	7,379	9,550	1,000	-16,02	30,78
				GG	6,626	9,470	1,000	-16,58	29,83
			GA	AA	-7,379	9,550	1,000	-30,78	16,02
				GG	-,753	5,152	1,000	-13,38	11,87
			GG	AA	-6,626	9,470	1,000	-29,83	16,58
				GA	,753	5,152	1,000	-11,87	13,38
		Δ-Βάρους	AA	GA	-,4667	1,1421	1,000	-3,265	2,332
				GG	,4279	1,1325	1,000	-2,347	3,203
GA			AA	,4667	1,1421	1,000	-2,332	3,265	
			GG	,8946	,6162	,452	-,615	2,404	
GG			AA	-,4279	1,1325	1,000	-3,203	2,347	
			GA	-,8946	,6162	,452	-2,404	,615	
Δ-ΔΜΣ		AA	GA	-,0398050	,3723525	1,000	-,952217	,872607	
			GG	,3684101	,3692430	,965	-,536382	1,273202	
		GA	AA	,0398050	,3723525	1,000	-,872607	,952217	
			GG	,4082151	,2008842	,137	-,084031	,900461	
		GG	AA	-,3684101	,3692430	,965	-1,273202	,536382	
			GA	-,4082151	,2008842	,137	-,900461	,084031	
Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ		AA	GA	-,96667	,39613	,051	-1,9374	,0040	
			GG	-,69009	,39282	,249	-1,6527	,2725	
		GA	AA	,96667	,39613	,051	-,0040	1,9374	
			GG	,27658	,21371	,599	-,2471	,8003	
		GG	AA	,69009	,39282	,249	-,2725	1,6527	
			GA	-,27658	,21371	,599	-,8003	,2471	

• rs4994

Descriptives										
Λήψη Βιταμίνης D		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
						Lower Bound	Upper Bound			
Όχι	Δ-REE	TT	43	119,56	23,312	3,555	112,38	126,73	43	159
		CT	6	122,33	18,228	7,442	103,20	141,46	100	143
		Total	49	119,90	22,605	3,229	113,41	126,39	43	159
	Δ-Βάρους	TT	43	9,481	3,0429	,4640	8,545	10,418	4,4	15,6
		CT	6	10,500	1,6199	,6613	8,800	12,200	7,4	11,9
		Total	49	9,606	2,9136	,4162	8,769	10,443	4,4	15,6
	Δ-ΔΜΣ	TT	43	3,315031	1,0831272	,1651754	2,981694	3,648369	1,2234	5,1729
		CT	6	3,704398	,4812827	,1964828	3,199322	4,209473	3,0022	4,2051
		Total	49	3,362709	1,0330914	,1475845	3,065970	3,659447	1,2234	5,1729
	Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ	TT	43	4,8791	,94732	,14446	4,5875	5,1706	3,00	7,20
		CT	6	4,9333	,52026	,21239	4,3874	5,4793	4,20	5,50
		Total	49	4,8857	,90208	,12887	4,6266	5,1448	3,00	7,20
Ναι	Δ-REE	TT	66	119,61	21,907	2,697	114,22	124,99	70	174
		CT	10	113,00	16,687	5,277	101,06	124,94	82	135
		Total	76	118,74	21,316	2,445	113,87	123,61	70	174
	Δ-Βάρους	TT	66	11,027	2,6282	,3235	10,381	11,673	2,8	15,0
		CT	10	11,790	2,1947	,6940	10,220	13,360	8,0	16,1
		Total	76	11,128	2,5752	,2954	10,539	11,716	2,8	16,1
	Δ-ΔΜΣ	TT	66	3,795400	,8738403	,1075623	3,580583	4,010217	1,0938	5,6576
		CT	10	3,921496	,7219099	,2282880	3,405073	4,437920	2,9744	5,3177
		Total	76	3,811992	,8521523	,0977486	3,617267	4,006717	1,0938	5,6576
	Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ	TT	66	5,3485	,77026	,09481	5,1591	5,5378	1,90	7,10
		CT	10	5,9100	1,56024	,49339	4,7939	7,0261	3,70	9,00
		Total	76	5,4224	,91806	,10531	5,2126	5,6322	1,90	9,00

