



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Συσχέτιση της βιταμίνης D με το Σακχαρώδη Διαβήτη

POST GRADUATE THESIS

Association of vitamin D with Diabetes Mellitus

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ/NAME OF STUDENT

Αναστασία Μαρίνη

Anastasia Marini

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Μαρία Τράπαλη

Maria Trapali

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2022



Faculty of Health and Caring Professions

Department of Biomedical Sciences

Postgraduate program:

Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS
«Association of vitamin D with Diabetes Mellitus»

NAME OF STUDENT

Anastasia Marini

dml20043

anastasia.marini1@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

Maria Trapali

SECOND SUPERVISOR

Petros Karkalousos

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 3/10/2022

Ονόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Μαρία Τράπαλη

2^{ος} Εξεταστής Πέτρος Καρκαλούσος

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Αναστασία Μαρίνη του Βασιλείου, με αριθμό μητρώου dml20043 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Αναστασία Μαρίνη

Περίληψη

Εισαγωγή: Η διαθέσιμη βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην συγκέντρωση της βιταμίνης D και στην εμφάνιση και εξέλιξη του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 και 2.

Σκοπός: Στην παρούσα βιβλιογραφική εργασία γίνεται αναφορά στη βιταμίνη D με έμφαση στις πηγές πρόσληψης, στο ρόλο που διαδραματίζει στις λειτουργίες του οργανισμού, στην κατανομή και στον μεταβολισμό. Επίσης, γίνεται αναφορά στην παθογένεση και παθοφυσιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη καθώς και στις επιπλοκές του. Τέλος, αναφέρονται οι μηχανισμοί με τους οποίους δρα η βιταμίνη D προστατεύοντας τον οργανισμό από την εμφάνιση και εξέλιξη του Σακχαρώδη Διαβήτη.

Μέθοδος: Η συγγραφή της βιβλιογραφικής εργασίας πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα από βιβλιογραφικές αναφορές, έρευνες, μελέτες παρατήρησης και μετα-αναλύσεις που είναι δημοσιευμένες στο PubMed.

Αποτελέσματα: Οι υψηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D στο πλάσμα μειώνουν τα ποσοστά εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 και 2. Επίσης, σε περιπτώσεις που έχει ήδη εμφανιστεί η νόσος οι υψηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D δρουν ευεργετικά όσον αφορά στην εξέλιξη του και στην εμφάνιση περαιτέρω επιπλοκών.

Συμπεράσματα: Οι υψηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D μειώνουν τον επιπολασμό του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 και 2 και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Βιταμίνη D, VDR, 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃, Σακχαρώδης Διαβήτης, ινσουλίνη, β-κύτταρα παγκρέατος.

Abstract

Introduction: The available bibliography indicates that there is an association between the collection of vitamin D and the appearance and evolution of Diabetes Mellitus type 1 and 2.

Purpose: In the present bibliographic assignment there is a reference in vitamin D with emphasis in the intake sources, the role they play in the functions of an organism, in the allocation and metabolism. Furthermore, there is a reference in the pathogenesis and pathophysiology of Diabetes Mellitus as well as its complications. Finally, there are references concerning the mechanisms which play a part with vitamin D protecting an organism against the appearance and evolution of Diabetes Mellitus.

Method: The writing of the bibliographic assignment was conducted using data from bibliographic references, researches, studies, observations and post-analysis published on PubMed.

Results: the high collections of vitamin D inside plasma reduce the percentages of Diabetes Mellitus type 1 and 2. Moreover, in cases where the disease has already appeared, the high percentages of vitamin D play a beneficial part concerning the evolution and appearance of further complications.

Conclusions: High collections of vitamin D reduce the prevalence of Diabetes Mellitus type 1 and 2 and improve the quality of life to patients.

Key words: Vitamin D, VDR, 25(OH)D₃, 1, 25(OH)₂D₃, Diabetes Mellitus, insulin, b-cells pancreas.

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας	iv
Περίληψη	vi
Abstract	vii
Συνομογραφίες	xi
Πρόλογος	1
Κεφάλαιο 1	3
1. Εισαγωγή	3
1.1 Ο ρόλος των βιταμινών στη ζωή μας	3
1.2 Ιστορική αναδρομή ανακάλυψης βιταμινών	3
1.3 Βασική διάκριση βιταμινών	4
1.3.1 Υδατοδιαλυτές βιταμίνες	5
1.3.2 Λιποδιαλυτές βιταμίνες	5
Κεφάλαιο 2	7
2. Βιταμίνη D.....	7
2.1 Δομή βιταμίνης D	7
2.2 Ιστορική αναδρομή ανακάλυψης βιταμίνης D	8
2.3 Πηγές πρόσληψης βιταμίνης D	9
2.4 Ρόλος βιταμίνης D	10
2.5 Κατανόηση και Μεταβολισμός βιταμίνης D	13
2.6 Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση βιταμίνης D	20
2.7 Υπερβιταμίνωση και τοξικότητα βιταμίνης D	21
Κεφάλαιο 3	23
3. Σακχαρώδης Διαβήτης	23

3.1 Ιστορική αναδρομή σακχαρώδους διαβήτη	23
3.2 Εισαγωγή	26
3.3 Ορισμός Σακχαρώδους Διαβήτη	27
3.4 Ινσουλίνη	28
3.4.1 Εισαγωγή	28
3.4.2 Η φυσιολογική δράση της ινσουλίνης	29
3.4.3 Δράση γλυκόζης και έκκριση ινσουλίνης	30
3.5 Ταξινόμηση κατηγοριών ΣΔ.....	32
3.5.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1)	32
3.5.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2)	35
3.6 Επιπλοκές	36
3.6.1 Ενδοθήλιο	37
3.6.2 Διαβητικό πόδι	38
3.6.3 Καρδιαγγειακή νόσος	39
3.6.4 Διαβητική νευροπάθεια	40
3.6.5 Διαβητική νεφροπάθεια.....	42
3.6.6 Διαβήτης και οφθαλμός	42
3.7 Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ).....	43
3.7.1 Εισαγωγή	43
3.7.2 Παθοφυσιολογία ΣΔΚ.....	44
3.7.3 Παθογένεση ΣΔΚ.....	44
3.7.4 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΣΔΚ.....	45
3.7.5 Επιπλοκές που παρουσιάζονται στα νεογνά μητέρων με ΣΔΚ	45
3.7.6 Επιπλοκές που παρουσιάζονται στην μητέρα με ΣΔΚ	45
3.8 Ειδικοί τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη που οφείλονται σε άλλα αίτια.....	46
Κεφάλαιο 4	49

4. Η δράση της βιταμίνης D στην εμφάνιση και εξέλιξη του ΣΔ.....	49
4.1 Εισαγωγή	49
4.2 Βιταμίνη D και ΣΔτ1	49
4.3 Η δράση της βιταμίνης D στον ΣΔτ2.....	50
4.3.1 Η δράση της βιταμίνης D στη λειτουργία του παγκρέατος και στην έκκριση ινσουλίνης	51
4.3.2 Η βιταμίνη D στην αντίσταση στην ινσουλίνη	51
4.4 Η δράση της βιταμίνης D στον ΣΔΚ	53
Επίλογος	55

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
Βιταμίνη D ₂	Ergocalciferol	Εργοκαλσιφερόλη
25(OH)D ₃	Cholecalciferol	Χοληκαλσιφερόλη
1,25(OH) ₂ D ₃	Calcitriol	Καλσιτριόλη
VDBP	Vitamin D Binding Protein	Συνδετική πρωτεΐνη βιταμίνης D
PTH	Parathormone	Παραθορμόνη
CT	Calcitonin	Καλσιτονίνη
Ca	Calcium	Ασβέστιο
P	Phosphorus	Φώσφορος
NO	Nitric oxide	Μονοξείδιο του αζώτου ή νιτρικό οξείδιο
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase	Ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου
ROS	Reactive Oxygen Species	Δραστικές μορφές οξυγόνου
SOD	Superoxide Dismutase	Δισμουτάση του υπεροξειδίου
DCs	Dendritic Cells	Δενδριτικά κύτταρα
VDR	Vitamin D Receptor	Υποδοχέας βιταμίνης D
RXR	Retinoid X Receptor	Υποδοχέας ρετινοειδούς X
VDREs	Vitamin D Responsive Elements	Στοιχεία απόκρισης βιταμίνης D
BMI (ΔΜΣ)	Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
IR	Insulin Receptor	Υποδοχέας ινσουλίνης
FFAs	Free Fat Acids	Ελεύθερα λιπαρά οξέα
DKA	Diabetic Ketoacidosis	Διαβητική κετοξέωση
DFU	Diabetic Foot Ulcer	Διαβητικό έλκος ποδιού
ΣΝ		Στεφανιαία Νόσος
OEM		Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου

DPN	Diabetic Peripheral Neuropathy	Διαβητική περιφερική νευροπάθεια
IGF	Insulin-like Growth Factor	Ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας
PPARs β/δ	Peroxisome Proliferator Activated Receptors β/δ	Ενεργοποιημένοι υποδοχείς πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων β/δ

Πρόλογος

Η εμφάνιση του Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ) από τις αρχές του 21^{ου} αιώνα έχει λάβει ανησυχητικές διαστάσεις και εξελίσσεται σε μια «παγκόσμια επιδημία». Αποτελεί παγκόσμια απειλή για την υγεία καθότι προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις στο κοινωνικό σύνολο. Ο ΣΔ είναι μια μεταβολική διαταραχή με κύριο χαρακτηριστικό της τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Πιθανολογείται ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής τα τελευταία χρόνια όπως η αλλαγή των διατροφικών συνθηκών, η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή είναι παράγοντες που έχουν οδηγήσει στην αύξηση του επιπολασμού της.

Σύμφωνα με την «Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη» το 2021 ο αριθμός των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) ανερχόταν στα 1,2 εκατομμύρια άτομα και για τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) στα 536,6 εκατομμύρια. Εκτιμάται ότι ο αριθμός αυτών των περιστατικών τείνει να αυξηθεί σημαντικά μέχρι το 2030. Ο ΣΔ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών προσβάλλοντας συχνά το ενδοθήλιο, το καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα, τους νεφρούς, τους οφθαλμούς, τα κάτω άκρα, το γαστρεντερικό και ουρογεννητικό σύστημα. Το γεγονός αυτό κατατάσσει το ΣΔ στις πρώτες κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας με τα συστήματα υγείας ανά τον κόσμο να δίνουν μεγάλη έμφαση στη διαχείριση και αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών. Στις μέρες μας τα φαρμακευτικά σκευάσματα που είναι διαθέσιμα βελτιώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των συγκεκριμένων ασθενών καθώς επίσης και το προσδόκιμο ζωής τους.

«Κάλλιον του θεραπεύειν το προλαμβάνειν», υποστήριζε ο Ιπποκράτης. Καθώς η πρόληψη της νόσου είναι σημαντικότερη και προτιμότερη της φαρμακευτικής αγωγής καταβάλλονται σημαντικές προσπάθειες και πραγματοποιούνται μελέτες με στόχο να προσδιοριστούν καινοτόμες προσεγγίσεις. Κεντρικό θέμα μελέτης των τελευταίων ετών αποτελούν τροποποιήσεις περιβαλλοντικών και διατροφικών παραγόντων οι οποίοι θα προλαμβάνουν την εμφάνιση και εξέλιξη του ΣΔ κάτι το οποίο θα οδηγήσει παράλληλα στην μείωση των δαπανών των συστημάτων υγείας.

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη D εκτός από τον κεντρικό της ρόλο στη διατήρηση της υγείας των οστών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη του ΣΔτ1 και ΣΔτ2. Στην παρούσα μελέτη θα γίνει αναφορά στη βιταμίνη D όπου θα αναλυθούν κυρίως ο ρόλος που επιτελεί στον ανθρώπινο οργανισμό, οι πηγές πρόσληψης και ο μεταβολισμός της. Επίσης, θα αναλυθεί η δράση της ινσουλίνης, η

παθοφυσιολογία των δύο τύπων ΣΔ και οι επιπλοκές ως απόρροια της υπεργλυκαιμίας. Με τον συνδυασμό των ανωτέρω θα αναφερθεί η δράση της βιταμίνης D στην παθογένεση και στην πρόληψη της εμφάνισης και εξέλιξης των δύο τύπων ΣΔ από την ενδομήτρια ακόμα ζωή μέχρι και την ενήλικη.

Κεφάλαιο 1

1. Εισαγωγή

1.1 Ο ρόλος των βιταμινών στη ζωή μας

Οι βιταμίνες είναι οργανικές ενώσεις με υψηλή βιολογική αξία για τον ανθρώπινο οργανισμό. Συμμετέχουν και ρυθμίζουν πολλές βιοχημικές αντιδράσεις του οργανισμού για τη διατήρηση της ομοιοστασίας και της υγείας. Συμμετέχουν στην σύνθεση DNA και των λιπαρών οξέων, δρουν ως αντιοξειδωτικά, συμβάλλουν στην ανάπτυξη των οστών, στην πήξη του αίματος, στην αιμοποίηση, στο ανοσοποιητικό σύστημα, στην σωστή λειτουργία των νεύρων και της καρδιάς. Οι βιταμίνες δεν συντίθενται από τον ίδιο τον οργανισμό, αλλά προσλαμβάνονται μέσω των τροφών τόσο από τις ζωικές τροφές όσο και από τις φυτικές. Συμβολίζονται με γράμματα του λατινικού αλφαβήτου αλλά παράλληλα τους έχουν δοθεί και χημικές ονομασίες.¹

Δημιουργός της λέξης «vitamine» ήταν ο βιοχημικός Casimir Funk το 1912. Προέρχεται από τις λέξεις «vita» που σημαίνει «ζωή» και «amine», δηλαδή «αμίνη» καθώς η πρώτη βιταμίνη που προσδιορίστηκε περιείχε άζωτο.²

1.2 Ιστορική αναδρομή ανακάλυψης βιταμινών

Η πρώτη αναφορά στις βιταμίνες έγινε το 1747, όταν ο James Lind, Σκωτσέζος ναυτικός χειρουργός, ανακάλυψε ότι το σκορβούτο, γνωστό και αρκετά επικίνδυνο για τους ναυτικούς της εποχής, μπορούσε να προληφθεί από τη βρώση λεμονιών και πορτοκαλιών. Το 1795 ο βρετανός γιατρός του ναυτικού Gilbert Blane ζήτησε από το προσωπικό του Βρετανικού Πολεμικού να καταναλώνει καθημερινώς και υποχρεωτικώς εσπεριδοειδή. Το σκορβούτο σταδιακά άρχισε να περιορίζεται και να αποτελεί παρελθόν χωρίς, όμως, να γνωρίζουν ακριβώς το συστατικό που έδρασε ευεργετικά. Το 1928, ο Ούγγρος βιοχημικός Albert von Szent – Györgyi Nagyrápolt απομόνωσε μια ουσία από τα επινεφρίδια ονομάζοντάς την «εξουρονικό οξύ». Το 1932 ο Βρετανός χημικός Walter Haworth προσδιόρισε τη χημική δομή του «εξουρονικού οξέος», την μετονόμασε σε «ασκορβικό οξύ» και τον επόμενο χρόνο κατάφερε την συνθετική παραγωγή του. Το «ασκορβικό οξύ» σήμερα είναι γνωστό με την ονομασία L-ασκορβικό οξύ ή βιταμίνη C.³

Το 1886 οι Ολλανδοί Cornelis Pekelharing και Comeliw Winkler αποφάσισαν να μελετήσουν την ασθένεια beri-beri η οποία προκαλούσε νευρολογικές, εγκεφαλικές και καρδιαγγειακές διαταραχές. Παράλληλα, ο Ολλανδός γιατρός Christiaan Eijkman εργαζό-

ταν σε ένα εργαστήριο στην Ινδονησία οι εγκαταστάσεις του οποίου ήταν στο στρατιωτικό νοσοκομείο της περιοχής. Παρατήρησε, κατά τύχη, ότι όταν ο μάγειρας τάζε τα κοτόπουλα με λευκό αποφλοιωμένο ρύζι παρουσίαζαν συμπτώματα πολυνευρίτιδας σε αντίθεση με αυτά που έτρωγαν καφέ μη αποφλοιωμένο ρύζι. Την ίδια διαπίστωση έκανε και στους ανθρώπους. Η ουσία αυτή ήταν μέχρι τότε άγνωστη ενώ σήμερα είναι γνωστή ως θειαμίνη ή βιταμίνη Β₁.⁴

Το 1912, ο βιοχημικός Casimir Funk έδωσε τον ορισμό «βιταμίνη». Τη χαρακτήρισε ως το συστατικό που βρίσκεται στις τροφές και είναι απαραίτητο για τη ζωή. Η ανεπάρκεια αυτών των συστατικών μπορεί να δημιουργήσει σοβαρές δυσλειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό ή ακόμα και θάνατο.⁵ Για το λόγο αυτό ο Casimir Funk καλείται «πατέρας της θεραπείας με βιταμίνες».²

Το 1913, δύο ομάδες ερευνητών, χωρίς προηγούμενη συμφωνία, πραγματοποίησαν παρόμοια πειράματα. Οι Elmer McCollum και Margaret Davis, από το Πανεπιστήμιο του Wisconsin και οι Thomas Osborne και Lafayette Mendel, από το Πανεπιστήμιο του Yale, χρησιμοποίησαν ποντίκια ως πειραματόζωα για να κατανοήσουν την ανεπάρκεια ορισμένων ουσιών και τις συνέπειές της. Τα αποτελέσματα οδήγησαν στην ανακάλυψη της βιταμίνης Α.⁶

Το 1922 οι Herbert McLean Evans και Katharine Scott Bishop ανακάλυψαν για πρώτη φορά τη βιταμίνη Ε. Το 1935 απομονώθηκε για πρώτη φορά σε καθαρή μορφή από τους Evans και Gladys Anderson. Η αρχική ονομασία της ήταν «τοκοφερόλη» προερχόμενη από τις ελληνικές λέξεις «τόκος», δηλαδή γέννηση και «φέρειν» καθότι αρχικά είχε αναγνωριστεί ως ευεργετικός παράγοντας γονιμότητας στους αρουραίους. Η δε κατάληξη «όλη» υποδηλώνει ότι πρόκειται για αλκοόλη.^{7,8}

1.3 Βασική διάκριση βιταμινών

Οι βιταμίνες διακρίνονται με βάση τη διαλυτότητά τους στο νερό σε υδατοδιαλυτές και λιποδιαλυτές. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι η περίσσεια των υδατοδιαλυτών βιταμινών αποβάλλεται από το σώμα με τα ούρα. Αντιθέτως, η περίσσεια των λιποδιαλυτών βιταμινών αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό κυρίως και λιγότερο στο ήπαρ. Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες περιλαμβάνουν τις βιταμίνες του συμπλέγματος Β και τη βιταμίνη C. Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες είναι οι Α, D, Ε και Κ.⁹

1.3.1 Υδατοδιαλυτές βιταμίνες

Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες είναι διαλυτές στο νερό και ανήκουν στις οργανικές ετεροκυκλικές ενώσεις. Πρόκειται για μόρια που περιέχουν υδρογόνο, οξυγόνο και άνθρακα, ενώ μερικά από αυτά περιέχουν θείο, άζωτο και κοβάλτιο. Σε αυτήν την κατηγορία βιταμινών περιλαμβάνονται η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) και οι βιταμίνες του συμπλέγματος B οι οποίες πιο αναλυτικά είναι οι: B₁ (θειαμίνη), B₂ (ριβοφλαβίνη), B₃ (νιασίνη), B₅ (παντοθενικό οξύ) και B₆ (πυριδοξίνη), B₇ (βιοτίνη) και B₉ (φολικό οξύ) και B₁₂ (κυανοκοβαλαμίνη).¹⁰

Ο ανθρώπινος οργανισμός δεν δύναται να συνθέσει τις υδατοδιαλυτές βιταμίνες. Για το λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η λήψη τους από τις τροφές. Πρόκειται για ενώσεις με υψηλή βιολογική αξία διότι συμμετέχουν στην μεταφορά ενέργειας και δρουν ως ρυθμιστές σε διάφορες αντιδράσεις κατά τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των υδατανθράκων και των λιπών. Στην ελεύθερη μορφή τους οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες είναι ανενεργές και ενεργοποιούνται όταν συνδεθούν ενζυμικά. Αφού σχηματιστεί ένα ενεργό συνένζυμο πρέπει να συνδεθούν με την κατάλληλη πρωτεΐνη έτσι ώστε να μπορέσουν να πραγματοποιηθούν οι περαιτέρω βιοχημικές αντιδράσεις. Η υπερβολική πρόσληψη αυτών των βιταμινών δεν εγκυμονεί κίνδυνο για τοξικότητα καθώς, όπως προαναφέρθηκε, οι πλεονάζουσες ποσότητες αποβάλλονται από τον οργανισμό κυρίως με τα ούρα και λιγότερο μέσω των περιττωμάτων. Έχει διαπιστωθεί ότι αυτές οι βιταμίνες καθότι ευαίσθητες σε υψηλές θερμοκρασίες καταστρέφονται εύκολα με το μαγείρεμα και την αποθήκευση (κατάψυξη, κονσερβοποίηση).¹¹

1.3.2 Λιποδιαλυτές βιταμίνες

Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες είναι αδιάλυτες στο νερό αλλά διαλυτές στα λίπη και τα έλαια και τους διαλύτες τους. Ανήκουν στα ισοπρενοειδή και στα λιποειδή. Στις λιποδιαλυτές κατατάσσονται οι βιταμίνες A, D, E και K.

Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες βρίσκονται κυρίως στο κρέας, το συκώτι, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, το βούτυρο, τις σαρδέλες, το σολωμό καθώς και στα πράσινα λαχανικά. Συμμετέχουν σε αντιδράσεις του μεταβολισμού των δομικών συστατικών του οργανισμού. Επίσης, παίζουν καθοριστικό ρόλο σε διεργασίες που αφορούν στην όραση, στην υγεία των οστών, στην ανοσολογική λειτουργία και στην πήξη του αί-

ματος. Έχουν δράση αντιοξειδωτική, αντικαρκινική, αντιδιαβητική, αντιυπερτασική και νευροπροστατευτική.¹²⁻¹⁴

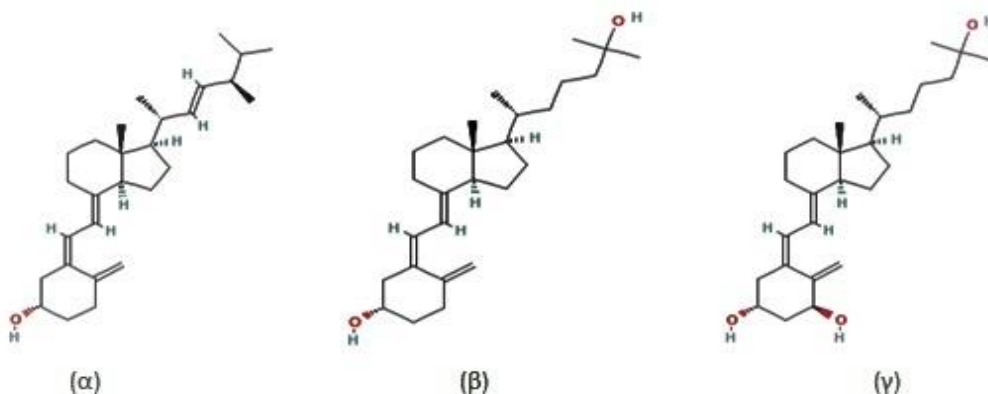
Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες για να απορροφηθούν από το γαστρεντερικό σωλήνα απαιτούν την παρουσία χολικών αλάτων και παγκρεατικής λιπάσης. Η διαταραχή στην έκκριση αυτών των πεπτικών υγρών επηρεάζει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών και μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψή τους. Επομένως, είναι απαραίτητη η λήψη κάποιας ποσότητας λίπους. Στη συνέχεια, μεταφέρονται στη λέμφο μαζί με τα χυλομικρά, ενώ η μεταφορά τους στο αίμα γίνεται με τη βοήθεια πρωτεϊνών-φορέων ή λιποπρωτεϊνών. Όπως προαναφέρθηκε, πρόκειται για βιταμίνες που αποθηκεύονται σε πολύ μεγάλο ποσοστό κυρίως στο λιπώδη ιστό και λιγότερο στο ήπαρ, ενώ απεκκρίνονται κυρίως μέσω των περιττωμάτων. Για το λόγο αυτό, ο οργανισμός μπορεί να επιβιώσει για κάποιο χρονικό διάστημα χωρίς την πρόσληψη των βιταμινών αυτών. Η πρόσληψη μεγάλης συγκέντρωσης λιποδιαλυτών βιταμινών οδηγεί σε υπερβιταμίνωση και πολλές φορές σε τοξικά φαινόμενα.¹⁵

Κεφάλαιο 2

2. Βιταμίνη D

2.1 Δομή βιταμίνης D

Η βιταμίνη D είναι μια στεροειδής ορμόνη που κυκλοφορεί σε δύο μορφές στον ανθρώπινο οργανισμό: ως D_2 ή εργοκαλσιφερόλη και ως D_3 ή χοληκαλσιφερόλη. Η δραστική μορφή της βιταμίνης D είναι η $1,25(OH)_2D_3$ ή καλσιτριόλη. Στις παρακάτω εικόνες (βλ. Εικ. 1α, 1β, 1γ) παρατίθενται η χημική δομή και ο συντακτικός τύπος της εκάστοτε μορφής.



Εικόνα 1α. Χημική δομή βιταμίνης D_2 (εργοκαλσιφερόλη).

Συντακτικός τύπος: $C_{28}H_{44}O$ ¹⁶

Εικόνα 1β. Χημική δομή βιταμίνης $25(OH)D_3$ (χοληκαλσιφερόλη) .

Συντακτικός τύπος: $C_{27}H_{44}O_3$ ¹⁷

Εικόνα 1γ. Χημική δομή βιταμίνης $1,25(OH)_2D_3$ (καλσιτριόλη).

Συντακτικός τύπος: $C_{27}H_{44}O_2$ ¹⁸

Χημικά είναι δύο λιποδιαλυτές αλκοόλες που σχηματίζονται από την υπεριώδη ακτινοβολία (ηλιακό φως) επί των στερολών που υπάρχουν στο ανθρώπινο δέρμα.

Η βιταμίνη D_2 είναι φυτικής προέλευσης και έχει ως πρόδρομη ένωση την εργοστερόλη από την οποία και σχηματίζεται με την επίδραση της φωτεινής ακτινοβολίας UVB. Καθώς έχει χαμηλή συγγένεια με την πρωτεΐνη που δεσμεύει τη βιταμίνη D (Vita-

min D Binding Protein-VDBP) η απομάκρυνση της από τον ανθρώπινο οργανισμό γίνεται με ταχύς ρυθμούς.

Η βιταμίνη D₃ είναι ζωικής προέλευσης και έχει ως πρόδρομη ένωση την 7- δε-ϋδρο-χοληστερόλη από την οποία και συντίθεται στα ζωικά επιδερμικά κύτταρα κατά την επίδραση της φωτεινής ακτινοβολίας. Η δραστική της μορφή είναι η 1,25(OH)₂D₃.¹⁹

2.2 Ιστορική αναδρομή ανακάλυψης βιταμίνης D

Το 1918 ο Sir Edward Mellanby εργαζόταν στην Μεγάλη Βρετανία. Η ραχίτιδα, γνωστή και ως Αγγλική ασθένεια αποτελούσε σοβαρό πρόβλημα της εποχής και λάμβανε διαστάσεις «επιδημίας». Προσπάθησε να αποδείξει ότι μπορούσε να «προκαλέσει» τη δημιουργία ραχίτιδας, ταΐζοντας σκύλους με νιφάδες βρώμης, η οποία αποτελούσε βασική διατροφική συνήθεια των κατοίκων του Ηνωμένου Βασιλείου. Ωστόσο, τα σκυλιά διέμεναν σε εσωτερικούς χώρους μακριά από το φως του ήλιου. Η επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας στην εμφάνιση και εξέλιξη της ραχίτιδας ήταν ένας άγνωστος έως τότε παράγοντας αλλά παράλληλα και βασικός τον οποίο δεν είχε λάβει υπ' όψιν. Το αποτέλεσμα ήταν τα σκυλιά να αναπτύξουν ραχίτιδα, η οποία έχει κοινά γνωρίσματα με την ραχίτιδα στον άνθρωπο. Θεωρώντας ότι η έλλειψη της βιταμίνης Α ήταν υπεύθυνη για την εμφάνιση της νόσου χορηγούσε μουρουνέλαιο και κατάφερε να τη θεραπεύσει.

Ο Mc Collum, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της μελέτης του Mellanby, προσπάθησε να αποδείξει ότι όντως η βιταμίνη Α ήταν το συστατικό για τη θεραπεία της ραχίτιδας. Βασική αρχή της μεθόδου του πειράματος του ήταν να καταστρέψει τη βιταμίνη Α από το μουρουνέλαιο με έγχυση οξυγόνου και θέρμανση. Η ραχίτιδα, όμως, εξακολουθούσε να θεραπεύεται όσο συνεχιζόταν η χορήγηση του μουρουνέλαιου. Ο McCollum κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτή θεραπεία οφειλόταν σε κάποιο άλλο συστατικό.

Το 1920 οι Hulshinsky και Chick απέδειξαν ότι τα ραχιτικά παιδιά θα μπορούσαν να θεραπευτούν αποκλειστικά με έκθεση στο φως του ήλιου ή τεχνητά παραγόμενο υπεριώδες φως. Οι Steenbock και Black ανακάλυψαν ότι όχι μόνο η επίδραση της ακτινοβολίας στο δέρμα των ζώων αλλά και αυτή που δεχόταν τα τρόφιμα που κατανάλωναν μείωναν την εμφάνιση της ραχίτιδας.

Η χημική δομή της βιταμίνης D₂ προσδιορίστηκε το 1931 από την ερευνητική ομάδα του Askew και η χημική δομή της βιταμίνης D₃ προσδιορίστηκε από την ερευνητι-

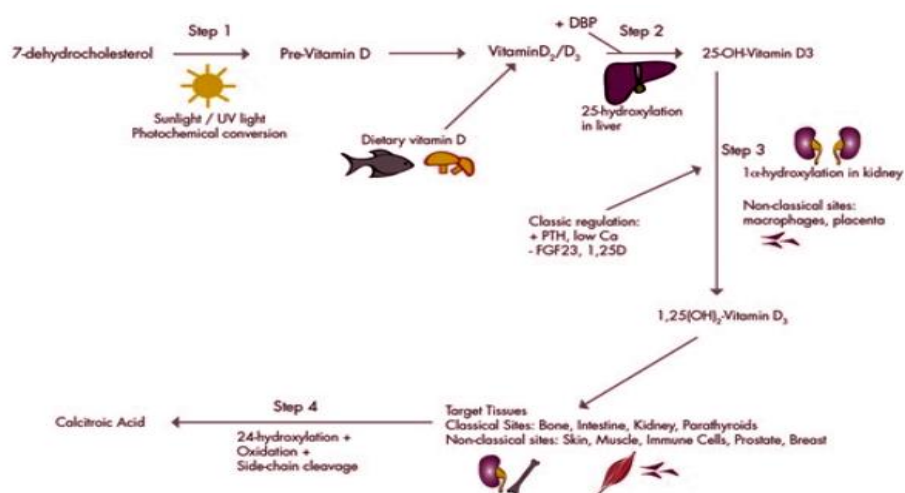
κή ομάδα του καθηγητή Adolf Windaus στη Γερμανία. Το 1928 ο A.Windaus τιμήθηκε με το βραβείο Νόμπελ Χημείας για τις μελέτες του σχετικά με τις στερόλες και την σχέση τους με τις βιταμίνες.

Η βιταμίνη D ταξινομείται ως βιταμίνη ακόμη και τώρα. Ωστόσο, μελέτες των τελευταίων ετών έδειξαν ότι στην πραγματικότητα είναι προ-ορμόνη και όχι βιταμίνη.^{20, 21, 22}

2.3 Πηγές πρόσληψης βιταμίνης D

Η βιταμίνη D σε ποσοστό 20% προσλαμβάνεται από τις τροφές, όπως τα λιπαρά ψάρια (σολωμός, σαρδέλα, σκουμπρί, ρέγγα, τόνος), μωρουνέλαιο, κρόκος αυγού, συκώτι, γάλα, τυρί, βούτυρο, γαλακτοκομικά, ενισχυμένη μαργαρίνη, ψωμί, μανιτάρια. Τα τελευταία χρόνια οι εταιρείες παραγωγής τροφίμων και οι γαλακτοβιομηχανίες εμπλουτίζουν τα προϊόντα τους (κυρίως δημητριακά, μαργαρίνη γάλα, γιαούρτι) με βιταμίνη D. Το μωρουνέλαιο και το συκώτι ενώ αποτελούν πολύ καλή πηγή βιταμίνης D, δεν συνιστώνται στην εγκυμοσύνη καθώς περιέχουν αρκετά υψηλά επίπεδα βιταμίνης A.^{23, 24}

Η διαιτητική πρόσληψη δεν είναι η μοναδική πηγή καθώς μπορεί να παράγεται και στο δέρμα μετά από έκθεση στο ηλιακό φως (UVB σε μήκος κύματος 290-315nm) σε ποσοστό 80%. (βλ. Εικ. 2)



Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση των δύο πηγών βιταμίνης D, ηλιακή ακτινοβολία και διαιτητική πρόσληψη.²⁵

2.4 Ρόλος βιταμίνης D

Η κύρια λειτουργία της βιταμίνης D είναι η διασφάλιση της μυοσκελετικής υγείας. Η βιταμίνη D είναι ο κύριος παράγοντας ο οποίος συμβάλλει στη ρύθμιση της συγκέντρωσης του ασβεστίου αυξάνοντας την απορρόφηση του από το έντερο. Μαζί με τις ορμόνες παραθορμόνη (PTH) και την καλσιτονίνη (CT) μεσολαβεί στον μεταβολισμό του ασβεστίου (Ca) και του φωσφόρου (P) στους ιστούς-στόχους, συμπεριλαμβανομένων του εντέρου, των οστών και των νεφρών. Η μείωση του ασβεστίου στην κυκλοφορία του αίματος διεγείρει την PTH η οποία αυξάνει την παραγωγή της βιταμίνης D και την απορρόφηση του ασβεστίου.^{26, 27}

Η βέλτιστη πρόσληψη και απορρόφηση ασβεστίου είναι απαραίτητη για την ανοργανοποίηση των οστών. Διαδραματίζει κύριο ρόλο στην πρόληψη της ραχίτιδας στα βρέφη και στα παιδιά και στην πρόληψη της οστεοπόρωσης και των καταγμάτων στον ηλικιωμένο πληθυσμό.²⁸

Ο ρόλος της δεν περιορίζεται μόνο στην ομοιοστασία των οστών. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον για το ρόλο της και τα ευεργετικά αποτελέσματα της στην συνολική λειτουργία του οργανισμού. Ποικίλες μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους των τελευταίων ετών έχουν αναδείξει τη δράση της σε πολλά όργανα και συστήματα του οργανισμού. (βλ. Εικ. 3)

Η βιταμίνη D χαρακτηρίζεται ως ισχυρός αντιοξειδωτικός παράγοντας στην προστασία του ενδοθηλίου. Η ακεραιότητα της δομής και η σωστή λειτουργία του ενδοθηλίου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (NO), καθώς αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, η οποία ρυθμίζεται από το eNOS (Endothelial nitric oxide synthase) υπό τη δράση της D. Ωστόσο, υπό την επίδραση ελευθέρων ενεργών ριζών οξυγόνου και οξειδωτικού στρες καταστέλλεται η σύνθεση NO και ευνοείται η αποικοδόμηση του οπότε και μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητά του. Η δράση της βιταμίνης D έγκειται στην εξουδετέρωση του NADPH που παράγει δραστικές ρίζες οξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS) αλλά και στην ενίσχυση της δράσης των αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου (superoxide dismutase-SOD) και καταλάση.²⁹

Η βιταμίνη D συμμετέχει στη διαφοροποίηση των μυϊκών κυττάρων. Ως εκ τούτου, η ανεπάρκεια της μπορεί να οδηγήσει σε λιπώδη εκφύλιση των μυϊκών ινών τύπου II με αποτέλεσμα την μείωση της σωματικής δύναμης και απόδοσης. Ακόμα, μπορεί να επηρεάσει τη διάμετρο και τον αριθμό των μυϊκών ινών τύπου II. Η ανεπάρκεια των επι-

πέδων της οδηγεί σε μείωση έκφρασης του γονιδίου VDR, σε ατροφία των μυϊκών ινών τύπου ΙΙα και τελικά σε μυοπάθεια. Η βιταμίνη D διεγείρει την σύνθεση συγκεκριμένων πρωτεϊνών που οδηγούν σε αύξηση της μυϊκής μάζας και της σωματικής δύναμης. Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D επηρεάζει θετικά τους σκελετικούς μύες.^{30, 31}

Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στη δράση της ως ισχυρός ρυθμιστής του ανοσοποιητικού συστήματος. Με τη δράση στα Τ-λεμφοκύτταρα ενισχύονται οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις του οργανισμού. Η παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών αυξάνεται, όπως IL-10 και μειώνεται η παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-21. Δρώντας στα Β-λεμφοκύτταρα ενισχύεται η παραγωγή πλασματοκυττάρων και εν συνεχεία η δημιουργία ανοσοσφαιρινών. Επίσης, αναστέλλεται η διαφοροποίηση, ωρίμανση και η δράση των δενδριτικών κυττάρων (dendritic cells-DC) ρυθμίζοντας με τον τρόπο αυτό τις αντιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος στα αυτοάνοσα νοσήματα. Τα ώριμα DCs ενεργοποιούν τα Τ κύτταρα και διεγείρουν την ανοσολογική απάντηση σε αντίθεση με τα ανώριμα DCs που συμβάλλουν στην ανοσολογική ανοχή. Οι ανοσολογικοί αυτοί μηχανισμοί σχετίζονται κυρίως με τα αυτοάνοσα νοσήματα και κυρίως με την εμφάνιση και εξέλιξη του ΣΔτ1 που θα εξετάσουμε σε επόμενο κεφάλαιο.³²

Πρόσφατες έρευνες συσχετίζουν τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D με την εμφάνιση αυτοάνοσων ασθενειών του θυρεοειδούς αδένα, όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η νόσος του Graves και η δημιουργία όγκων του θυρεοειδούς αδένα.³³

Εντυπωσιακή είναι η επίδραση της βιταμίνης D στη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των αιμοποιητικών κυττάρων. Η συγκέντρωση της αξιολογείται ιδιαίτερως στους ασθενείς με κακοήθεια του αιμοποιητικού ιστού. Επίσης, καθότι ρυθμιστής του ανοσολογικού συστήματος, η συγκέντρωσή της αξιολογείται και σε περιστατικά ασθενών που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Ρυθμίζοντας την ανοσολογική απόκριση μπορεί να προφυλάξει τον μεταμοσχευμένο ασθενή από τον κίνδυνο της νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή.³⁴

Έχει διαπιστωθεί η συμμετοχή της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της στην έκφραση και ρύθμιση ποικίλων πρωτεϊνών του εγκεφάλου. Η δράση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα να επηρεάζονται διάφορες βιολογικές λειτουργίες του εγκεφάλου με σημαντικότερες την ανάπτυξη του, την μάθηση, την μνήμη, την κοινωνική συμπεριφορά, τον κινητικό έλεγχο.³⁵ Επίσης, σχετίζεται με την εμφάνιση και εξέλιξη πολλών ασθενειών του

νευρικού συστήματος όπως άνοια, νόσος Alzheimer³⁶, νόσος του Parkinson.³⁷ Ιδιαίτερως σημαντική είναι η συμβολή της στην προστασία του νευρικού συστήματος με την συμμετοχή της στην ανάπτυξη νέων νευρικών κυττάρων, την έκφραση νευροτροφικών παραγόντων, την αποτοξίνωση³⁸ όπως επίσης και στην ακεραιότητα της λειτουργίας του ΚΝΣ καθώς τα χαμηλά της επίπεδα έχουν συσχετιστεί με νευροψυχιατρικές διαταραχές.³⁹

Τα επίπεδα της βιταμίνης D φαίνεται να έχουν προστατευτική δράση έναντι της εμφάνισης σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ). Οι ερευνητές θεωρούν ότι η βιταμίνη D επιδρά στα γονίδια που ευθύνονται για την ΣΚΠ. Δεν έχει βρεθεί ακόμα ο πλήρης μηχανισμός δράσης ούτε εάν αυτή η προστατευτική δράση επηρεάζεται από τη λήψη συμπληρωμάτων κατά τη διάρκεια της κύησης ή της παιδικής ηλικίας. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D φαίνεται να μειώνουν τις υποτροπές της νόσου στους ήδη πάσχοντες από ΣΚΠ κατά 50-70%.^{40, 41}

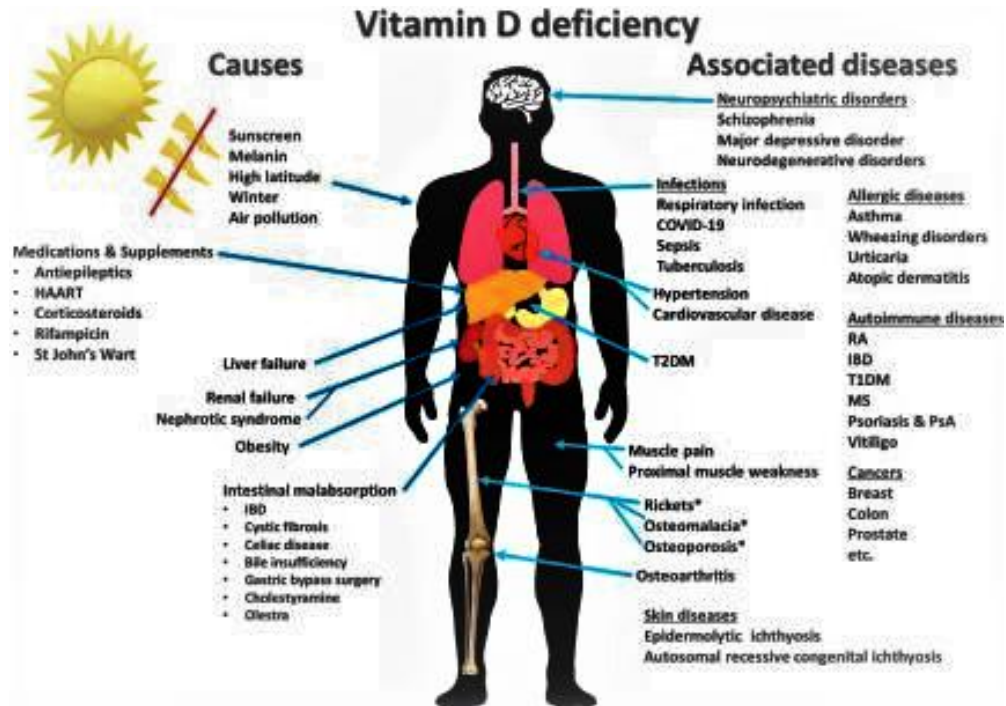
Πληθώρα μελετών σε διαφορετικούς πληθυσμούς έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη D έχει αντικαρκινικές ιδιότητες. Υπάρχει μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην έκθεση στο ηλιακό φως και στην συγκέντρωση της βιταμίνης D με την εμφάνιση και εξέλιξη 18 διαφορετικών τύπων καρκίνου μεταξύ των οποίων του μαστού, προστάτη και παχέος εντέρου.⁴²

Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπους και πειράματα σε ποντίκια έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D αυξάνουν τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνη οδηγώντας σε υπέρταση. Η διατήρηση των επιπέδων της σε φυσιολογικά όρια στο πλάσμα θα μπορούσε να αποτελεί ευεργετικό παράγοντα για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα.⁴³

Επίσης, ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της κύησης. Πρόσφατες έρευνες έχουν αποδείξει ότι η βιταμίνη D παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφύτευση του πλακούντα και στην ομαλή ανάπτυξη του εμβρυϊκού σκελετού. Τα χαμηλά επίπεδα της αποτελούν υψηλό παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού και υψηλού ποσοστού καισαρικής τομής. Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα έχουν συσχετιστεί με τη γέννηση μικρόσωμων νεογνών με σκελετικά προβλήματα, νεογνική υπασβεστιαμία, επιληπτικές κρίσεις, άσθμα, εμφάνιση ΣΔτ1 και επιπτώσεις στο ανοσολογικό σύστημα.^{23, 44}

Όσον αφορά στον ΣΔτ2 μελέτες που έχουν γίνει σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους έχουν αποδείξει ότι η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εύρυθμη

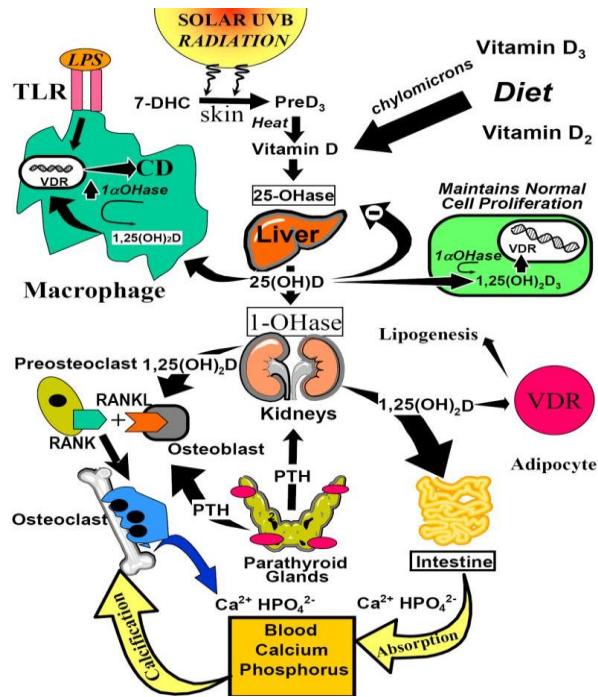
λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, στην έκκριση ινσουλίνης καθώς και στην αύξηση της ευαισθησίας των ιστών-στόχων στην ινσουλίνη. Ο ρόλος αυτός θα αναπτυχθεί αναλυτικότερα σε επόμενα κεφάλαια.⁴⁵⁻⁴⁷



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση του ρόλου της βιταμίνης D στον ανθρώπινο οργανισμό.⁴⁸

2.5 Κατανόηση και Μεταβολισμός βιταμίνης D

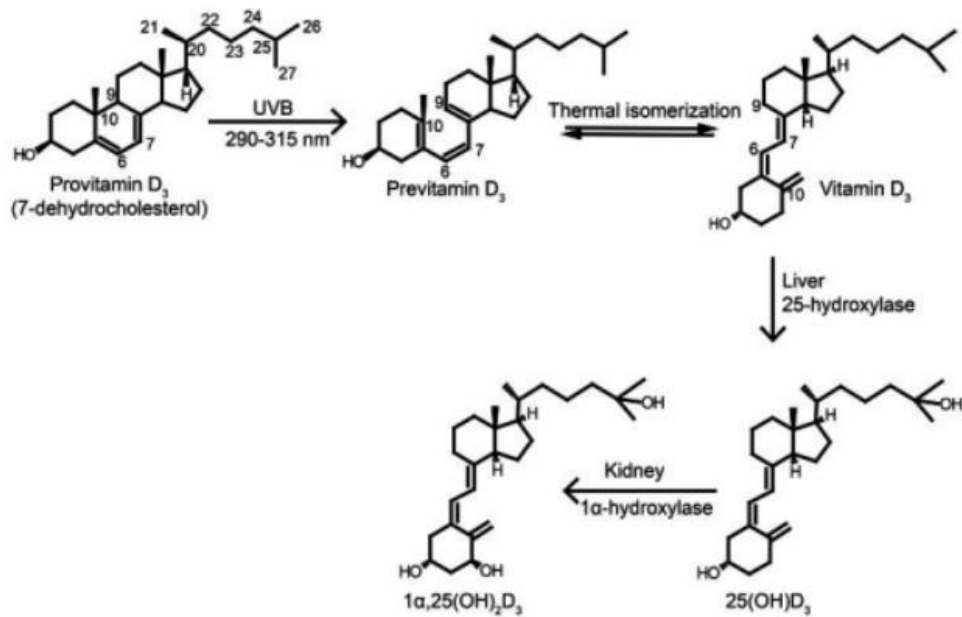
Η λιπόφιλη φύση της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της εξηγεί την κατανομή της στο λιπώδη ιστό και την αργή απομάκρυνσή της από τον οργανισμό (χρόνος ημιζωής περίπου δύο μήνες). Η μελέτη της κατανομής έγινε αντιληπτή με τη χορήγηση ενέσιμης ραδιενεργούς χοληκαλσιφερόλης η οποία όπως διαπιστώθηκε απομακρύνθηκε γρήγορα από το αίμα και κατανεμήθηκε στους ιστούς. Η υψηλότερη συγκέντρωση ραδιενέργειας και της βιολογικά δραστικής μορφής της βιταμίνης παρατηρήθηκαν κυρίως στο λιπώδη ιστό και στους γραμμωτούς μύες. Σε συγκεντρώσεις 25-200 nmol/L ο χρόνος ημιζωής της 25(OH)D₃ είναι περίπου 15 ημέρες και της 1,25(OH)₂D₃ αντίστοιχα περίπου 15 ώρες.^{49, 50}



Εικόνα 4. Μεταβολισμός βιταμίνης D.⁵¹

Όπως προαναφέρθηκε, η πρόσληψη της βιταμίνης D γίνεται από ορισμένες τροφές και παράλληλα παράγεται από το δέρμα μέσω της επίδρασης της ηλιακής ακτινοβολίας (UVB σε μήκος κύματος 290-315nm).

Αναφορικά με την έκθεση του δέρματος στην ηλιακή ακτινοβολία λαμβάνει χώρα μια σειρά βιοχημικών διεργασιών η οποία περιλαμβάνει αρχικά την φωτόλυση της δερματικής 7-δεϋδροχοληστερόλης (provitamin D) σε previtamin D₃ η οποία ακολουθείται από θερμικό ισομερισμό και μετατροπή σε βιταμίνη D. Σε αυτό το στάδιο λόγω του ότι η μορφή της είναι ακόμα βιολογικά ανενεργή θα πρέπει να μεταβολιστεί στις βιολογικά ενεργές της μορφές ώστε να μπορέσει να απορροφηθεί από τον οργανισμό και να είναι επωφελής. (βλ. Εικ. 5)



Εικόνα 5. Μεταβολική οδός ενεργοποίησης βιταμίνης D₃ από την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας.

Όσον αφορά στη διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης D μετά τη λήψη της από την τροφή εισέρχεται στο στομάχι και στη συνέχεια απορροφάται από το δωδεκαδάκτυλο υπό την επίδραση των χολικών αλάτων και της παγκρεατικής λιπάσης. Αφού απορροφηθούν από τα κύτταρα του εντέρου μαζί με τα χυλομικρά μεταφέρονται στο λεμφικό σύστημα για να ακολουθήσει η είσοδός τους στην κυκλοφορία του αίματος. Σ' αυτό το στάδιο η βιταμίνη D βρίσκεται ακόμα σε ανενεργή μορφή.^{15, 52}

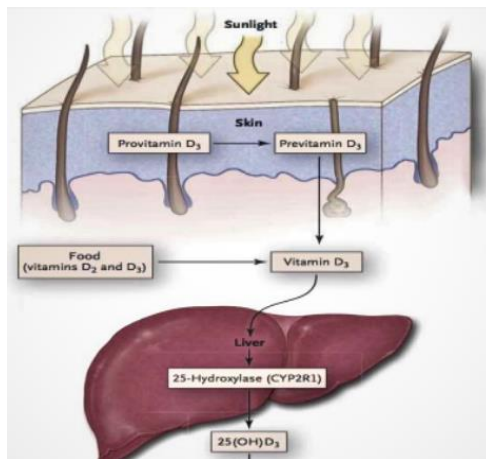
Μετά την σύνθεσή της στο δέρμα ή της απορρόφησης της από το έντερο μέσω της τροφής η βιταμίνη D μεταφέρεται στην κυκλοφορία του αίματος όπου εκεί συνδέεται με την VDBP (vitamin D binding protein). Η VDBP είναι μέλος της οικογένειας των γοβιδίων που κωδικοποιούν τη λευκωματίνη και την α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη και είναι η κύρια πρωτεΐνη σύνδεσης της βιταμίνης D (85-90%) και των μεταβολιτών της διευκολύνοντας κατά αυτόν τον τρόπο τις βιοχημικές διαδικασίες που απαιτούνται ώστε η βιταμίνη D να μετατραπεί σε ενεργή μορφή.⁵³

Η βιταμίνη D συνδεδεμένη με την VDBP μεταφέρεται στο ήπαρ όπου εκεί με τη δράση των ενζύμων CYP2R1 και CYP27A1 επιτελείται η πρώτη υδροξυλίωση και η μετατροπή σε 25(OH)D₃²⁰ (βλ. Εικ. 6α).

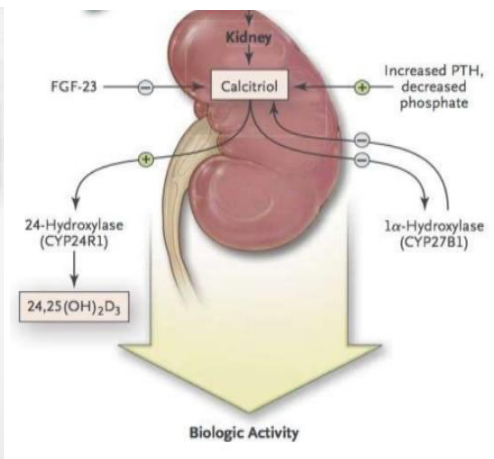
Τα δύο αυτά ένζυμα ανήκουν στην υπεροικογένεια ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Το CYP2R1 υπάρχει στο ενδοπλασματικό δίκτυο του ήπατος. Παρουσιάζει την υψηλότερη συγγένεια για τη βιταμίνη D και είναι πιθανόν το πιο σημαντικό από τις 25-OHases. Μια μετάλλαξη στο γονίδιο του CYP2R1 σχετίζεται με ανεπάρκεια στην 25(OH)D₃.^{54, 55}

Το CYP27A1 αντίστοιχα εκφράζεται στις εσωτερικές μεμβράνες των μιτοχονδρίων.^{56, 57}

Η 25(OH)D₃ πάλι συνδεδεμένη την VDBP μεταφέρεται στους νεφρούς όπου επιτελείται το δεύτερο και πιο σημαντικό στάδιο υδροξυλίωσης της 25(OH)D₃ μέσω της δράσης του ενζύμου CYP27B1 (βλ. Εικ. 6β). Το αποτέλεσμα είναι η σύνθεση της 1,25(OH)₂D₃ (καλσιτριόλη) η οποία αποτελεί τη δραστική μορφή της βιταμίνης D και είναι η πλέον αξιοποιήσιμη από τον οργανισμό⁵¹ (βλ.Εικ. 7). Το στάδιο αυτό της υδροξυλίωσης επιτελείται σε σημαντικό βαθμό και εντός των παγκρεατικών β-κυττάρων.⁵⁸



(α)

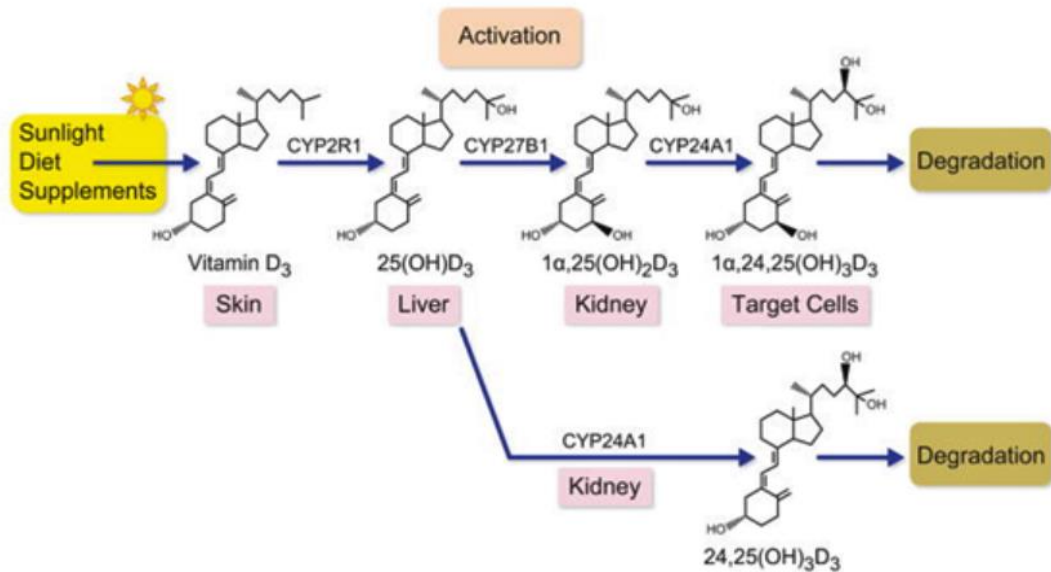


(β)

Εικόνα 6α. Πρώτο στάδιο υδροξυλίωσης της μητρικής βιταμίνης D στο ήπαρ

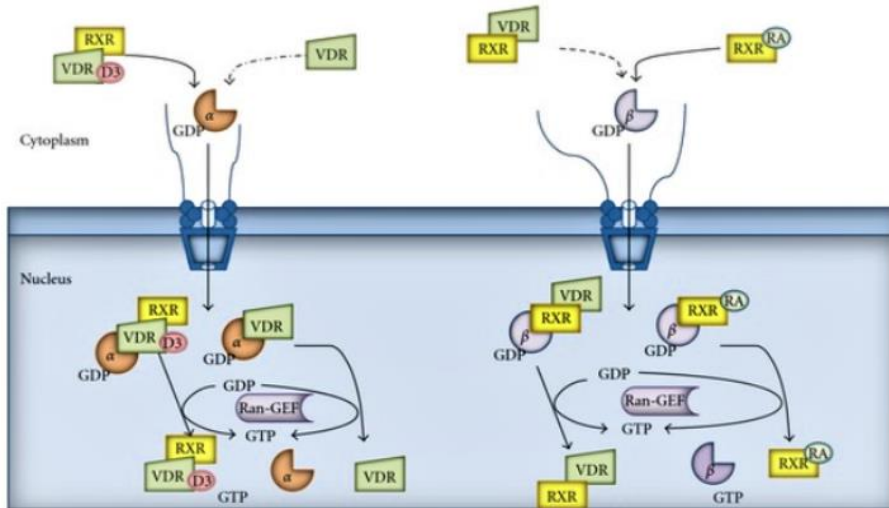
Εικόνα 6β. Δεύτερο στάδιο υδροξυλίωσης της 25(OH)D₃ σε 1,25(OH)₂D₃ στους νεφρούς.

Το CYP27B1 είναι μέλος της υπεροικογένειας ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και εντοπίζεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη των κυττάρων των νεφρών, των λιποκυττάρων, των β-κυττάρων του παγκρέατος και των μακροφάγων. Ρυθμίζει το επίπεδο της βιολογικά ενεργής βιταμίνης D και παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του ασβεστίου. Μεταλλάξεις στο αντίστοιχο γονίδιο μπορούν να οδηγήσουν σε ραχίτιδα.⁵⁹

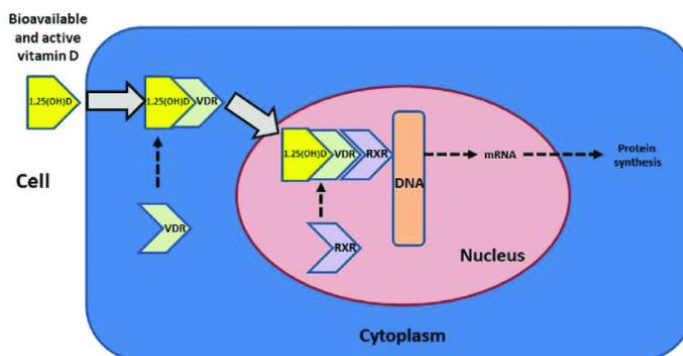


Εικόνα 7. Φωτόλυση της 7-δεϋδροχοληστερόλης σε 25(OH)D₃ και εν συνεχεία μετατροπή της σε 1,25(OH)₂D₃.