ANOVA							
Λήψη Βιταμίνης D			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Όχι	Δ-REE	Between Groups	40,552	1	40,552	,078	,781
		Within Groups	24485,938	47	520,977		
		Total	24526,490	48			
	Δ-Βάρους	Between Groups	5,463	1	5,463	,639	,428
		Within Groups	402,005	47	8,553		
		Total	407,468	48			
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups	,798	1	,798	,744	,393
		Within Groups	50,431	47	1,073		
		Total	51,229	48			
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups	,016	1	,016	,019	,892
		Within Groups	39,044	47	,831		
		Total	39,060	48			
Ναι	Δ-REE	Between Groups	378,979	1	378,979	,832	,365
		Within Groups	33699,758	74	455,402		
		Total	34078,737	75			
	Δ-Βάρους	Between Groups	5,052	1	5,052	,759	,386
		Within Groups	492,320	74	6,653		
		Total	497,372	75			
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups	,138	1	,138	,188	,666
		Within Groups	54,324	74	,734		
		Total	54,462	75			
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups	2,738	1	2,738	3,351	,071
		Within Groups	60,474	74	,817		
		Total	63,212	75			

• rs1800544

Descriptives										
Λήψη Βιταμίνης D		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
						Lower Bound	Upper Bound			
Όχι	Δ-REE	GG	1	142,00	142	142
		CG	16	114,31	20,300	5,075	103,50	125,13	77	148
		CC	32	122,00	23,566	4,166	113,50	130,50	43	159
		Total	49	119,90	22,605	3,229	113,41	126,39	43	159
	Δ-Βάρους	GG	1	11,400	11,4	11,4
		CG	16	10,181	2,6405	,6601	8,774	11,588	5,9	14,2
		CC	32	9,262	3,0617	,5412	8,159	10,366	4,4	15,6
		Total	49	9,606	2,9136	,4162	8,769	10,443	4,4	15,6
	Δ-ΔΜΣ	GG	1	4,039116	4,0391	4,0391
		CG	16	3,539791	,8488572	,2122143	3,087467	3,992115	2,0904	4,6367
		CC	32	3,253030	1,1227380	,1984739	2,848240	3,657820	1,2234	5,1729
		Total	49	3,362709	1,0330914	,1475845	3,065970	3,659447	1,2234	5,1729
	Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ	GG	1	4,2000	4,20	4,20
		CG	16	5,1000	,71926	,17981	4,7167	5,4833	4,00	6,40
		CC	32	4,8000	,98144	,17350	4,4462	5,1538	3,00	7,20
		Total	49	4,8857	,90208	,12887	4,6266	5,1448	3,00	7,20
Ναι	Δ-REE	GG	1	123,00	123	123
		CG	24	124,92	19,339	3,948	116,75	133,08	70	155
		CC	51	115,75	21,948	3,073	109,57	121,92	74	174
		Total	76	118,74	21,316	2,445	113,87	123,61	70	174
	Δ-Βάρους	GG	1	7,100	7,1	7,1
		CG	24	11,042	2,8313	,5779	9,846	12,237	2,8	16,1
		CC	51	11,247	2,4326	,3406	10,563	11,931	5,8	15,0
		Total	76	11,128	2,5752	,2954	10,539	11,716	2,8	16,1
	Δ-ΔΜΣ	GG	1	2,672287	2,6723	2,6723
		CG	24	3,770688	,9921782	,2025275	3,351728	4,189648	1,0938	5,6576
		CC	51	3,853776	,7796377	,1091711	3,634499	4,073053	2,1259	5,2344
		Total	76	3,811992	,8521523	,0977486	3,617267	4,006717	1,0938	5,6576
	Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ	GG	1	5,6000	5,60	5,60
		CG	24	5,3458	1,05046	,21442	4,9023	5,7894	3,70	9,00
		CC	51	5,4549	,86725	,12144	5,2110	5,6988	1,90	8,00
		Total	76	5,4224	,91806	,10531	5,2126	5,6322	1,90	9,00