Στη συνέχεια η 1,25(OH)₂D₃ εισέρχεται στα κύτταρα-στόχους κυρίως οστά, έντερο, νεφρά, πάγκρεας, παραθυροειδείς αδένες, δέρμα, μύες, κύτταρα ανοσοποιητικού συστήματος όπου συνδέεται με τον VDR (vitamin D receptor) υποδοχέα της βιταμίνης D (καλείται και υποδοχέας καλσιτριόλης) και σχηματίζει ένα ετεροδιμερές με τον υποδοχέα ρετινοειδούς-X (RXR) (βλ. Εικ. 8). Το σύμπλεγμα [1,25(OH)₂D₃- VDR- RXR] συνδέεται με τον πυρηνικό υποδοχέα των κυττάρων, ο οποίος αποτελείται από μικρές αλληλουχίες DNA γνωστές ως στοιχεία απόκρισης της βιταμίνης D (VDREs-vitamin D responsive elements). Η σύνδεση αυτή οδηγεί στην μεταγραφή του mRNA και επακόλουθη de novo πρωτεϊνική σύνθεση (βλ.Εικ. 9). Η 1,25(OH)₂D₃ απορροφάται από το λεπτό έντερο ενισχύοντας την απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου που λαμβάνονται από τις τροφές.^{60, 61}

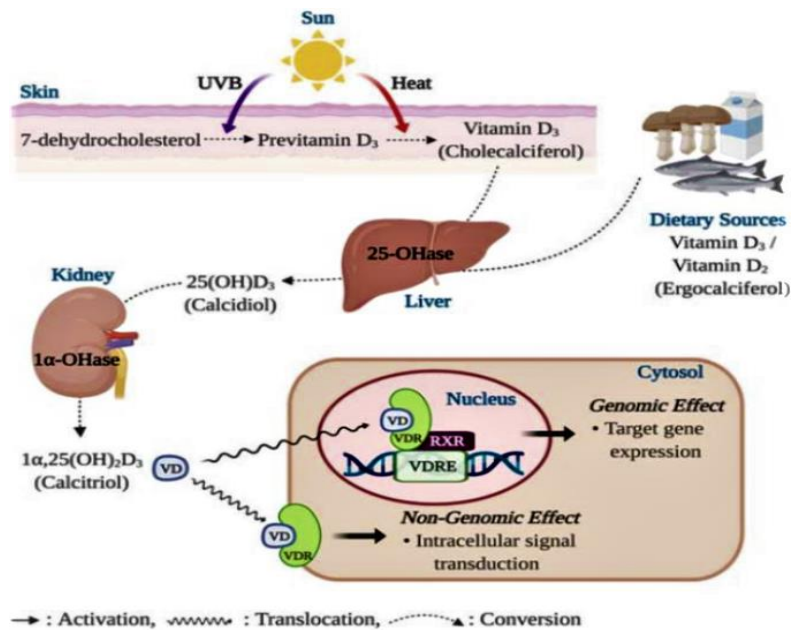


Εικόνα 8. Δημιουργία συμπλόκου $[1,25(OH)_2D_3\text{-VDR-RXR}]$ και είσοδος στον πυρήνα του κυττάρου-στόχου.



Εικόνα 9. Αναπαράσταση συμπλέγματος $[1,25(OH)_2D_3\text{-VDR-RXR}]$, είσοδος στο DNA του πυρήνα, mRNA μεταγραφή και πρωτεϊνική σύνθεση.

Ο VDR ανήκει στην υπερικογένεια των υποδοχών των πυρηνικών ορμονών και δρα ως μεταγραφικός παράγοντας. Στους ανθρώπους ο VDR κωδικοποιείται από το γονίδιο VDR που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12q13. Εκφράζεται στους περισσότερους ιστούς του σώματος μεταξύ των οποίων στα β-κύτταρα του παγκρέατος, στα κύτταρα των νεφρών, εντέρων, των σκελετικών μυών, του ανοσοποιητικού συστήματος και οστών και ρυθμίζει τη μεταγραφή των γονιδίων που εμπλέκονται στην εντερική και νεφρική μεταφορά του ασβεστίου και άλλων μετάλλων.^{30, 59, 62, 63}



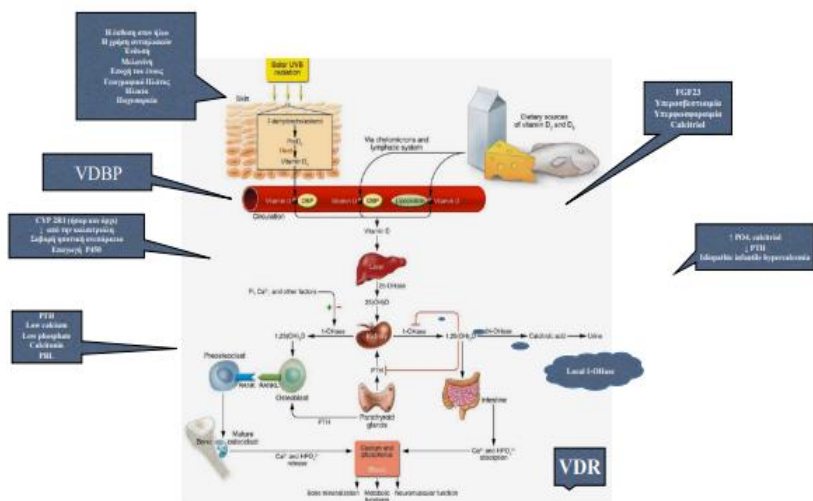
Εικόνα 10 . Σχηματική αναπαράσταση απορρόφησης βιταμίνης D μέσω της επίδρασης της ηλιακής ακτινοβολίας και της πρόσληψης από τροφές καθώς επίσης και τα στάδια πρώτης και δεύτερης υδροξυλίωσης, σύνδεσης με τον VDRE και δράση στους ιστούς-στόχους.²⁹

Ο καταβολισμός και η αδρανοποίηση της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της επιτυγχάνεται μέσω του μιτοχονδριακού ενζύμου CYP24A1 το οποίο βρίσκεται κυρίως στους νεφρούς αλλά και σε όλους τους ιστούς-στόχους της βιταμίνης D.⁶⁴

Η δράση του είναι αντίστροφη από εκείνη του CYP27B1. Το CYP24A1 δρα ως 24-OHase με την παραγωγή του καλσιτροϊκού οξέος το οποίο είναι βιολογικά ανενεργό μόριο και απεκκρίνεται από τη χολή ή τα ούρα. Επίσης, δρα ως 23-OHase με την παραγωγή 1α,25-(OH)₂D₃-26,23-λακτόνη η οποία ανήκει στην οικογένεια των VDR-ανταγωνιστών έχοντας υψηλή συγγένεια για την VDBP.⁶⁵

Η έκφραση του CYP24A1 επάγεται από την υψηλή συγκέντρωση των 25(OH)D₃ και 1,25(OH)₂D₃ ώστε να μην συσσωρεύονται στους ιστούς σε τοξικές συγκεντρώσεις. Αντιθέτως, η έκφρασή του αναστέλλεται από την PTH και την υπασβεστιαϊμία^{66, 67}

Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταλλάξεις του αντίστοιχου γονιδίου ανιχνεύονται στην ιδιοπαθή βρεφική υπερασβεστιαϊμία. Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε υψηλή συγκέντρωση 1,25(OH)₂D₃ στο πλάσμα με αποτέλεσμα την υπερασβεστιαϊμία και υπερασβεστιουρία.⁶⁸



Εικόνα 11. Συνοπτική αναπαράσταση μεταβολισμού βιταμίνης D.

2.6 Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση βιταμίνης D

Η σύνθεση και η απορρόφηση της βιταμίνης D μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται η συγκέντρωση της δραστικής μορφής στον οργανισμό.

Όπως προαναφέρθηκε, η βιταμίνη D μπορεί να παράγεται στο δέρμα μετά από έκθεση στην ακτινοβολία UVB. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι οποιαδήποτε μεταβολή σχετίζεται με την ηλιακή ακτινοβολία και την έκθεση του δέρματος στον ήλιο μπορεί να επηρεάσει την σύνθεση της. Έχουν αναφερθεί διακυμάνσεις σύμφωνα με το γεωγραφικό πλάτος του εκάστοτε τόπου, την εποχή, την ώρα της ημέρας, τη χρήση αντηλιακού, την συγκέντρωση μελανίνης στο δέρμα και χρήση αντηλιακού. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι κάτοικοι του βορείου και του νοτίου ημισφαιρίου όπου η έκθεση τους στην UVB είναι περιορισμένη.

Άτομα με υψηλές συγκεντρώσεις μελανίνης στο δέρμα τους απαιτούν μεγαλύτερους χρόνους έκθεσης στην UVB καθώς η μελανίνη ανταγωνίζεται και απορροφάει τα φωτόνια UVB που είναι υπεύθυνα για τη φωτόλυση της 7-δεϋδροχοληστερόλης στην προβιταμίνη D₃.^{69, 70}

Σημαντικό παράγοντα στην απορρόφηση αποτελεί η παχυσαρκία. Στις περιπτώσεις αυτές τα επίπεδα της βιταμίνης D ανιχνεύονται σε χαμηλά επίπεδα κάτι το οποίο αποτελεί ένα σταθερό εύρημα και είναι ανεξάρτητο από την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και το γεωγραφικό πλάτος.^{71, 72}

Καθώς η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ απορροφάται από το λεπτό έντερο, χειρουργικές επεμβάσεις ή παθήσεις που αφορούν στο γαστρεντερικό σύστημα, όπως ελκώδης κολίτιδα, κοιλιοκάκη, νόσος του Crohn επηρεάζουν την απορρόφηση της βιταμίνης D. Επίσης, καθώς η πρώτη και η δεύτερη υδροξυλίωση της βιταμίνης D γίνονται στο ήπαρ και στους νεφρούς αντίστοιχα παθήσεις των δύο αυτών οργάνων επηρεάζουν την μεταβολική οδό και τελικά την απορρόφηση της. Όσον αφορά σε νόσους του ήπατος, στη χολοστατική νόσο μειώνεται η διαθεσιμότητα των χολικών αλάτων στο έντερο τα οποία κρίνονται απαραίτητα για την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών. Στη μη χολοστατική νόσο διαταράσσεται ο μεταβολισμός της βιταμίνης D ώστε να μετατραπεί από την μορφή $25(\text{OH})\text{D}_3$ στην $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.^{70, 73, 74}

2.7 Υπερβιταμίνωση και τοξικότητα βιταμίνης D

Η υπερβιταμίνωση από βιταμίνη D μπορεί να προκληθεί από τη λήψη μεγάλων δόσεων συμπληρωμάτων και όχι από διαιτητική πρόσληψη καθώς ακόμα και τα εμπλουτισμένα τρόφιμα δεν περιέχουν ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης. Υπερβιταμίνωση δεν προκαλείται ούτε από μακρά έκθεση στον ήλιο καθώς το ανθρώπινο σώμα έχει την ικανότητα να ρυθμίζει την ποσότητα της προβιταμίνης D που παράγεται από την UVB. Όπως προαναφέρθηκε, η βιταμίνη D είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται συσσώρευση της περίσσειας της στο λιπώδη ιστό και στο ήπαρ το οποίο σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα στον ανθρώπινο οργανισμό.²³

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερβιταμίνωσης D ποικίλουν και σχετίζονται κυρίως με την υπερασβεστιαμία. Τα πρώτα συμπτώματα εκδηλώνονται από τους νεφρούς με υπερασβεστιουρία, πολυουρία, πολυδιψία, αφυδάτωση, νεφροασβεστίωση και νεφρική ανεπάρκεια. Όσον αφορά στο νευρικό σύστημα τα συμπτώματα που παρατηρούνται συνήθως περιλαμβάνουν νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, όπως δυσκολία συγκέντρωσης, σύγχυση, απάθεια, υπνηλία, κατάθλιψη, λήθαργο, κώμα και σε ακραίες καταστάσεις ψύχωση. Από το γαστρεντερικό σύστημα παρατηρούνται έμετοι, κοιλιακό άλγος, πολυδιψία, ανορεξία, δυσκοιλιότητα, πεπτικά έλκη και παγκρεατίτιδα. Στις επιπτώσεις του καρδιαγγειακού συστήματος περιλαμβάνονται υπέρταση, βραδυαρρυθμίες.⁷⁵

Η νεφροασβεστίωση, περιγράφηκε το 1934 από τον Fuller Albright, αναφέρεται ως η αυξημένη εναπόθεση οξαλικού ασβεστίου ή φωσφορικού ασβεστίου στο νεφρικό

παρέγχυμα ή στα νεφρικά σωληνάκια με αποτέλεσμα τη βαθμιαία νεφρική δυσλειτουργία και πολλές φορές νεφροπάθεια τελικού σταδίου.⁷⁶

Η υπερασβεστιαμία που οφείλεται σε υπερβιταμίνωση D εμφανίζεται εάν τα επίπεδα της 25(OH)D₃ στον ορό αίματος ανιχνευτούν στο επίπεδο των 150-200 ng/ml.⁷⁵

Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι η υπέρμετρη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D δύναται να επιφέρει ανεπιθύμητα και τοξικά αποτελέσματα. Κατά τη διάρκεια της χορήγησής της συνιστάται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της στο ορό του αίματος.

Κεφάλαιο 3

3. Σακχαρώδης Διαβήτης

3.1 Ιστορική αναδρομή σακχαρώδους διαβήτη

Η ιστορία του σακχαρώδους διαβήτη χρονολογείται χιλιάδες χρόνια πριν με την ανακάλυψη του και εξακολουθεί μέχρι και σήμερα να εφιστά το ενδιαφέρον και την προσοχή όλης της ιατρικής κοινότητας. Η διάγνωση, η αξιολόγηση των δευτερογενών παθήσεων και επιπλοκών καθώς επίσης και η ανακάλυψη νεότερων φαρμακευτικών σκευασμάτων βρίσκονται πάντα υπό έρευνα με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας της ανθρώπινης ζωής.

Η πρώτη αναφορά σχετικά με τον σακχαρώδη διαβήτη χρονολογείται το 1552 π.Χ όπου γίνεται αναφορά σε αρχαίο Αιγυπτιακό πάπυρο από τον Αιγύπτιο ιατρό Hesy-Ra η συχνουρία και η απώλεια βάρους ως συμπτώματα σε ασθενείς που είχαν μια συγκεκριμένη πάθηση άγνωστη για την εποχή. Επίσης, είχαν παρατηρήσει ότι τα ούρα αυτών των ασθενών προσέλκυαν τα μυρμήγκια.

Το 250 π.Χ ο Έλληνας ιατρός Απολλώνιος της Μέμφιδος δίνει στην πάθηση πολύ στοχευμένα τον όρο «διαβήτη», η οποία προέρχεται από το ρήμα «διαβαίνω». Με τον όρο αυτό περιγράφει το φαινόμενο της πολυφαγίας, πολυδιψίας και πολουρίας όπου το νερό που πίνουν οι διαβητικοί ασθενείς «διαβαίνει», δηλαδή περνάει δια μέσου του οργανισμού γρήγορα και αναλλοίωτο.

Το 150 μ.Χ ο Έλληνας ιατρός Αρεταίος ο Καππαδόκης συνέχισε να ασχολείται με την συγκεκριμένη πάθηση. Στα έργα του αναφέρει: «Τή δε μοι δοκεί καλέεσθαι διαβήτη της επίκλησιν, οκοίον τι διαβήτης εών. Ούνεκεν εν τω σκήνει το υγρόν, ου μέμνει, αλλ' όκως διαβάθηρη τω ανθρώπω ες έξοδον χέεται» που σημαίνει «Γι' αυτό το λόγο νομίζω ότι ονομάσθηκε διαβήτης γιατί μοιάζει με σιφώνι. Επειδή τα υγρά δεν παραμένουν στο σώμα, αλλά σαν να περνούν μέσα από σιφώνι αποβάλλονται προς τα έξω». Σε κάποιο από τα επόμενα έργα του γράφει «Η περί διαβήτηω. Θώμα τω διαβητέω πάθος, ου κάρτα σύνηθεσ ανθρώποισι: σαρκών και μελών ες ούρον η σύντηξις. (...) Ούτε γαρ τι εκ της πόσιος μέγας ες το σκήνος έρχεται και ξυναπέρχεται των σαρκών εις τα ούρα μυρία» που μεταφράζεται ως «Η περί του διαβήτη. Ο διαβήτης είναι πολύ σοβαρή νόσος, αλλά όχι τόσο συχνή στους ανθρώπους. Προκαλεί τήξη της σάρκας και των μελών του ανθρώπινου σώματος και την αποβολή της από τα ούρα. (...) ούτε οι μεγάλες ποσότητες των υ-

γρών που πίνουν παραμένουν στο σώμα, ενώ οι σάρκες τους λιώνουν και αποβάλλονται μέσω των ούρων».

Το 1025 ο Πέρσης ιατρός Avicenna περιγράφει στο βιβλίο του «Κανόνα της Ιατρικής» κάποιες παρατηρήσεις αναφορικά με το διαβήτη όπως τη διαβητική γάγγραινα, τη διαταραχή της όρεξης και την σεξουαλική δυσλειτουργία.

Οι γιατροί συνέχισαν να μελετούν το διαβήτη εξετάζοντας το χρώμα, την οσμή και το ίζημα των ούρων. Πολλοί από αυτούς τολμούσαν να δοκιμάσουν τη γεύση τους διακρίνοντας ότι τα ούρα των διαβητικών άφηναν μια γλυκιά επίγευση. Γύρω στο 1798 ο Βρετανός Γενικός Χειρουργός John Rollo προσδίδει τον όρο «mellitus» που σημαίνει «μέλι».

Γύρω στο 1770 με 1800 ο Matthew Dobson διαπιστώνει ότι η αυτή η γλυκιά γεύση των ούρων οφείλεται στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Επίσης, διαπιστώνει ότι υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών με πολύ μικρό χρόνο επιβίωσης και κάποιες περιπτώσεις με περισσότερο. Βάσει αυτής της διαπίστωσης αντιλαμβάνεται ότι υπάρχουν δύο τύποι διαβήτη: τύπου 1 και τύπου 2.

Το 1794 ο Johann Peter Frank κατέληξε σε συμπεράσματα που αφορούσαν στις διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις ανάμεσα στον σακχαρώδη διαβήτη και στον άποιο διαβήτη.

Το 1800 ο Γάλλος φυσιολόγος Claude Bernard ανακαλύπτει μια ουσία που εκκρίνεται από το ήπαρ και είναι παρόμοια με αυτήν των ούρων των διαβητικών ατόμων. Η ουσία αυτή καλείται «γλυκογόνο».

Το 1869 ο Γερμανός διδακτορικός φοιτητής ιατρικής Paul Langerhans εξέταζε στο μικροσκόπιο τομές παγκρεατικού ιστού. Παρατήρησε ότι το πάγκρεας αποτελείται από συστάδες κυττάρων οι οποίες αργότερα ονομάστηκαν «νησίδες του Langerhans». Ο Langerhans στα αρχικά στάδια της παρατήρησης τους δεν είχε καταφέρει να διαπιστώσει το ρόλο τους.

Το 1889 οι Γερμανοί φυσιολόγοι Joseph von Mering και Oskar Minkowski αφαιρώντας το πάγκρεας σκύλου ανακάλυψαν ότι εκδήλωσαν τα συμπτώματα του διαβήτη.

Το 1909 ο Jean de Mayer και το 1910 ο Sir Edward Albert Sharpey-Schafer δουλεύοντας σε διαφορετικά εργαστήρια πρότειναν και οι δυο τον όρο «ινσουλίνη». Ο όρος προέρχεται από τη λατινική λέξη «insula», δηλαδή νησί, καθώς εκκρίνεται από τα «νησί-

δια του Langerhans». Η ουσία αυτή διαπιστώθηκε ότι είχε την ικανότητα να μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος.

Μερικά χρόνια αργότερα, το 1920, επιβεβαιώνεται η παραπάνω θεωρία αρχικά από τον Αμερικανό ιατρό και ερευνητή Moses Barron ο οποίος συσχέτισε τα νησίδια του Langerhans και τον σακχαρώδη διαβήτη.

Η έρευνα συνεχίστηκε το 1921 από το γενικό χειρουργό Frederick Banting και τον μεταπτυχιακό φοιτητή Charles Best υπό την επίβλεψη του φυσιολόγου John Macleod στο Πανεπιστήμιο του Τορόντο. Στόχος της έρευνας ήταν να απολινώσουν τον παγκρεατικό πόρο από πειραματόζωα (σκύλους) με αποτέλεσμα να καταστρέψουν τη λειτουργία της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Εν συνεχεία, τους χορήγησαν παγκρεατικά εκχυλίσματα από τα νησίδια του Langerhans προερχόμενα από υγιείς σκύλους τα οποία μείωσαν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Ωστόσο, η παρασκευή αυτών των εκχυλισμάτων ήταν δύσκολη και χρονοβόρα. Σε αυτό το σημείο ο Καναδός βιοχημικός James Bertram Collip υπό την επίβλεψη του John Macleod εντάχθηκε στην ερευνητική ομάδα των Banting και Best. Ο Collip κατάφερε να απομονώσει και παρασκευάσει την ινσουλίνη σε καθαρή μορφή.

Το 1922 στο Γενικό Νοσοκομείο του Τορόντο ο 14χρονος Leonard Thompson, ο οποίος έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, ήταν ο πρώτος που θεραπεύτηκε με υποδόρια ένεση ινσουλίνης. Ο Thompson μέχρι τότε είχε παρουσιάσει κετοξέωση, κόπωση και ήταν εμφανώς αδυνατισμένος. Μετά από την χορήγηση της ινσουλίνης μειώθηκε το σάκχαρο ενώ η γλυκοζουρία και η κετονουρία εξαφανίστηκαν. Το 1923 απονεμήθηκε στους επιστήμονες της ομάδας το Νόμπελ Ιατρικής.

Το 1936 κυκλοφόρησε στο εμπόριο η πρώτη ινσουλίνη που περιείχε πρωταμίνη.

Το 1982 παρήχθη για πρώτη φορά ανθρώπινη βιοσυνθετική ινσουλίνη με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Το 1955 ο Βρετανός βιοχημικός και Καθηγητής στο Πανεπιστήμιο του Cambridge Frederick Sanger κατάφερε να προσδιορίσει την πλήρη αλληλουχία των αμινοξέων της ινσουλίνης. Γι' αυτήν την ανακάλυψη ο Sanger τιμήθηκε με το Νόμπελ Χημείας.

Το 1982 παρασκευάστηκε και κυκλοφόρησε η πρώτη βιοσυνθετική ανθρώπινη ινσουλίνη. Το πλεονέκτημά της έναντι της ζωικής είναι ότι μειώνονται οι πιθανότητες για εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων.

Το 1985 κυκλοφόρησε το πρώτο στυλό ινσουλίνης το οποίο ήταν πιο πρακτικό και εύχρηστο από τους διαβητικούς ασθενείς.

Με το πέρασμα των χρόνων ακολούθησε η ανακάλυψη και παρασκευή πολλών αντιδιαβητικών δισκίων που χορηγούνται από το στόμα.

Το 1965 ανακαλύφθηκε ο πρώτος γλυκομετρητής με τους οποίους οι διαβητικοί ασθενείς είχαν την δυνατότητα να μετράνε τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους με εύκολη, γρήγορη και ανώδυνη διαδικασία.

Το 1991 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας καθιερώνει την 14^η Νοεμβρίου (ημέρα γενεθλίων του Frederick Banting) ως Παγκόσμια Ημέρα του Διαβήτη.^{77,78}

3.2 Εισαγωγή

Ο ΣΔ από τις αρχές του 21^{ου} αιώνα τείνει να εξελιχθεί σε «παγκόσμια επιδημία» με δυσμενείς επιπτώσεις για το κοινωνικοοικονομικό σύστημα. Η αλλαγή στον τρόπο ζωής και στις διατροφικές συνήθειες αυξάνουν κάθε χρόνο ανησυχητικά τα ποσοστά των νέων ασθενών σε παγκόσμιο επίπεδο. Σε πολλές των περιπτώσεων εκδηλώνονται σοβαρές επιπλοκές από τα περισσότερα όργανα και συστήματα του οργανισμού. Ως εκ τούτου, ο ΣΔ αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας. Τα συστήματα υγείας της εκάστοτε χώρας δαπανούν ετησίως υπέρογκα ποσά ώστε να καλύπτουν τη φαρμακευτική αγωγή και περίθαλψη αυτών των ασθενών. Στην παρακάτω εικόνα παρατίθενται δεδομένα από τη «Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη» όπου καταγράφονται τα εκτιμώμενα ποσοστά ασθενών με ΣΔ για το έτος 2021. Επίσης, εκτιμούν τα ποσοστά επιπολασμού της νόσου για τα έτη 2030 και 2045 (βλ. Εικ. 12).

Βάσει αυτών των στοιχείων κρίνεται άμεση και επείγουσα η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα. Ο προσδιορισμός νέων παραγόντων, η λήψη θρεπτικών συστατικών που βρίσκονται στα τρόφιμα και η λήψη αλλαγής του τρόπου ζωής κεντρίζουν το ενδιαφέρον των επιστημόνων. Η πρόληψη της εμφάνισης και εξέλιξης της νόσου θα βελτιώσει το προσδόκιμο ζωής και παράλληλα θα μειώσει τις ιατροφαρμακευτικές δαπάνες.

At a glance	2021	2030	2045
Total world population	7.9 billion	8.6 billion	9.5 billion
Adult population (20–79 years)	5.1 billion	5.7 billion	6.4 billion
Diabetes (20–79 years)			
Prevalence ⁱ	10.5%	11.3%	12.2%
Number of people with diabetes	536.6 million	642.7 million	783.2 million
Number of deaths due to diabetes	6.7 million	–	–
Total health expenditure due to diabetes ⁱⁱ (2021 USD)	USD 966 billion	USD 1,028 billion	USD 1,054 billion
Hyperglycaemia in pregnancy (20–49 years)			
Proportion of live births affected ⁱⁱⁱ	16.7%	–	–
Number of live births affected	21.1 million	–	–
Impaired glucose tolerance (20–79 years)			
Prevalence ⁱ	10.6%	11.0%	11.4%
Number of people with impaired glucose tolerance	541.0 million	622.7 million	730.3 million
Impaired fasting glucose (20–79 years)			
Prevalence ⁱ	6.2%	6.5%	6.9%
Number of people with impaired glucose tolerance	319.0 million	369.7 million	440.8 million
Type 1 diabetes (0–19 years)			
Number of children and adolescents with type 1 diabetes	1.2 million	–	–
Number of newly diagnosed cases each year	184,100	–	–

Εικόνα 12. Εκτιμώμενα ποσοστά επιπολασμού ΣΔ για τα έτη 2021, 2030 και 2045 σύμφωνα με την «Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη». ⁷⁹

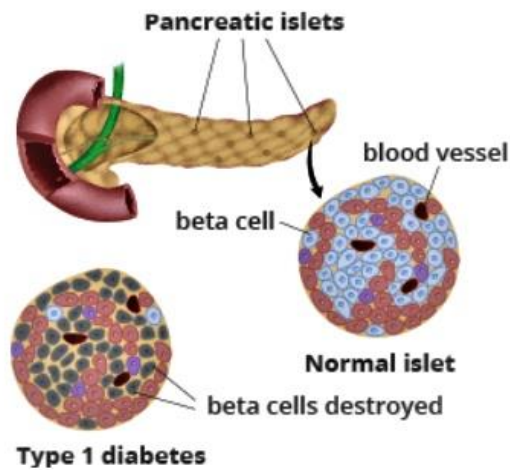
3.3 Ορισμός Σακχαρώδους Διαβήτη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια μεταβολική νόσος που περιλαμβάνει μια ομάδα ετερογενών διαταραχών με κύριο χαρακτηριστικό τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος. Συνοδεύεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών. Προκαλείται είτε από μειωμένη έκκριση ινσουλίνης είτε από μειωμένη δράση της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους είτε από μειωμένη απόκριση των ιστών-στόχων στην ινσουλίνη που κυκλοφορεί είτε από συνδυασμό των ανωτέρω. ⁸⁰⁻⁸²

3.4 Ινσουλίνη

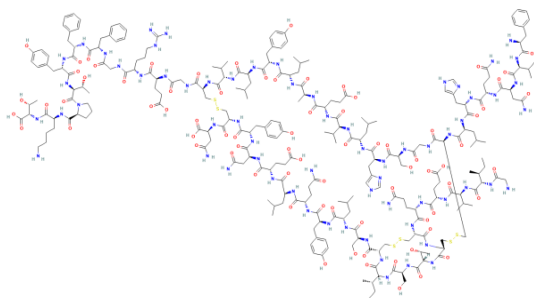
3.4.1 Εισαγωγή

Η ινσουλίνη είναι μια πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans που βρίσκονται στο πάγκρεας (βλ. Εικ. 13). Αρχικά, στα ριβοσώματα του ενδοπλασματικού δικτύου συντίθεται η προπρο-ινσουλίνη η οποία μετατρέπεται σε προ-ινσουλίνη (βιολογικά ανενεργή) και μέσα στην συσκευή Golgi συσκευάζεται και αποθηκεύεται σε ανώριμα εκκριτικά κοκκία. Υπό την επίδραση πρωτεολυτικών ενζύμων διασπάται σε ινσουλίνη (βιολογικά ενεργή) και C-πεπτίδιο.⁸³

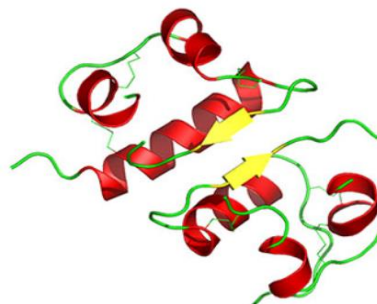


Εικόνα 13. Σχηματική αναπαράσταση του παγκρέατος και των β-κυττάρων

Η ινσουλίνη αποτελείται από δύο πεπτιδικές αλυσίδες, α-αλυσίδα (με 21 αμινοξέα) και β-αλυσίδα (με 30 αμινοξέα) συνδεδεμένες με δισουλφιδικούς δεσμούς. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την ανθρώπινη ινσουλίνη βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11⁸⁴ (βλ. Εικ. 14α, 14β).



(α)



(β)

Εικόνα 14α. Δομή ανθρώπινης ινσουλίνης⁸⁵

Εικόνα 14β. Χημικός τύπος: $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$ ⁸⁵

3.4.2 Η φυσιολογική δράση της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη είναι σημαντικός υπογλυκαιμικός παράγοντας και συμμετέχει στις διαδικασίες του μεταβολισμού έχοντας αναβολική δράση. Συμμετέχει στη ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών, των πρωτεϊνών αλλά και στη διακίνηση των ιόντων. Κύρια λειτουργία της είναι η διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης καθώς ρυθμίζει την μεταφορά της από το αίμα στα κύτταρα όλων των ιστών του σώματος και ιδιαιτέρως στο ήπαρ, στους μύες και στο λευκό λιπώδη ιστό. Επιπλέον, αναστέλλει την παραγωγή της γλυκόζης από το ήπαρ (κύριο όργανο παραγωγή γλυκόζης) και επάγει τη γλυκογονογένεση.⁸⁶

Όσον αφορά στη δράση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των λιπών συμμετέχει στην μείωση του ρυθμού λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό οπότε μειώνεται η συγκέντρωση των λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία του αίματος. Επίσης, επάγει τη λιπογένεση με την σύνθεση των λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα και της χοληστερόλης στο ήπαρ. Ακόμη, επάγει την μεταφορά τριγλυκεριδίων από την κυκλοφορία του αίματος στον μυϊκό και λιπώδη ιστό καθώς και μειώνει το ρυθμό οξειδωσης των λιπαρών οξέων στον μυϊκό ιστό και το ήπαρ.^{87, 88}

Η συμμετοχή της στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών σχετίζεται με την μεταφορά αμινοξέων σε ορισμένους ιστούς ώστε να προαχθεί η πρωτεϊνοσύνθεση. Επίσης, μειώνει την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών στους σκελετικούς μύες και στο μυοκάρδιο.^{89, 90}

Εξίσου σημαντικός είναι ο ρόλος της στη διακίνηση ιόντων καθώς ρυθμίζει τη λειτουργία των αντλιών $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ΑΤΡάση, Ca^{++} ΑΡΤάση, καθώς και την ανταλλαγή Na^+ / H^+ . Η ομοιοστασία των κυττάρων εξαρτάται από την σωστή λειτουργία των αντλιών αυτών με την έξοδο του νατρίου και την είσοδο του καλίου στα κύτταρα. Χαρακτηριστική είναι η δράση της στους νεφρούς, όπου αυξημένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης προκαλούν επαναρρόφηση καλίου, νατρίου, φωσφόρου και νερού με ταυτόχρονη απέκκριση ασβεστίου.^{91, 92}

Η έκκριση της ινσουλίνης δε ρυθμίζεται μόνο από τα β-κύτταρα αλλά και από τα α-κύτταρα (έκκριση γλυκαγόνης) και δ-κύτταρα (έκκριση σωματοστατίνης). Αυτές οι ορμόνες θα πρέπει να βρίσκονται σε ισορροπία στον οργανισμό ώστε να επιτυγχάνεται η ευγλυκαιμία, όπου η μέση συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα κυμαίνεται σε συγκεντρώσεις 70-110 mg/dl. Μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης ή ανεπαρκής δράση αυτής στα κύτταρα των ιστών συνεπάγεται αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.⁹³

3.4.3 Δράση γλυκόζης και έκκριση ινσουλίνης

Η γλυκόζη που προσλαμβάνεται με την τροφή μεταφέρεται στο ήπαρ, μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, όπου φωσφορυλιώνεται. Στη συνέχεια, μπορεί να ακολουθήσει δύο μεταβολικές οδούς είτε της γλυκογονογένεση είτε της γλυκόλυση. Στην πρώτη περίπτωση η γλυκόζη αποθηκεύεται ως γλυκογόνο ενώ στη δεύτερη περίπτωση για κάθε μόριο γλυκόζης που διασπάται παράγονται δύο μόρια πυροσταφυλικού οξέος. Υπό αερόβιες συνθήκες το πυροσταφυλικό οξύ μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του Krebs για να αποδώσει μόρια ΑΤΡ.⁹⁴ Υπό αναερόβιες συνθήκες παράγεται γαλακτικό οξύ.⁹⁵

Ωστόσο, μεγάλο ποσοστό της συγκέντρωσης της γλυκόζης εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και υπό τη δράση της ινσουλίνης ρυθμίζεται η πρόσληψή της από τους ιστούς-στόχους και ιδιαιτέρως από τον μυϊκό και λιπώδη ιστό. Στα μυϊκά κύτταρα η γλυκόζη φωσφορυλιώνεται και μέσω της γλυκολυτικής οδού παράγονται μόρια ΑΤΡ για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών. Στον λιπώδη ιστό επάγεται η παραγωγή λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων.

Στις περιπτώσεις όπου η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα είναι υψηλή εισέρχεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος μέσω του μεταφορέα της γλυκόζης GLUT1. Ακολουθεί η σύνθεση της προπρο-ινσουλίνης, στην συνέχεια η προ-ινσουλίνη η οποία εν

τέλει διασπάται σε ινσουλίνη και C-πεπτίδιο. Η ινσουλίνη αποθηκεύεται σε εκκριτικά κοκκία των β-κυττάρων του παγκρέατος απ' όπου απελευθερώνεται ως απάντηση στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης. Εν συνεχεία, μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας μεταφέρεται στο ήπαρ και τελικά μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας στους περιφερικούς ιστούς χωρίς να είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνες.⁹⁶

Η δράση της ινσουλίνης σε κυτταρικό επίπεδο επιτυγχάνεται μέσω σύνδεσής της στον ειδικό υποδοχέα της γνωστό ως IR (insulin receptor). Πρόκειται για μια ετερο-τετραμερή διαμεμβρανική πρωτεΐνη (αποτελείται από δύο α και δύο β αλυσίδες) που ανήκει στην οικογένεια υποδοχέων τυροσινικής κινάσης. Η ινσουλίνη συνδέεται στο εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα. Αυτό συνεπάγεται την ενεργοποίηση του υποδοχέα-κινάση με αυτοφωσφορυλίωση, χρησιμοποιώντας φωσφορικές ομάδες από μόρια ATP σε τυροσίνες του ενδοκυττάριου τμήματος του ίδιου υποδοχέα. Η δράση της ινσουλίνης ενδοκυτταρίως είναι αρκετά πολύπλοκη και δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη.^{97, 98}

Σε φυσιολογικές καταστάσεις η ινσουλίνη εκκρίνεται σε δύο φάσεις καθώς διεγείρεται από τη γλυκόζη. Η «πρώτη φάση» ή «φάση ενεργοποίησης» ξεκινάει από το πρώτο λεπτό όπου μετατρέπεται το ATP σε ADP. Η μετατροπή αυτή έχει ως αποτέλεσμα να κλείνουν οι αντλίες καλίου και να ανοίγουν αντίστοιχα του νατρίου και ασβεστίου. Τα ιόντα ασβεστίου προκαλούν την απελευθέρωση της ινσουλίνης από τα εκκριτικά κοκκία εξασφαλίζοντας την άμεση αύξηση των επιπέδων της. Στην συνέχεια, καθώς έχει αρχίσει η σταδιακή μείωση της έκκρισης ινσουλίνης, ακολουθεί η «δεύτερη φάση» ή «οδός μεταβολικής ενίσχυσης» η οποία εξαρτάται από το αρχικό υπεργλυκαιμικό ερέθισμα και τη διέγερση που προκαλούν τα ιόντα ασβεστίου. Η πρώτη φάση έκκρισης αντιπροσωπεύει περίπου το 15% της συνολικής έκκρισης και η δεύτερη φάση αντιπροσωπεύει το υπόλοιπο 85% περίπου.⁹⁹

Η ινσουλίνη αποδομείται στο μεγαλύτερο ποσοστό της στο ήπαρ και σε μικρότερο ποσοστό στους νεφρούς υπό την επίδραση πρωτεολυτικών ενζύμων.¹⁰⁰

Η ενεργοποίηση, ο τρόπος δράσης της ινσουλίνης καθώς και ο ρυθμός αποδόμησης της κρίνονται ιδιαίτερος σημαντικά στάδια καθώς οποιαδήποτε διαταραχή μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΣΔ.

3.5 Ταξινόμηση κατηγοριών ΣΔ

Με βάση την «Αμερικανική Ένωση Διαβήτη» («American Diabetes Association»-ADA) ο σακχαρώδης διαβήτης ταξινομείται σε τέσσερις κατηγορίες:

- i) Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1).
- ii) Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2).
- iii) Σακχαρώδης διαβήτης κύησης.
- iv) Ειδικοί τύποι σακχαρώδη διαβήτη που οφείλονται σε άλλα αίτια.¹⁰¹

3.5.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1)

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 παλαιότερα ήταν γνωστός και ως ινσουλινοεξαρτώμενος, νεανικός ή παιδικός διαβήτης. Συνήθως εμφανίζεται στην παιδική ή εφηβική ηλικία χωρίς ωστόσο να αποκλείεται το γεγονός ότι δεν μπορεί να παρουσιαστεί και σε μεγαλύτερη ηλικία. Πρόκειται για μια αυτοάνοση χρόνια νόσο η οποία χαρακτηρίζεται από μερική ή πολλές φορές και πλήρη καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans. Στην μερική καταστροφή τα β-κύτταρα που λειτουργούν είναι σε ποσοστό μικρότερο του 30%. Το αποτέλεσμα είναι τα β-κύτταρα να μην μπορούν πλέον να επιτελέσουν το ρόλο τους ο οποίος είναι η έκκριση ινσουλίνης και η μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν εφ' όρου ζωής θεραπεία υποκατάστασης ινσουλίνης.¹⁰²

Σε αυτήν την κατηγορία συμπεριλαμβάνεται και ο λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης των ενηλίκων (ΛΑΔΕ). Σε αυτές τις περιπτώσεις η έναρξη των συμπτωμάτων παρατηρείται στην ενήλικη ζωή κατά την οποία η καταστροφή των β-κυττάρων γίνεται με βραδύτερο ρυθμό απ' ότι στα άτομα με ΣΔτ1 και δεν κρίνεται άμεση ανάγκη η χορήγηση ινσουλίνης.¹⁰³

Το 1940 διαπιστώθηκε για πρώτη φορά από τους Jackson et al.¹⁰⁴ ότι υπάρχουν πολλές περιπτώσεις όπου τα άτομα με ΣΔτ1 λίγο μετά τη διάγνωση διανύουν τη λεγόμενη περίοδο «honeymoon phase» κατά την οποία η νόσος βρίσκεται σε ύφεση. Σε αυτή τη φάση τα β-κύτταρα του παγκρέατος που δεν έχουν καταστραφεί ανακτούν παροδικά την ικανότητα να παράγουν ενδογενή ινσουλίνη μειώνοντας τις ανάγκες λήψης εξωγενούς ινσουλίνης. Αυτή η περίοδος διαρκεί λίγους μήνες έως ένα χρόνο. Επομένως, κρίνεται αναγκαία η λήψη ινσουλίνης εφ' όρου ζωής.^{102, 105}

Σύμφωνα με την «Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη» το 10% των ασθενών που πάσχουν από διαβήτη ανήκουν στον τύπο 1. Το έτος 2021 εκτιμάται ότι έπασχαν 1,2 εκ. παιδιά και έφηβοι (0 έως 19 ετών) εκ των οποίων οι 184.100 ήταν νεοδιαγνωσμένες περιπτώσεις.¹⁰⁶

3.5.1.1 Παθογένεση ΣΔτ1

Η αιτιολογία της νόσου είναι πολυπαραγοντική με συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης, περιβαλλοντικών παραγόντων και ιογενών λοιμώξεων. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η αυτοάνοση απάντηση του οργανισμού, η καταστροφή των β-κυττάρων και η αδυναμία έκκρισης ινσουλίνης.