ANOVA							
Λήψη Βιταμίνης D			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Όχι	Δ-REE	Between Groups	1129,052	2	564,526	1,110	,338
		Within Groups	23397,437	46	508,640		
		Total	24526,490	48			
	Δ-Βάρους	Between Groups	12,289	2	6,144	,715	,494
		Within Groups	395,179	46	8,591		
		Total	407,468	48			
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups	1,344	2	,672	,620	,543
		Within Groups	49,885	46	1,084		
		Total	51,229	48			
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups	1,440	2	,720	,880	,421
		Within Groups	37,620	46	,818		
		Total	39,060	48			
Ναι	Δ-REE	Between Groups	1391,217	2	695,609	1,553	,218
		Within Groups	32687,520	73	447,774		
		Total	34078,737	75			
	Δ-Βάρους	Between Groups	17,127	2	8,563	1,302	,278
		Within Groups	480,245	73	6,579		
		Total	497,372	75			
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups	1,429	2	,714	,983	,379
		Within Groups	53,033	73	,726		
		Total	54,462	75			
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups	,226	2	,113	,131	,877
		Within Groups	62,986	73	,863		
		Total	63,212	75			

• rs1801252

Descriptives											
Λήψη Βιταμίνης D		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum		
						Lower Bound	Upper Bound				
Όχι	Δ-REE	AA	43	119,60	23,448	3,576	112,39	126,82	43	159	
		AG	5	121,40	18,663	8,346	98,23	144,57	100	139	
		GG	1	125,00	125	125	
		Total	49	119,90	22,605	3,229	113,41	126,39	43	159	
	Δ-Βάρους	AA	43	9,626	2,9854	,4553	8,707	10,544	4,4	15,6	
		AG	5	9,120	2,7115	1,2126	5,753	12,487	6,3	12,2	
		GG	1	11,200	11,2	11,2	
		Total	49	9,606	2,9136	,4162	8,769	10,443	4,4	15,6	
	Δ-ΔΜΣ	AA	43	3,378200	1,0595838	,1615850	3,052108	3,704291	1,2234	5,1729	
		AG	5	3,135980	,9472661	,4236303	1,959794	4,312166	2,3424	4,2975	
		GG	1	3,830238	3,8302	3,8302	
		Total	49	3,362709	1,0330914	,1475845	3,065970	3,659447	1,2234	5,1729	
	Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ	AA	43	4,9349	,91571	,13964	4,6531	5,2167	3,00	7,20	
		AG	5	4,4400	,82644	,36959	3,4138	5,4662	4,00	5,90	
		GG	1	5,0000	5,00	5,00	
		Total	49	4,8857	,90208	,12887	4,6266	5,1448	3,00	7,20	
	Ναι	Δ-REE	AA	69	118,09	21,913	2,638	112,82	123,35	70	174
			AG	7	125,14	13,594	5,138	112,57	137,72	101	140
			Total	76	118,74	21,316	2,445	113,87	123,61	70	174
		Δ-Βάρους	AA	69	11,164	2,5145	,3027	10,560	11,768	2,8	16,1
AG			7	10,771	3,3280	1,2579	7,694	13,849	6,0	15,0	
Total			76	11,128	2,5752	,2954	10,539	11,716	2,8	16,1	
Δ-ΔΜΣ		AA	69	3,817289	,8439129	,1015952	3,614559	4,020019	1,0938	5,6576	
		AG	7	3,759781	1,0010319	,3783545	2,833981	4,685581	2,1259	4,8425	
		Total	76	3,811992	,8521523	,0977486	3,617267	4,006717	1,0938	5,6576	
Δ-Σ.ΛΙΠΟΣ		AA	69	5,4319	,96031	,11561	5,2012	5,6626	1,90	9,00	
		AG	7	5,3286	,26904	,10169	5,0798	5,5774	4,90	5,60	
		Total	76	5,4224	,91806	,10531	5,2126	5,6322	1,90	9,00	