Ο ΣΔτ1 μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας. Τα νησίδια του παγκρέατος διηθούνται από Τ-λεμφοκύτταρα, κυρίως κυτταροτοξικά CD8+ και λιγότερο από βοηθητικά CD4+, δενδριτικά, μακροφάγα και Β-λεμφοκύτταρα. Η φλεγμονώδης αυτή βλάβη και η καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος είναι γνωστή ως ινσουλίτιδα. Τα CD8+ στρέφονται έναντι στα κύτταρα του παγκρέατος στα οποία ασκούν κυτταροτοξική δράση με αποτέλεσμα είτε να αποίπτουν είτε να καταστρέφονται μέσω φλεγμονωδών αντιδράσεων. Από την έναρξη του μηχανισμού αυτού μέχρι την κλινική εκδήλωση της νόσου μπορεί να περάσουν μήνες ή ακόμα και χρόνια.¹⁰⁷

Η εμφάνιση ΣΔτ1 μπορεί ακόμα να οφείλεται και στη χυμική αυτοάνοση αντίδραση με την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων σε ποσοστό 85-90%. Μέχρι στιγμής έχουν ανιχνευθεί αντισώματα έναντι των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος (ICA), αντισώματα έναντι της ινσουλίνης (IAA), αντισώματα έναντι της δεκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (GAA ή GAD), της πρωτεϊνικής φωσφατάσης της τυροσίνης (IA2 ή/και IA2β) και του μεταφορέα ψευδαργύρου 8 (ZnT8). Τα αυτοαντισώματα προκαλούν μη αναστρέψιμη καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και σταδιακή απώλεια της λειτουργίας τους.^{108, 109}

Η ενεργοποίηση της αυτοανοσίας θεωρείται ότι συνεπικουρείται από την ύπαρξη και άλλων παραγόντων, όπως γενετικοί και περιβαλλοντικοί. Στις περισσότερες των περιπτώσεων συνυπάρχει γενετική προδιάθεση η οποία σχετίζεται με γονίδια του συστήματος HLA (Human Leukocyte Antigens) και ιδιαιτέρως της τάξεως HLA II που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 6p21. Ο γονότυπος που παρουσιάζει τον υψηλότερο κίνδυνο φαίνεται να είναι ο HLA-DR3-DQ2 ή HLA-DR4 DQ8, ο οποίος σχετίζεται με την αυτοανο-

σία των β-κυττάρων. Ωστόσο, η γενετική προδιάθεση δεν είναι από μόνη της αρκετή καθώς ενώ έχουν ταυτοποιηθεί αρκετά άτομα με υψηλής επικινδυνότητας γονότυπο λίγοι από αυτούς καταλήγουν να νοσούν από ΣΔτ1. Από έρευνες φαίνεται ότι υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες όπως περιβαλλοντικοί, οι οποίοι είναι ακόμη άγνωστοι,^{110, 111} ή ακόμη και ιογενείς λοιμώξεις, όπως οι εντεροϊοί (ιδίως Coxsackie), συγγενής ερυθρά, CMV, EBV και ο ιός της παρωτίτιδας. Οι ιοί αυτοί προσβάλλουν τα κύτταρα του παγκρέατος και ενεργοποιούν την αυτοανοσία μέσω του μοριακού μιμητισμού.^{109, 112}

Πληθώρα μελετών έχουν αποδείξει το ρόλο του μικροβιώματος του εντέρου στην εκδήλωση και εξέλιξη διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων συμπεριλαμβανομένου του ΣΔτ1. Ο ανθρώπινος εντερικός βλεννογόνος αποικίζεται από τρισεκατομμύρια βακτήρια διαφορετικών ειδών, όπως Firmicutes, Bacteroides και Proteobacteria στους ενήλικες καθώς επίσης και Bifidobacterium στα βρέφη που θηλάζουν.¹¹³

Διάφοροι παράγοντες όπως λοιμώξεις, διατροφή, μακροχρόνια λήψη αντιβιοτικών ή άλλων φαρμάκων, θηλασμός, ηλικία, περιβαλλοντικοί παράγοντες, γενετικό υπόβαθρο μπορούν να διαταράξουν την ισορροπία και ποικιλομορφία του μικροβιώματος. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος με απώλεια της ανοσολογικής ανοχής. Η μεγάλη ποικιλομορφία των προαναφερθέντων μικροοργανισμών δρα προστατευτικά έναντι της ανάπτυξης ΣΔτ1.¹¹⁴

Το μητρικό γάλα ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα του βρέφους. Οι ουσίες που εμπεριέχονται στο μητρικό γάλα και παρέχουν προστατευτική δράση είναι η λακτοφερρίνη, η λυσοζύμη και η εκκριτική ανοσοσφαιρίνη Α. Επιπλέον, το μητρικό γάλα προσφέρει στα βρέφη μακροφάγα τα οποία έχουν φαγοκυτταρική δράση και επηρεάζουν τη λειτουργία των Τ και Β λεμφοκυττάρων.^{115, 116}

Επίσης, το μητρικό γάλα αποτελεί για το βρέφος βασική πηγή πρόσληψης βιταμινών D και E. Ιδιαίτερως, η λήψη βιταμίνης D κατά τη βρεφική ηλικία μέσω του θηλασμού δρα προστατευτικά έναντι της εμφάνισης ΣΔτ1.^{110, 117}

Επιπλέον, όσον αφορά στην εμφάνιση ΣΔτ1 μετά από μελέτες φαίνεται ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της κύησης δρουν εξίσου προστατευτικά στο νεογνό και στην μετέπειτα παιδική και ενήλικη ζωή.¹¹⁸

3.5.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2)

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) αντιπροσωπεύει το 90-95% των περιπτώσεων όλων των τύπων διαβήτη. Συχνά αναφέρεται ως ΣΔ των ενηλίκων ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης. Παθοφυσιολογικά χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη (ιδιαίτερος στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες) και από μειωμένη (όχι πλήρη) έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Σε αντίθεση με τον ΣΔτ1 δεν παρατηρείται αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος.¹¹⁹

Ο όρος «αντίσταση στην ινσουλίνη» (insulin resistance) προτάθηκε το 1988 από τον Gerald M. Reaven. Χαρακτηρίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία οι σκελετικοί μύες, το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός δεν μπορούν να ανταποκριθούν στην δράση της κυκλοφορούσας ινσουλίνης. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μειώνεται η πρόσληψη της γλυκόζης του αίματος από αυτούς τους ιστούς και να αυξάνεται η συγκέντρωση της στην συστηματική κυκλοφορία. Ωστόσο, για να αποκατασταθεί η ομοιόσταση της γλυκόζης, τα β-κύτταρα του παγκρέατος συνεχίζουν να εκκρίνουν ινσουλίνη με αποτέλεσμα την υπερινσουλιναμία.^{120, 121}

Η αντίσταση στην ινσουλίνη επιδρά και στον μεταβολισμό των λιπών. Η μειωμένη ανταπόκριση του λιπώδους ιστού στη δράση της ινσουλίνης συνεπάγεται αυξημένη λιπόλυση και απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs) σε αυξημένες συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία του αίματος.¹²²

Τα ακριβή αίτια του ΣΔτ2 δεν είναι πλήρως διευκρινισμένα ωστόσο μετά από μακροχρόνιες έρευνες η επιστημονική κοινότητα θεωρεί ότι οφείλεται σε συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Το οικογενειακό ιστορικό, το φύλο, η εθνικότητα, η ηλικία καθώς και η παχυσαρκία (ΔΜΣ), ιδιαιτέρως η κοιλιακή παχυσαρκία, η έλλειψη άσκησης, η ανθυγιεινή διατροφή (συνήθως πτωχή σε φυτικές ίνες, βιταμίνη D, δημητριακά ολικής άλεσης και πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά και τροφές με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη), το οξειδωτικό στρες, μείωση των επιπέδων αδιπονεκτίνης και η συστηματική φλεγμονή.^{123, 124}

Σύμφωνα με την «Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη» το έτος 2021 εκτιμάται ότι έπασχαν 536,6 εκ. άτομα (20 έως 79 ετών) εκ των οποίων 6,7 εκ. κατέληξαν λόγω επιπλοκών του διαβήτη. Από οικονομικής άποψης εκτιμάται ότι δαπανήθηκαν περίπου 966 δις δολάρια. Μέχρι το 2030 εκτιμάται ότι θα πάσχουν περίπου 642,7 εκ. και οι δαπάνες θα

ανέρχονται στα 1.028 δις δολάρια ενώ οι εκτιμήσεις για το 2045 κάνουν λόγο για 783,2 εκ. άτομα και δαπάνες που θα αγγίζουν τα 1.054 δις δολάρια. Υπολογίζεται ότι οι δαπάνες για τα άτομα με ΣΔ είναι διπλάσιες σε σύγκριση με τον πληθυσμό που δεν πάσχει από ΣΔ.¹⁰⁶

3.6 Επιπλοκές

Ο σακχαρώδης διαβήτης, τόσο ο τύπου 1 όσο και ο τύπου 2 προκαλεί συχνά σημαντικές για τον οργανισμό επιπλοκές σημειώνοντας υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Το κάπνισμα, ο υψηλός ΔΜΣ, η ελλιπής σωματική άσκηση, η κακή διατροφή και η μειωμένη πρόσληψη ιχνοστοιχείων και βασικών θρεπτικών συστατικών είναι παράγοντες που συνεπικουρούν στην εμφάνιση σοβαρών βλαβών.¹²⁵

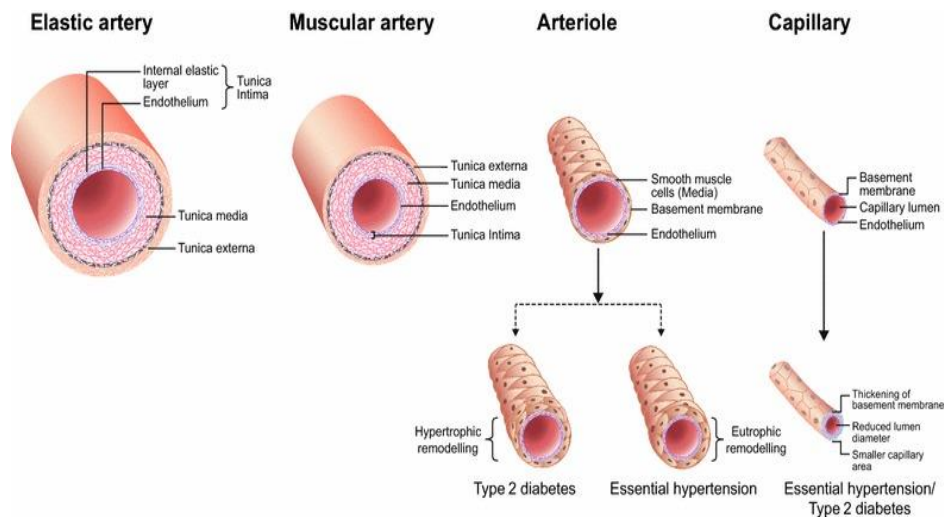
Τα αρχικά συμπτώματα εμφάνισης του ΣΔ είναι πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, έντονη κόπωση, απώλεια βάρους, θολή όραση. Πολλές φορές, όμως ειδικά στο ΣΔτ1, τα συμπτώματα είναι πιθανόν να παρουσιαστούν ξαφνικά και συχνά μετά από μια ιογενή λοίμωξη. Σε πολλές περιπτώσεις τα άτομα διαγιγνώσκονται όταν πλέον έχουν φτάσει στο σημείο της διαβητικής κετοξέωσης (Diabetic Ketoacidosis-DKA). Η DKA παρουσιάζεται κυρίως σε άτομα με ΣΔ1 και λιγότερο σε άτομα με ΣΔ2. Η DKA συμβαίνει στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η ινσουλίνη παύει να παράγεται από το πάγκρεας και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα φτάνουν σε εξαιρετικά υψηλές συγκεντρώσεις. Το γεγονός αυτό καθιστά τα κύτταρα μη ικανά να προσλάβουν και να χρησιμοποιήσουν τη γλυκόζη ως πηγή ενέργειας με αποτέλεσμα να πρέπει να χρησιμοποιήσουν διαφορετική πηγή ενέργειας. Η δραστηριότητα της λιπάσης στα λιποκύτταρα αυξάνεται δημιουργώντας ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία με β-οξειδωση παράγουν το ακέτυλο-CoA. Το τελευταίο, συμμετέχοντας στον κύκλο του Krebs, μετατρέπεται σε κετονοσώματα στο ήπαρ. Αυτό έχει σαν συνέπεια την συσσώρευση κετονών στο αίμα (κετοναϊμία) και στα ούρα (κετονουρία), μια κατάσταση που εκδηλώνεται με οξεία και αρκετά επικίνδυνη μορφή καθώς το άτομο μπορεί να χάσει τις αισθήσεις του και να οδηγηθεί σε κώμα ή ακόμα και στο θάνατο.^{126, 127}

Η μακροχρόνια υπεργλυκαιμία δύναται να οδηγήσει σε ιδιαίτερες σοβαρές επιπλοκές και απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς καταστάσεις. Από τα πρώιμα ακόμα στάδια του ΣΔ, συχνά και από το προδιαβητικό στάδιο, οι αυξημένες συγκεντρώσεις γλυ-

κόζης στο αίμα αποτελούν επιβαρυντικό παράγοντα για τη γενικότερη λειτουργία του οργανισμού.

3.6.1 Ενδοθήλιο

Οι πρώτες αλλοιώσεις και αλλαγές που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΣΔ αφορούν στη δομή και στη λειτουργία του ενδοθηλίου. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην εμφάνιση και εξέλιξη μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών¹²⁸ που και αυτές με την σειρά τους επηρεάζουν το σύνολο του οργανισμού προκαλώντας βλάβες κυρίως στα νεύρα, την καρδιά, τους νεφρούς, τους οφθαλμούς, τα άνω και κάτω άκρα και στο δέρμα. Αυτές οι επιπλοκές συνδέονται και επιβαρύνονται από άλλους παράγοντες όπως ηλικία, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, συνοδά νοσήματα, κάπνισμα, χρόνιες φλεγμονές.¹²⁹



Εικόνα 15. Δομική ιεραρχία του αρτηριακού δέντρου σε συνθήκες υγείας και ασθένειας. Στο ΣΔ διακρίνονται οι αλλαγές που υφίστανται οι αρτηρίες και τα τριχοειδή όσον αφορά στο πάχος του τοιχώματός τους και στη διάμετρο του αυλού τους.¹³⁰

Στους ασθενείς με ΣΔ σταδιακά αρχίζει να παρατηρείται μεγαλύτερη αρτηριακή δυσκαμψία και με την πάροδο του χρόνου αθηροσκλήρωση. Επίσης, παρατηρείται σημαντική δυσλειτουργία των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι καταστάσεις αυτές επιβαρύνονται σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό από παράγοντες όπως υπέρταση, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία.¹³⁰

3.6.2 Διαβητικό πόδι

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ορίζει το διαβητικό πόδι ως: «ulceration of the foot (distally from the ankle and including the ankle) associated with neuropathy and different grades of ischemia and infection».

Εκτιμάται ότι το 15% περίπου των διαβητικών αναπτύσσουν έλκη στα πόδια. Στα αρχικά τους στάδια δεν παρουσιάζονται με εμφανή συμπτώματα και συχνά δεν γίνονται αντιληπτά από τους ασθενείς.¹³¹ Σε ποσοστό 60-80% των περιστατικών παρατηρείται επούλωση, 10-15% παραμένουν σε ενεργό κατάσταση και 5-24% οδηγούνται στον ακρωτηριασμό του κάτω άκρου.¹³²

Το διαβητικό έλκος ποδιού (Diabetic Foot Ulcer-DFU) είναι μια από τις πιο συνηθισμένες και σοβαρές επιπλοκές του ΣΔ αποτελώντας μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας.¹³³⁻¹³⁵

Η εμφάνιση των ελκών οφείλεται σε ποσοστό 85-90% στην περιφερική νευροπάθεια (αισθητηριακή, κινητική και αυτόνομη) ή στην περιφερική αγγειοπάθεια.¹³⁶

Κατά την περιφερική νευροπάθεια η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης και τα παράγωγα της οδηγούν τα νευρικά κύτταρα σε οξειδωτικό στρες. Στην περίπτωση αυτή τα έλκη καλούνται νευροπαθητικά ή νευροτροφικά.

Στην αισθητηριακή νευροπάθεια μειώνεται ή αλλοιώνεται η αίσθηση του πόνου, της πίεσης και της θερμότητας. Ως εκ τούτου, τα κάτω άκρα υφίστανται συχνούς τραυματισμούς οι οποίοι δεν γίνονται εύκολα αντιληπτοί.¹³⁷

Εξαιτίας της κινητικής νευροπάθειας παρατηρείται μυϊκή αδυναμία, ατροφία και πάρεση των κάτω άκρων. Συνέπεια αυτών είναι η ανωμαλία στο βάδισμα και σταδιακά απώλεια της ισορροπίας.¹³²

Στην αυτόνομη νευροπάθεια παρατηρείται αγγειοδιαστολή και διαταραχή των ιδρωτοποιών αδένων. Οι διαταραχές αυτές οδηγούν σε αφυδάτωση του δέρματος, ξηροδερμία και λύση της συνέχειας του δέρματος με αποτέλεσμα τις συχνές μικροβιακές μολύνσεις.¹³⁸

Η περιφερική αγγειοπάθεια είναι αρκετά συχνή στους διαβητικούς σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό προκαλώντας βλάβες στις μικρές αρτηρίες των κάτω άκρων με τελικό αποτέλεσμα την ισχαιμία.¹³⁹ Η ανεπαρκής αιμάτωση σε συνδυασμό με τραυματισμούς και μικροβιακές μολύνσεις οδηγούν στη δημιουργία ελκών ή ακόμα και σε γάγγραινα με ακρωτηριασμό των κάτω άκρων.^{137, 140}

3.6.3 Καρδιαγγειακή νόσος

Η «Αμερικάνικη Ένωση Καρδιολογίας» δηλώνει: *In fact, from the point of view of cardiovascular medicine, it may be appropriate to say, «diabetes is a cardiovascular disease».*¹⁴¹

Η καρδιαγγειακή νόσος (μακροαγγειοπάθεια) αποτελεί την κυριότερη και συχνότερη επιπλοκή της μακροχρόνιας υπεργλυκαιμίας καθώς επίσης και την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Εν συγκρίσει με το γενικό πληθυσμό οι ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζουν ταυτοχρόνως και αυξημένη αρτηριακή πίεση αποτελώντας επιπλέον επιβαρυντικό παράγοντα.¹⁴²

Η καρδιαγγειακή νόσος περιλαμβάνει την στεφανιαία νόσο (ΣΝ), την περιφερική αρτηριακή νόσο και την αγγειακή νόσο του εγκεφάλου. Οι πιθανότητες εμφάνισης ΣΝ και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) στους ασθενείς με ΣΔ είναι αυξημένες κατά 2-3 φορές σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου λόγω στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης εμφανίζεται στο 10-20% των ασθενών με ΣΔ συνήθως ασυμπτωματικά σε αντίθεση με τον υγιή πληθυσμό όπου τα ποσοστά κυμαίνονται στο 1-4%.^{141, 143}

Ακόμη μια σημαντική επιπλοκή είναι η κολπική μαρμαρυγή η οποία συχνά οδηγεί στην εκδήλωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Εμφανίζεται σε ποσοστά 13% στους ασθενείς με ΣΔ την ώρα που στον υγιή πληθυσμό εμφανίζεται σε ποσοστό 0,4%.¹⁴³

Στους ασθενείς με ΣΔ η απόφραξη μικρών αρτηριών, η πάχυνση και η δημιουργία αθηρωματικών βλαβών στον έσω-μέσο χιτώνα των δύο καρωτίδων αρτηριών αυξάνουν τις πιθανότητες εμφάνισης θρομβωτικών εγκεφαλικών επεισοδίων^{144, 145} κατά 2-3 φορές.¹⁴⁶ Συνοδεύονται από μη αναστρέψιμες ισχαιμικές βλάβες του εγκεφάλου, πιο δυσμενή πρόγνωση και υψηλότερα ποσοστά θνητότητας.¹⁴⁷ Εν συγκρίσει με τον υγιή πληθυσμό η κοιλιακή μαρμαρυγή εμφανίζεται στους ασθενείς με ΣΔ 4 φορές πιο συχνά και αποτελεί αιτία αιφνιδίου καρδιακού θανάτου.¹⁴⁸

Μια ξεχωριστή και ιδιαίτερη κλινική οντότητα αποτελεί η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, η οποία είναι ανεξάρτητη από την συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου ή υπέρτασης. Στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζουν διαστολική και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.¹⁴⁹

3.6.4 Διαβητική νευροπάθεια

Στις πιο κοινές, χρόνιες και σοβαρές μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ ανήκουν διάφορες μορφές της διαβητικής νευροπάθειας. Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλουν και αφορούν τόσο το περιφερικό όσο και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Ακόμα και οι ασθενείς με προδιαβήτη μπορούν να εκδηλώσουν νευροπάθεια.