ANOVA							
Λήψη Βιταμίνης D			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Όχι	Δ-REE	Between Groups	41,011	2	20,505	,039	,962
		Within Groups	24485,479	46	532,293		
		Total	24526,490	48			
	Δ-Βάρους	Between Groups	3,738	2	1,869	,213	,809
		Within Groups	403,730	46	8,777		
		Total	407,468	48			
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups	,486	2	,243	,220	,803
		Within Groups	50,743	46	1,103		
		Total	51,229	48			
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups	1,110	2	,555	,673	,515
		Within Groups	37,950	46	,825		
		Total	39,060	48			
Ναι	Δ-REE	Between Groups	316,401	1	316,401	,693	,408
		Within Groups	33762,335	74	456,248		
		Total	34078,737	75			
	Δ-Βάρους	Between Groups	,978	1	,978	,146	,704
		Within Groups	496,394	74	6,708		
		Total	497,372	75			
	Δ-ΔΜΣ	Between Groups	,021	1	,021	,029	,866
		Within Groups	54,441	74	,736		
		Total	54,462	75			
	Δ- Σ.ΛΙΠΟΣ	Between Groups	,068	1	,068	,079	,779
		Within Groups	63,144	74	,853		
		Total	63,212	75			



ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΥΠΟΓΡΑΦΗΣ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ

Το παρόν έντυπο ενυπόγραφης συγκατάθεσης απευθύνεται σε άνδρες και γυναίκες με ΔΜΣ>25 με ανεπάρκεια ή έλλειψη βιταμίνης D, οι οποίοι καλούνται να συμμετάσχουν στην ερευνητική μελέτη με τίτλο:
«Διερεύνηση της Επίδρασης Σταθερής Δόσης 3000 IU από του Στόματος Χορηγούμενου Εκνεφώματος Διατροφικού Συμπληρώματος Βιταμίνης D3 σε Δείκτες Παχυσαρκίας και ο Ρόλος Γενετικών Πολυμορφισμών»

Το έντυπο ενυπόγραφης συγκατάθεσης αποτελείται από δύο μέρη:

- Φύλλο Πληροφοριών (για την ανταλλαγή πληροφοριών σχετικά με τη μελέτη)
- Πιστοποιητικό συναίνεσης (για υπογραφές αν συμφωνείτε να συμμετάσχετε)

ΜΕΡΟΣ Α: Φύλλο πληροφοριών

Εισαγωγή:

Η παρούσα ερευνητική μελέτη πραγματοποιείται στα πλαίσια της διδακτορική διατριβής του Κλινικού Διαιτολόγου-Διατροφολόγου Κωνσταντίνου Ξένου στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Με το παρόν έντυπο θα σας δωθούν πληροφορίες και θα κληθήτε να συμμετάσχετε εθελοντικά στη μελέτη αυτή. Πριν αποφασίσετε, μπορείτε να μιλήσετε σε οποιονδήποτε αισθάνεστε άνετα αναφορικά με τη συμμετοχή σας στη μελέτη. Εάν υπάρχουν λέξεις που δεν καταλαβαίνετε ή οποιεσδήποτε απορίες, μπορείτε να ζητήσετε να σας εξηγηθούν.

Σκοπός της μελέτης:

Αρκετές μελέτες εντόπισαν συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης βιταμίνης D και διαφόρων νοσημάτων όπως η παχυσαρκία. Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτελεί η διερεύνηση της επίδρασης διατροφικού συμπληρώματος βιταμίνης D₃ 3000 iu υπο μορφή στοματικού εκνεφώματος σε πολλαπλούς δείκτες παχυσαρκίας σε ενήλικο πληθυσμό υπέρβαρων και παχύσαρκων Καυκασίων με υποβιταμίνωση ή έλλειψη βιταμίνης D και ο ρόλος που πιθανόν διαδραματίζει η παρουσία γενετικών πολυμορφισμών τόσο στην ανταπόκριση στο σκεύασμα βιταμίνης D όσο και στους δείκτες παχυσαρκίας.

Εθελοντική συμμετοχή:

Η συμμετοχή σας σε αυτήν τη μελέτη είναι απολύτως εθελοντική. Είναι επιλογή σας εάν επιθυμείτε να συμμετάσχετε ή όχι. Ανεξάρτητα από την αποφασή σας, όλες οι υπηρεσίες που λαμβάνετε σε αυτήν την κλινική θα συνεχιστούν και τίποτα δεν θα αλλάξει. Εάν επιλέξετε να μη συμμετάσχετε, θα σας προσφερθεί η θεραπεία που προσφέρεται συνήθως σε αυτήν την κλινική. Μπορείτε να αλλάξετε γνώμη αργότερα και να διακόψετε τη συμμετοχή σας στη μελέτη ακόμη και αν έχετε συμφωνήσει νωρίτερα.

Διαδικασίες και Πρωτόκολλο:

Για να μελετήσουμε την επίδραση του διατροφικού συμπληρώματος βιταμίνης D₃ 3000 iu υπο μορφή στοματικού εκνεφώματος στη μεταβολή των επιπέδων 25(OH)D ορού και στους δείκτες παχυσαρκίας, πρέπει να γίνει σύγκριση με εικονικό σκεύασμα (placebo). Το εικονικό σκεύασμα μοιάζει με αληθινό φάρμακο, αλλά δεν είναι. Δεν έχει καμία επίδραση στον άνθρωπο επειδή δεν περιέχει το πραγματικό φάρμακο.

Οι εθελοντές που θα συμμετάσχουν σε αυτήν τη μελέτη θα χωριστούν τυχαία σε δύο ομάδες. Οι συμμετέχοντες στη μια ομάδα θα λάβουν διατροφικό συμπλήρωμα βιταμίνης D₃ 3000 iu υπο μορφή στοματικού εκνεφώματος, ενώ οι συμμετέχοντες στην άλλη ομάδα θα λάβουν εικονικό σκεύασμα. Είναι σημαντικό ότι ούτε εσείς ούτε εμείς γνωρίζουμε ποιο από τα δύο σκεύασμα θα λαμβάνετε. Αυτές οι πληροφορίες θα βρίσκονται στα αρχεία μας, αλλά δεν θα τα εξετάσουμε μέχρι να ολοκληρωθεί η μελέτη.

Αυτός είναι ο καλύτερος τρόπος για να ελέγξουμε την αποτελεσματικότητα του σκευάσματος χωρίς οποιαδήποτε επιρροή από αυτό που πιστεύουμε ή που ελπίζουμε να συμβεί. Θα ακολουθήσει σύγκριση των δύο σκευασμάτων για να προσδιορίσουμε ποιό από τα δύο είναι πιο αποτελεσματικό.

❖ Περιγραφή της διαδικασίας

Στην πρώτη επίσκεψη θα λάβετε το συμπλήρωμα διατροφής βιταμίνης D ή εικονικό σκεύασμα σε μορφή στοματικού εκνεφώματος το οποίο θα εφαρμόζεται καθημερινά για 3 μήνες. Θα ληφθεί επίσης δείγμα επιθηλιακών κυττάρων από την παρειά με τη χρήση αποστειρωμένου βαμβακοφόρου στυλεού, ούτως ώστε να μπορεί να πραγματοποιηθεί περαιτέρω ανάλυση με απώτερο σκοπό την ταυτοποίηση γενετικών πολυμορφισμών, αφού προηγηθεί ανωνυμοποίηση και αποταυτοποίηση του δείγματός σας. Επιπλέον, θα σας δοθεί δίαιτα, της οποίας η εφαρμογή θα ελέγχεται με ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων, αφού προηγηθεί εκπαίδευσή σας από έμπειρο διαιτολόγο. Η προσωπική παρακολούθηση θα γίνεται σε μηνιαία βάση. Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα υπολογίζονται κάποιοι δείκτες που σχετίζονται με την παχυσαρκία, κάθε αρχή του επόμενου μήνα. Κατα την ένταξη και στο τέλος της μελέτης θα καταγραφούν οι δείκτες που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τα επίπεδα της βιταμίνης D.

Κίνδυνοι:

Δεν υπάρχει κανένας γνωστός κίνδυνος.

Εμπιστευτικότητα:

Οι πληροφορίες που θα συλλεχθούν από αυτήν τη μελέτη θα παραμείνουν εμπιστευτικές και μόνο οι ερευνητές θα μπορούν να τις δουν. Τα ονόματα αλλά και τα προσωπικά σας στοιχεία δε θα αναφέρονται πουθενά ούτε είναι δυνατόν να αποκαλυφθούν.