3.6.4.1 Διαβητική περιφερική νευροπάθεια

Η «Αμερικανική Ένωση Διαβήτη» ορίζει ως διαβητική περιφερική νευροπάθεια (Diabetic Peripheral Neuropathy-DPN) την «παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων δυσλειτουργίας των περιφερικών νεύρων σε άτομα με διαβήτη μετά τον αποκλεισμό άλλων αιτιών». ¹⁵⁰ Περίπου το 50% των ενηλίκων με ΣΔ παρουσιάζουν DPN η οποία σε πολλές περιπτώσεις είναι ασυμπτωματική. ¹⁵¹

Στη DPN παρατηρούνται βλάβες στα περιφερικά νεύρα τα οποία μεταφέρουν μηνύματα από και προς τον εγκέφαλο. Διαχωρίζεται περαιτέρω στις: (i) περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια (συχνότερη), (ii) περιφερική εστιακή νευροπάθεια, (iii) επώδυνη διαβητική περιφερική νευροπάθεια και iv) διαβητική μυϊκή ατροφία. Σύμφωνα με την «Αμερικανική Ένωση Διαβήτη», τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης και τα παράγωγα της προκαλούν βλάβες στα μικρά αγγεία που καταλήγουν στα νεύρα. Επίσης, προκαλείται καταστροφή των νευρώνων και νευροαξόνων των αισθητηρίων και κινητικών νεύρων. ¹⁵² Η σημαντικότερη και συχνότερη επιπλοκή είναι οι τραυματισμοί, τα έλκη και οι λοιμώξεις των κάτω άκρων που οδηγούν συχνά στον ακρωτηριασμό τους, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. ¹⁵²

3.6.4.1.1 Περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια

Η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια αντιπροσωπεύει το 75% των διαβητικών νευροπαθειών ¹⁵³ και σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι νευροπάθειες των μικρών ινών, νευροπάθειες των μεγάλων ινών και μικτές νευροπάθειες των μικρών και μεγάλων ινών. ¹⁵⁰

3.6.4.1.2 Περιφερική εστιακή νευροπάθεια

Στην περιφερική εστιακή νευροπάθεια κατηγοριοποιούνται η διαβητική μονονευροπάθεια και η πολλαπλή μονονευρίτιδα. Η διαβητική μονονευροπάθεια επηρεάζει μεμονω-

μένα νεύρα που αφορούν κυρίως το μέσο, ωλένιο, ακτινικό νεύρο (άνω άκρα), το κοινό περονιαίο νεύρο (κάτω άκρα) και το κρανιακό νεύρο.^{150, 154}

Η πολλαπλή μονονευρίτιδα πλήττει δυο διαφορετικές περιοχές του νευρικού συστήματος ταυτόχρονα. Προσβάλλει τα αισθητήρια και κινητικά νεύρα και εκδηλώνεται με αδυναμία των άκρων και μείωση της αίσθησης.¹⁵⁵

3.6.4.1.3 Επώδυνη διαβητική περιφερική νευροπάθεια

Ο Tesfaye και συν. το 2010 καθώς και ο Jensen και συν. το 2011 όρισαν την επώδυνη διαβητική περιφερική νευροπάθεια ως «ο πόνος ως άμεση συνέπεια ανωμαλιών στο περιφερικό σωματοαισθητικό σύστημα σε άτομα με διαβήτη».¹⁵⁶

Ο πόνος χαρακτηρίζεται από αλλοδυνία (πόνος που οφείλεται σε μη επώδυνα ερεθίσματα) και υπεραλγησία (ιδιαίτερα αυξημένος και παρατεταμένος πόνος λόγω επώδυνων ερεθισμάτων). Οι ασθενείς κάνουν λόγο για οξύ και βαθύ πόνο και αίσθημα καύσου.¹⁵⁷

3.6.4.1.4 Διαβητική μυϊκή ατροφία

Η διαβητική μυϊκή ατροφία ή σύνδρομο Bruns-Garland αποτελεί σπάνια διαταραχή των περιφερικών νεύρων και αφορά στα νεύρα των μηρών, ισχίων και γλουτών. Χαρακτηρίζεται από πόνο και μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων.^{158, 159}

3.6.4.2 Διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια

Στη δεύτερη κατηγορία διαβητικών νευροπαθειών ανήκει η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια. Εκδηλώνεται με συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα (ορθοστατική υπέρταση, ταχυκαρδία σε φάση ηρεμίας, αρρυθμίες, έμφραγμα μυοκαρδίου) αφού έχουν αποκλεισθεί άλλες αιτίες.¹⁶⁰

Συμπτώματα, επίσης, μπορεί να παρουσιαστούν από το γαστρεντερικό σύστημα (διαβητική γαστροπάρεση, διαβητική εντεροπάθεια με δυσκοιλιότητα ή διάρροια, ανορεξία, έμμετοι, ακράτεια κοπράνων).^{161, 162}

Συχνές είναι οι εκδηλώσεις και από το ουρογεννητικό σύστημα με μειωμένη αίσθηση της ουροδόχου κύστης. Επίσης, παρατηρείται αυξημένη χωρητικότητα και μειωμένη συσταλτικότητα της ουροδόχου κύστης με αποτέλεσμα αυξημένο όγκο υπολειμματικών ούρων μετά την κένωση, συχνές ουρολοιμώξεις και ακράτεια ούρων. Αρκετά συ-

χνή επιπλοκή αποτελεί στους άντρες η στυτική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς με ΣΔ οι επιπλοκές από το ουρογεννητικό σύστημα παρουσιάζονται αυξημένες κατά 25-200% στους άνδρες και κατά 50-200% στις γυναίκες σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό.^{163, 164}

3.6.5 Διαβητική νεφροπάθεια

Ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργία των νεφρών. Περίπου το 25% των ασθενών με ΣΔτ2 παρουσιάζει διαβητική νεφροπάθεια η οποία πολλές φορές αποτελεί την αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Η διαβητική νεφροπάθεια συχνά αποτελεί αιτία για την εμφάνιση και τη δυσμενή εξέλιξη καρδιαγγειακών νοσημάτων.¹⁶⁵

3.6.6 Διαβήτης και οφθαλμός

Στις μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ κατατάσσονται και αυτές που αφορούν στους οφθαλμούς και είναι μια από τις κύριες αιτίες τύφλωσης ακόμα και στις ανεπτυγμένες χώρες. Η κυριότερη επιπλοκή είναι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια καθώς η υπεργλυκαιμία προκαλεί αλλοιώσεις στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς.^{166, 167}

Σημαντικές, επίσης, βλάβες παρατηρούνται στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού όπως στον κερατοειδή χιτώνα, επιπεφυκότα, δακρυϊκούς αδένες και στο φακό. Η διαβητική νευροπάθεια του κερατοειδούς χιτώνα παρουσιάζεται περίπου στο 47-64% των ασθενών με χρόνια υπεργλυκαιμία. Παρατηρείται προοδευτική μείωση της πυκνότητας και βλάβη των νεύρων του κερατοειδούς χιτώνα με επακόλουθη μείωση της ευαισθησίας του. Με την πάροδο του χρόνου παρατηρούνται ξηροφθαλμία, διάβρωση του κερατοειδούς ακόμα και νευροτροφικά έλκη.¹⁶⁷

Ως αποτέλεσμα παρατηρείται καθυστέρηση της επούλωσης του επιθηλίου του κερατοειδούς χιτώνα και επιρρέπεια στις λοιμώξεις. Τα γεγονότα αυτά μπορούν να οδηγήσουν ακόμα και σε απώλεια της όρασης. Η διαβητική κερατοειδική νευροπάθεια μπορεί να αποτελέσει δείκτη που να αντικατοπτρίζει τη διαβητική περιφερική νευροπάθεια.¹⁶⁸

Η διαβητική περιφερική νευροπάθεια και οι μικροαγγειακές βλάβες συχνά προκαλούν ξηροφθαλμία λόγω βλαβών στην νεύρωση των δακρυϊκών αδένων και των αδένων του Meibomian. Οι δακρυϊκοί αδένες παράγουν έκκριμα υδατικής φύσεως και οι αδένες του Meibomian (σμηγματογόνοι αδένες των βλεφάρων) παράγουν έκκριμα λιπι-

δικής φύσεως τα οποία ενυδατώνουν και προστατεύουν τους οφθαλμούς από επικίνδυνους περιβαλλοντικούς παράγοντες και μικροοργανισμούς.¹⁶⁹

Οι βλάβες αυτές οδηγούν στην μειωμένη παραγωγή δακρύων ή στην αυξημένη εξάτμιση τους και στην αποσταθεροποίηση της δακρυϊκής στιβάδας. Ως εκ τούτου, διαταράσσεται η υγεία και η ομοιοστασία των οφθαλμών.^{167, 170}

Σε πολλούς από τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς το άκουσμα της διάγνωσης του ΣΔ ίσως να προκαλεί φόβο, ιδιαιτέρως όταν πρόκειται για τον ΣΔτ1. Σύμφωνα με τα ανωτέρω γίνεται αντιληπτό πόσο επικίνδυνη μπορεί να αποβεί η νόσος αυτή. Η «Αμερικανική Ένωση Διαβήτη» καθώς και όλοι οι Διαβητολόγοι εφιστούν την προσοχή όλων των ασθενών στις πιθανές επιπλοκές. Συνιστούν να γίνεται τακτικός έλεγχος της συγκέντρωσης της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης καθώς και τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής. Επίσης, συνιστάται αλλαγή του τρόπου ζωής και των διατροφικών συνηθειών. Ιδιαίτερως σημαντικός κρίνεται ο τακτικός έλεγχος του καρδιαγγειακού συστήματος, των νεφρών και των οφθαλμών.

Οι επιπλοκές αυτές επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής των ιδίων των ασθενών αλλά και των οικείων τους. Ο ΣΔ, όμως, δεν θα πρέπει να αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για μια υγιή ζωή.

3.7 Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ)

3.7.1 Εισαγωγή

Η «Αμερικάνικη Ομοσπονδία Διαβήτη» ορίζει τον ΣΔΚ ως «*Any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy*».

Ο ΣΔΚ είναι μια μεταβολική διαταραχή της εγκυμοσύνης που διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια του δευτέρου ή τρίτου τριμήνου της κύησης. Παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα οι οποίες προκαλούν σημαντικές μεταβολικές επιπτώσεις στην μητέρα και στον απόγονο.¹⁷¹

Σύμφωνα με τη «Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη» από τον ΣΔΚ το 2021 επηρεάστηκε το 16,7% των γεννήσεων που αντιστοιχεί περίπου σε 21,1 εκατομμύρια γεννήσεις παγκοσμίως. Τα ποσοστά αυτά αναμένεται να αυξηθούν τα επόμενα χρόνια.¹⁰⁶

3.7.2 Παθοφυσιολογία ΣΔΚ

Ο ΣΔΚ χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος (μείωση λειτουργίας 30-70%) και αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της κύησης. Στις περισσότερες γυναίκες η δυσλειτουργία αυτή προϋπάρχει της κύησης χωρίς, όμως, να εκδηλώνεται υπεργλυκαιμία. Οπότε θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως χρόνια παρά επίκτητη. Η πάθηση διαγιγνώσκεται στα πλαίσια του καθιερωμένου τακτικού ελέγχου που ακολουθούν οι εγκυμονούσες με την εξέταση ανοχή στη γλυκόζη.¹⁷² Μετά τον τοκετό η συγκέντρωση της γλυκόζης επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα. Ωστόσο, τα ποσοστά εμφάνισης ΣΔτ2 σε μεταγενέστερο στάδιο είναι σημαντικά αυξημένα σε σχέση με τις εγκυμονούσες που δεν παρουσίασαν ΣΔΚ.¹⁷³

3.7.3 Παθογένεση ΣΔΚ

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ο οργανισμός της μητέρας εκτός από ορμονικές διαταραχές υφίσταται και σημαντικές μεταβολικές διαταραχές ώστε να μπορέσει να προσφέρει στο έμβρυο μέσω του πλακούντα τα αναγκαία για την ανάπτυξη του θρεπτικά συστατικά με κυριότερο τη γλυκόζη. Κατά τους πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης αυξάνεται η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη ώστε να προσληφθεί η γλυκόζη από το λιπώδη ιστό και να χρησιμοποιηθεί στις μετέπειτα ενεργειακές ανάγκες της κύησης. Όσο εξελίσσεται η εγκυμοσύνη η ευαισθησία στην ινσουλίνη μειώνεται. Επίσης, ο πλακούντας αρχίζει σταδιακά να εκκρίνει ορμόνες (οιστρογόνα, προγεστερόνη, λεπτίνη, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη) οι οποίες οδηγούν στην εμφάνιση της αντίστασης της ινσουλίνης και αυξάνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης.¹⁷⁴

Η γλυκόζη του αίματος αυξάνεται και προσλαμβάνεται από το έμβρυο μέσω του πλακούντα. Παράλληλα, όπως και στον ΣΔτ2, αυξάνεται και η λιπόλυση γεγονός που οδηγεί στην αύξηση της συγκέντρωσης των FFAs στο πλάσμα. Λίγες ημέρες μετά τον τοκετό η συγκέντρωση της γλυκόζης επανέρχεται στα επίπεδα πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την σημασία και επίδραση των προαναφερθέντων ορμονών (που παράγονται από τον πλακούντα) στη ρύθμιση της γλυκόζης και στην αντίσταση στην ινσουλίνη.^{175, 176}

3.7.4 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΣΔΚ

Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται ότι συμβάλλουν στην παθογένεση του ΣΔΚ περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, την ανεπαρκή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και ιχνοστοιχείων, την προχωρημένη ηλικία της μητέρας, έλλειψη σωματικής άσκησης, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, προηγούμενες κυήσεις με ΣΔΚ και άλλες μεταβολικές διαταραχές όπως σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.¹⁷⁷

3.7.5 Επιπλοκές που παρουσιάζονται στα νεογνά μητέρων με ΣΔΚ

Οι επιπλοκές που παρουσιάζονται στα νεογνά από μητέρες με ΣΔΚ μπορούν να ερμηνευτούν σύμφωνα με την υπόθεση Pedersen. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι η ικανότητα της γλυκόζης να διαπερνάει τον πλακούντα συνεπάγεται ότι η μητρική υπεργλυκαιμία οδηγεί σε εμβρυϊκή υπεργλυκαιμία.¹⁷⁸ Το γεγονός αυτό οδηγεί σε υπερτροφία των β-κυττάρων του παγκρέατος του εμβρύου, υπερινσουλιναίμια και σε πολλές περιπτώσεις αντίσταση στην ινσουλίνη ακόμα και κατά την ενδομήτρια ζωή.¹⁷⁹

Αποτέλεσμα αυτής της σειράς μεταβολικών διαταραχών είναι η υπερβολική εμβρυϊκή ανάπτυξη και η γέννηση μακρόσωμων νεογνών. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εμβρυϊκή ινσουλίνη συνδέεται με τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα IGF1 (Insulin Growth Factor) ο οποίος επίσης προάγει την εμβρυϊκή ανάπτυξη.¹⁸⁰ Η μακροσωμία είναι παράγοντας κινδύνου για δυστοκία ώμων και τραυματισμούς κατά το φυσιολογικό τοκετό, οπότε οι γυναίκες με ΣΔΚ συνήθως γεννούν με καισαρική τομή.¹⁸¹

Επίσης, σημαντική επιπλοκή θεωρείται η υπογλυκαιμία που παρουσιάζουν τα νεογνά αμέσως μετά τον τοκετό. Η γλυκόζη της μητέρας παύει πλέον να διέρχεται τον πλακούντα και να τροφοδοτεί το έμβρυο αλλά η εμβρυϊκή υπερινσουλιναίμια συνεχίζει να υφίσταται και να μεταβολίζει τα αποθέματα γλυκόζης του νεογνού.¹⁸² Η νεογνική υπογλυκαιμία έχει συσχετιστεί με εγκεφαλικές βλάβες, νευροαναπτυξιακές διαταραχές.¹⁸³ Εξίσου σημαντικές μακροχρόνιες επιπλοκές του ΣΔΚ αποτελούν η παιδική παχυσαρκία, η καρδιαγγειακή νόσος και η εμφάνιση ΣΔτ2.¹⁸⁴

3.7.6 Επιπλοκές που παρουσιάζονται στην μητέρα με ΣΔΚ

Η πιο σημαντική αναφερόμενη επιπλοκή του ΣΔΚ είναι η προεκλαμψία η οποία μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις τόσο στην μητέρα όσο και στο έμβρυο.¹⁸⁵ Οι γυναίκες που

παρουσίασαν ΣΔΚ μακροχρόνια διατρέχουν 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν ΣΔτ2¹⁸⁶ και καρδιαγγειακή νόσο.¹⁸⁷

3.8 Ειδικοί τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη που οφείλονται σε άλλα αίτια

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ πάσχουν από ΣΔτ1 ή ΣΔτ2, όπως προαναφέρθηκε. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλοι τύποι ΣΔ που εμφανίζονται σπάνια με διαφορετική παθοφυσιολογία και τρόπο αντιμετώπισης από τους δύο πιο συνηθισμένους. Παρακάτω παρατίθεται πίνακας με τους ειδικούς τύπους ΣΔ¹⁸⁸ (βλ. Πιν).

Πίνακας 1. Ειδικοί τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη που οφείλονται σε άλλα αίτια.