Με ποιόν να επικοινωνήσω:

Αν έχετε οποιαδήποτε απορία τώρα ή αργότερα, παρακαλώ ρωτήστε τον ειδικό που σας ενημερώνει για τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή θελήσετε.

ΜΕΡΟΣ Β: Πιστοποιητικό συναίνεσης

Έχω διαβάσει τις πληροφορίες που αναφέρονται στο παρόν έντυπο. Είχα την ευκαιρία να υποβάλω ερωτήσεις σχετικά με αυτό και όλες οι ερωτήσεις που έθεσα έχουν απαντηθεί ικανοποιητικά. Συναινώ εθελοντικά να συμμετάσχω σε αυτήν την ερευνητική μελέτη.

Όνομα συμμετέχοντος: _____

Υπογραφή συμμετέχοντος: _____

Ημερομηνία: _____

Δήλωση του ερευνητή / ατόμου που λαμβάνει τη συγκατάθεση:

Έχω διαβάσει με ακρίβεια το φύλλο πληροφοριών στο δυνητικό συμμετέχοντα και έχω σιγουρευτεί ότι ο συμμετέχων κατανοεί τις διαδικασίες της μελέτης. Επιβεβαιώνω ότι ο συμμετέχων έλαβε την ευκαιρία να υποβάλει ερωτήσεις σχετικά με τη μελέτη και ότι όλες οι ερωτήσεις που τέθηκαν από τον συμμετέχοντα έχουν απαντηθεί σωστά και με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Επιβεβαιώνω ότι το άτομο δεν έχει εξαναγκαστεί να δώσει τη συγκατάθεσή του και ότι η συγκατάθεση δόθηκε ελεύθερα και οικειοθελώς.

Όνομα ερευνητή/ατόμου που λαμβάνει τη συγκατάθεση: _____

Υπογραφή ερευνητή/ατόμου που λαμβάνει τη συγκατάθεση: _____

Ημερομηνία: _____

Παρουσίαση μελέτης σε Διεθνή και Παγκόσμια Συνέδρια:

- “27th European and International Congress on Obesity”, *Dublin, Ireland*



European and International Congress on Obesity - 2020ECOICO <lookus@abstractagen Κατάργηση
Προς: nutrixen@yahoo.gr εγγραφής

Δευ, 17 Φεβ στις 11:18 π.μ. ★

Dear Dr. Konstantinos Xenos,

We would like to thank you for submitting an abstract to the **European and International Congress on Obesity** taking place between the **17th-20th of May, 2020** in Dublin, Ireland.

We are glad to inform you that your abstract titled as below has been accepted as an **Oral Presentation** to be presented at congress. Your presentation will take place in session INSERT TITLE, on INSERT DATE.

Your abstract will be published once you complete your registration. The deadline is **28 February 2020**. You can register via <https://www.ecoico2020.com/>.

Reference No: 0401

Title: Impact of vitamin D supplementation and VDR and ADR gene polymorphisms in weight loss diet outcomes

Type of Presentation: Oral

You will be informed about further details in relation to your presentation..

Please do not hesitate to contact us for any further assistance you may need.

We thank you for your participation and contributions to the ECOICO 2020 in advance and would like to assure you that we expect a successful and productive meeting.

If any questions please do not hesitate to contact with Ms. Dervisoglu via yasemindervisoglu@figurint.com.

Yours Sincerely,
Congress Organizing Committee

- “International Congress of Dietetics 2020”, *Cape Town, South Africa*



**INTERNATIONAL CONGRESS
OF DIETETICS 2020**
www.icda2020.com

Dear Mr Konstantinos Xenos,

Congratulations, your abstract/s has been **ACCEPTED** for the upcoming International Congress of Dietetics (ICD) taking place from 15 - 18 September 2020 at the Cape Town International Convention Centre (CTICC), Cape Town, South Africa.

Please view below your abstract results under **PAPER STATUS**.
(Kindly note that the committee's decision is final)

The Committee is working on the first draft programme and will be made available shortly, and will be sent to you - as well as placed on the Congress website - www.icda2020.com