Ελαττώματα στην ανάπτυξη και λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος γενετικής αιτιολογίας MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) (έχουν ανιχνευθεί μεταλλάξεις σε 40 γονίδια) Νεογνικός Διαβήτης (συνήθη γονίδια- KCNJ11, ABCC8, INS, 6q24) Δυσλειτουργία μιτοχονδριακού DNA
Ελαττώματα στη δράση της ινσουλίνης γενετικής αιτιολογίας Αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου A Σύνδρομο Donohue (Leprechaunism) Σύνδρομο Rabson-Mendenhall Λιποατροφικός διαβήτης
Παθήσεις της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος Παγκρεατίτιδα Τραύμα/ παγκρεατεκτομή Νεοπλάσματα Κυστική ίνωση Αιμοχρωμάτωση (υπερφόρτωση με σίδηρο) Θαλασσαιμία (υπερφόρτωση με σίδηρο)
Παθήσεις ενδοκρινών αδένων Ακρομεγαλία Σύνδρομο Cushing's

Γλυκαγόνωμα (σπάνιος όγκος α-κυττάρων παγκρέατος με υπερπαραγωγή γλυκαγόνης)
Φαιοχρωμοκύτωμα
Υπερθυρεοειδισμός
Σωματοστατίνωμα (σπάνιος όγκος δ-κυττάρων παγκρέατος με υπερπαραγωγή σωματοστατίνης)
Σύνδρομο Conn's (πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός)

Υπεργλυκαιμία προκαλούμενη από φάρμακα ή χημικά

Vacor
Pentamidine
Νικοτινικό οξύ
Γλυκοκορτικοειδή
Diazoxide
Αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος
Dilantin
α-ιντερφερόνη
Ανοσοκατασταλτικά
Άλλα (στατίνες, ψυχοτρόπα φάρμακα, β- αδρενεργικοί αγωνιστές, θειαζίδες κ.α)

ΛοιμώξειςΣυγγενής ερυθρά

HCV
HIV
COVID-19

Διαβήτης προκαλούμενος από το ανοσοποιητικό σύστημα

Σύνδρομο Stiff-man
Αντισώματα κατά των υποδοχέων της ινσουλίνης
Αυτοάνοσα πολυαδενικά σύνδρομα

Διαβήτης άγνωστης αιτιολογίας

Διαβήτης Flatbush

Άλλα γενετικά σύνδρομα συσχετιζόμενα ορισμένες φορές με το διαβήτη

Σύνδρομο Down
Σύνδρομο Klinefelter

Σύνδρομο Turner

Σύνδρομο Wilsons

Σύνδρομο Wolfram

Friedreich's ataxia

Σύνδρομο Bardet-Biedl (Σύνδρομο Laurence-Moon-Biedl)

Μυοτονική δυστροφία

Σύνδρομο Prader-Willi

Σύνδρομο Alström

Κεφάλαιο 4

4. Η δράση της βιταμίνης D στην εμφάνιση και εξέλιξη του ΣΔ

4.1 Εισαγωγή

Η βιολογική δράση της βιταμίνης D τα πρώτα χρόνια της ανακάλυψης της ήταν άρρηκτα συνδεδεμένη με τη ραχίτιδα και την οστεομαλάκυνση. Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2.4, η ευεργετική της δράση επεκτείνεται και σε ποικίλες άλλες λειτουργίες του οργανισμού. Συντίθεται φυσικά από τον οργανισμό μας μετά από έκθεση στην ακτινοβολία UVB και προσλαμβάνεται από τις τροφές που συνιστούν το καθημερινό μας διαιτολόγιο.

Η πλειοτροπική αυτή δράση της βιταμίνης D οφείλεται στους VDRs που εκφράζονται σε ιστούς-στόχους διαφόρων οργάνων του ανθρωπίνου σώματος. Ως εκ τούτου, η βιταμίνη D συνδέεται με τους VDRs των κυττάρων του εκάστοτε συστήματος και δρα ευεργετικά επιτελώντας επιπλέον λειτουργίες από αυτές που γνωρίζαμε έως τώρα.

Τα τελευταία χρόνια η επιστημονική κοινότητα έχει συσχετίσει την συγκέντρωση της βιταμίνης D με την εμφάνιση και εξέλιξη του ΣΔ. Έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα καθώς και πολλές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ή ακόμα και μελέτες παρατήρησης σε ασθενείς με ΣΔ πιθανολογούν ότι η υψηλή συγκέντρωση βιταμίνης D του πλάσματος συνδέεται με μειωμένο επιπολασμό της νόσου. Ακόμα και στην περίπτωση που ήδη έχει εμφανιστεί ο ΣΔ τα υψηλά της επίπεδα έχουν συσχετιστεί με μείωση των επιπλοκών σε μεγάλο βαθμό.

Η βιταμίνη D έχει αρχίσει να θεωρείται σημαντικός τροποποιητικός παράγοντας στην εμφάνιση και εξέλιξη του ΣΔ. Οι επακόλουθες μακροχρόνιες συνέπειες μειώνονται και κατά αυτόν τον τρόπο βελτιώνεται η ποιότητα ζωής των ασθενών και το προσδόκιμο ζωής τους.

4.2 Βιταμίνη D και ΣΔτ1

Ο ΣΔτ1 είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Καταγράφονται περιστατικά σε αυξημένα ποσοστά ανά τον κόσμο και τα ποσοστά αυτά τείνουν να αυξηθούν τα επόμενα χρόνια. Οι επιπλοκές οδηγούν σε σοβαρή νοσηρότητα, θνητότητα, κοινωνικά προβλήματα και υψηλές οικονομικές δαπάνες των συστημάτων υγείας.

Μέχρι στιγμής δεν έχουν βρεθεί θεραπείες για την πρόληψη της νόσου. Ποικίλες και μακροχρόνιες έρευνες σε ποντίκια και προοπτικές μελέτες σε ανθρώπους στρέφονται στην ανακάλυψη και προσδιορισμό των μηχανισμών με τους οποίους η βιταμίνη D δρα στους αυτοάνοσους μηχανισμούς. Τα τελευταία χρόνια έχει συσχετιστεί η αντιφλεγμονώδης και ανοσοτροποποιητική ιδιότητα της βιταμίνης D στον περιορισμό της εμφάνισης και εξέλιξης του ΣΔτ1. Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα από τη βρεφική ακόμα ηλικία μειώνοντας τις αυτοάνοσες αντιδράσεις του ανοσολογικού συστήματος που εμπλέκονται με τον συγκεκριμένο τύπο διαβήτη.¹⁸⁹

Οι Sorensen et al. αναφέρουν ότι από την ενδομήτρια ακόμη ζωή η χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης D στο πλάσμα της εγκύου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1 κατά την παιδική ηλικία του παιδιού. Επιπλέον, μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία μειώνουν σε σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1.¹¹⁸

Αξίζει να αναφερθεί ότι οι κάτοικοι των χωρών του βορείου ημισφαιρίου, όπως Σουηδία, Φιλανδία, Νορβηγία, εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό της νόσου σε σχέση με χώρες που βρίσκονται κοντά στον ισημερινό. Η διαπίστωση αυτή, προερχόμενη από μελέτες, ερμηνεύεται από τη χαμηλή έκθεση των κατοίκων αυτών στην υπεριώδη ακτινοβολία UVB.

Η δράση της βιταμίνης D στους μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος έγκειται στην παρουσία των VDRs στα αντίστοιχα κύτταρα. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην παρουσία τους στα DCs και στα T-λεμφοκύτταρα. Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την ωρίμανση των DCs. Τα ανώριμα DCs δεν μπορούν να επάγουν την περαιτέρω ενεργοποίηση και δράση των T-λεμφοκυττάρων (CD4+ και CD8+) και την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Επιπλέον, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ μειώνει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF- α , IFN- γ , IL-12 και επάγει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IL-10 και IL-4.¹⁹⁰

4.3 Η δράση της βιταμίνης D στον ΣΔτ2

Ο ΣΔτ2 παρουσιάζεται σε αρκετά αυξημένα ποσοστά θέτοντας σε σοβαρό κίνδυνο την υγεία των ασθενών. Όπως στον ΣΔτ1, ομοίως και στον ΣΔτ2, ποικίλες μελέτες προσπαθούν να προσδιορίσουν τις ευεργετικές δράσεις της βιταμίνης D στην πρόληψη της εμφάνισης και εξέλιξης του.

4.3.1 Η δράση της βιταμίνης D στη λειτουργία του παγκρέατος και στην έκκριση ινσουλίνης

4.3.1.1 Σύνδεση της 1,25(OH)₂D₃ στους VDRs των β-κυττάρων του παγκρέατος

Η βιταμίνη D είναι ένα από τα κύρια στοιχεία που επιδρά στα β-κύτταρα του παγκρέατος ώστε να ρυθμίζει τη λειτουργία τους και να ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης. Η λειτουργία αυτή σχετίζεται με την σύνδεση της 1,25(OH)₂D₃ στους VDRs, οι οποίοι εκφράζονται σε κύτταρα πολλών ιστών συμπεριλαμβανομένων των β-κυττάρων του παγκρέατος. Ο μηχανισμός αυτός αποδείχθηκε σε knock-out ποντίκια από τα οποία είχαν αφαιρεθεί οι VDRs. Το αποτέλεσμα ήταν τα παγκρεατικά β-κύτταρα να μην μπορούν να εκκρίνουν υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας.¹⁹¹ Παράλληλα, αξίζει να σημειωθεί ότι εντός των παγκρεατικών β-κυττάρων, υπό την επίδραση του ενζύμου CYP27B1, η 25(OH)D₃ υδροξυλιώνεται και παράγεται η 1,25(OH)₂D₃.⁵⁸ Το γεγονός αυτό συνεπάγεται αυτοκρινική και παρακρινική δράση της βιταμίνης D στη λειτουργία του παγκρέατος με αποτέλεσμα την σύνθεση και έκκριση ινσουλίνης.¹¹⁸

4.3.1.2 Ομοιοστασία του Ca⁺⁺ μέσω δράσης της βιταμίνης D

Η έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από την ομοιοστασία μεταξύ του εξωκυττάρου και του ενδοκυττάρου Ca⁺⁺ των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η ομοιοστασία αυτή ελέγχεται και ρυθμίζεται από την βιταμίνη D. Μειωμένη συγκέντρωση της βιταμίνης D επιφέρει διαταραχές στην ισορροπία του εξωκυττάρου και ενδοκυττάρου Ca⁺⁺ και κατ'επέκταση διαταραχές στην εκκριτική λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος κυρίως σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας.^{118, 192}

4.3.2 Η βιταμίνη D στην αντίσταση στην ινσουλίνη

4.3.2.1 Σύνδεση της 1,25(OH)₂D₃ στους VDRs των ιστών-στόχων που ανταποκρίνονται στη δράση της ινσουλίνης

Η βιταμίνη D έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη με ποικίλους μηχανισμούς. Η 1,25(OH)₂D₃ συνδέεται με τους VDRs οι οποίοι, όπως προαναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2.5, υπάρχουν σε πολλούς ιστούς μεταξύ των οποίων οι περισσότεροι ανταποκρίνονται στη δράση της ινσουλίνης. Εν συνεχεία, σχηματίζει ετεροδιμερές με τον RXR και τελικά το σύμπλεγμα [1,25(OH)₂D₃- VDR- RXR] συνδέεται με τον πυρηνικό

υποδοχέα, ο οποίος εκφράζεται στον υποκινητή του γονιδίου του IR. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην έναρξη της μεταγραφής του γονιδίου IR και στην συνέχεια στην αύξηση του αριθμού των IRs που εκφράζονται στα κύτταρα των ιστών-στόχων που είναι ευαίσθητα στη δράση της ινσουλίνης. Τελικό αποτέλεσμα είναι να αυξάνεται η ευαισθησία αυτών των κυττάρων στη δράση της ινσουλίνης που κυκλοφορεί στο πλάσμα.^{193, 194}

4.3.2.2 Ενεργοποίηση των PPARs β/δ μέσω βιταμίνης D

Η 1,25(OH)₂D₃ αυξάνει την ευαισθησία των κυττάρων στη δράση της ινσουλίνης ενεργοποιώντας τους PPARs β/δ (Peroxisome Proliferator Activated Receptors-ενεργοποιημένοι υποδοχείς πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων). Οι PPARs β/δ είναι πυρηνικοί υποδοχείς που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης στο λιπώδη ιστό, στο ήπαρ, στους σκελετικούς και καρδιακούς.^{193, 195}

4.3.2.3 Ρύθμιση ενδοκυττάρου Ca⁺⁺ μέσω δράσης της βιταμίνης D

Η βιταμίνη D έχει ευεργετική δράση έναντι της εμφάνισης της αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω της ρύθμισης του ενδοκυττάρου Ca⁺⁺ στα κύτταρα των ιστών-στόχων (που είναι ευαίσθητα στη δράση της ινσουλίνης) όπως είναι ο μυϊκός και λιπώδης ιστός. Η χαμηλή συγκέντρωση της βιταμίνης D οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου Ca⁺⁺ στους ιστούς-στόχους με αποτέλεσμα την μειωμένη μεταγωγή του σήματος της ινσουλίνης και την σταδιακή ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη.^{196, 197}

4.3.2.4 Αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης D

Ένας από τους παθογενετικούς μηχανισμούς που θεωρείται ότι συμμετέχει στην εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι το οξειδωτικό στρες. Η υπεργλυκαιμία, η δυσλιπιδαιμία, οι υψηλές συγκεντρώσεις FFAs είναι καταστάσεις που οδηγούν στην υπερπαραγωγή ROS, στην μείωση των ATP και στην μειωμένη παραγωγή αντιοξειδωτικών ενζύμων. Το αποτέλεσμα είναι να αυξάνεται η συγκέντρωση του ενδοκυττάρου Ca⁺⁺, τα β-κύτταρα του παγκρέατος να εκκρίνουν ινσουλίνη σε υψηλή συγκέντρωση (υπερινσουλιναίμια) και σταδιακά να αναπτύσσεται αντίσταση στην ινσουλίνη. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η βιταμίνη D ενισχύει τη δράση των αντιοξειδωτικών ενζύμων, κυρίως της καταλάσης και της δισμουτάσης του υπεροξειδίου (SOD),¹⁹⁸ με αποτέλεσμα να ενισχύεται η

αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού και να αποτρέπεται η διαταραχή της ομοιόστασης του Ca^{++} .¹⁹⁹

4.3.2.5 Αντιφλεγμονώδης δράση της βιταμίνης D

Σημαντικός παράγοντας για την εμφάνιση και εξέλιξη της αντίστασης στην ινσουλίνη αποτελεί η συστηματική φλεγμονή. Η αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών προκαλεί δυσλειτουργία στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Η $1,25(OH)_2D_3$ επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα μειώνοντας την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF- α , IFN- γ , IL-12 και επίσης επάγει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IL-10 και IL-4.²⁰⁰

4.4 Η δράση της βιταμίνης D στον ΣΔΚ

Ο ΣΔΚ, όπως και ο ΣΔτ2, χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος και αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια του δευτέρου ή τρίτου τριμήνου της κύησης. Όσο εξελίσσεται η κύηση αυξάνεται η αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη. Όπως αναφέρθηκε στα κεφάλαια 3.7.5 και 3.7.6, οι επιπλοκές που δύναται να παρουσιαστούν στο νεογνό καθώς επίσης και στην μητέρα είναι αρκετά σοβαρές. Επομένως, ο ΣΔΚ θα πρέπει να προλαμβάνεται ή σε περίπτωση εμφάνισης του να παρακολουθείται με τακτικούς ιατρικούς και εργαστηριακούς ελέγχους.

Αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε ομάδες εγκύων όπου προσδιορίστηκε η σχέση της βιταμίνης D με την εμφάνιση ΣΔΚ. Τα συμπεράσματα στα οποία έχουν καταλήξει αποδεικνύουν ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση κατά τον ίδιο τρόπο και μηχανισμό με τον ΣΔτ2. Οι εγκυμονούσες στον ορό των οποίων η συγκέντρωση της $25(OH)D$ ήταν χαμηλή παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΚ. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D θεωρείται ένας από τους θεμελιώδεις παράγοντες που συνεπικουρούν στην εμφάνιση του ΣΔΚ και της εκδήλωσης των περαιτέρω επιπλοκών.^{201, 202}

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί η μητρική δράση της βιταμίνης D στην εμβρυϊκή ανάπτυξη ανεξαρτήτου της εμφάνισης ΣΔΚ. Η μητρική $25(OH)D$, η οποία διαπερνά τον πλακούντα, όταν ανιχνεύεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις πιθανολογείται ότι επηρεάζει και περιορίζει την ανάπτυξη των οστών του εμβρύου. Τα νεογνά που γεννιούνται είναι μικρόσωμα και έχουν μικρότερο σωματικό βάρος σε σχέση με την ηλικία κύησης.²⁰³

Η βιταμίνη D, όπως προαναφέρθηκε, συμμετέχει στους μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος. Ως εκ τούτου, η χαμηλή μητρική συγκέντρωση 25(OH)D έχει συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης αλλεργικών καταστάσεων. Τα νεογνά αυτά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος ή εκζέματος. Επίσης, δυσμενώς επηρεάζεται το ανοσοποιητικό τους σύστημα καθώς και το αναπνευστικό με την εκδήλωση συχνών λοιμώξεων.²⁰⁴

Επίλογος

Τα τελευταία χρόνια η βιταμίνη D έχει χαρακτηριστεί ως μια από τις σπουδαιότερες για τον οργανισμό βιταμίνες. Συμμετέχει σε ποικίλες και καίριες για τον οργανισμό λειτουργίες από την εμβρυϊκή έως και την ενήλικη ζωή. Στην παρούσα εργασία αναφέρθηκαν οι πηγές πρόσληψης και η σύνθεση της στο δέρμα αλλά και παράγοντες που επηρεάζουν την συγκέντρωσή της και κατ' επέκταση τη δράση της.

Όσον αφορά στην Σακχαρώδη Διαβήτη η εμφάνισή του έχει λάβει διαστάσεις «πανδημίας». Η μη σωστή ρύθμιση της συγκέντρωσης της γλυκόζης μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές που αφορούν σχεδόν όλα τα όργανα και συστήματα του ανθρωπίνου οργανισμού.

Στην παρούσα εργασία έγινε αναφορά στη δράση της βιταμίνης D σχετικά με την εμφάνιση και εξέλιξη του ΣΔ. Αναφέρθηκαν οι μηχανισμοί με τους οποίους αναστέλλεται η εμφάνιση και περιορίζεται η εξέλιξη.

Από τα ανωτέρω, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης του ΣΔτ1, ΣΔτ2 και ΣΔΚ. Θα μπορούσε να θεωρηθεί ένας ισχυρός τροποποιητικός παράγοντας με τη δράση του οποίου τα ποσοστά της «πανδημίας του ΣΔ» θα αρχίσουν σταδιακά να μειώνονται. Η βιταμίνη D αποτελεί πλέον έναν ελπιδοφόρο παράγοντα πρόληψης του ΣΔ. Ο τακτικός έλεγχος της συγκέντρωσής της στον ορό του αίματος θα μειώσει σε σημαντικό βαθμό τον επιπολασμό, τις επιπλοκές και τα κοινωνικοοικονομικά ζητήματα που σχετίζονται με τον ΣΔ.

Αναφορές

1. Lykstad J, Sharma S. Biochemistry, Water Soluble Vitamins. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2022.
2. Piro A, Tagarelli G, Lagonia P, Tagarelli A, Quattrone A. Casimir Funk: his discovery of the vitamins and their deficiency disorders. *Ann Nutr Metab*. 2010;57(2):85-88.
3. Carpenter KJ. The discovery of vitamin C. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):259-264.
4. Carpenter KJ. The discovery of thiamin. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):219-223.
5. Semba RD. The discovery of the vitamins. *Int J Vitam Nutr Res*. Oct 2012;82(5):310-315.
6. Semba RD. On the 'discovery' of vitamin A. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):192-198.
7. Niki E, Traber MG. A history of vitamin E. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):207-212.
8. Muller-Landgraf I. [History of vitamins]. *Ther Umsch*. Jul 1994;51(7):459-461.
9. Stevens SL. Fat-Soluble Vitamins. *Nurs Clin North Am*. Mar 2021;56(1):33-45.
10. Metabolism of water-soluble vitamins and cofactors. National Center for Biotechnology Information; 2019-01-17.
11. Chawla J, Kvarnberg D. Hydrosoluble vitamins. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:891-914.
12. Morris AL, Mohiuddin SS. Biochemistry, Nutrients. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2022.
13. Miyazawa T, Burdeos GC, Itaya M, Nakagawa K, Miyazawa T. Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. *IUBMB Life*. Apr 2019;71(4):430-441.
14. Yee MMF, Chin KY, Ima-Nirwana S, Wong SK. Vitamin A and Bone Health: A Review on Current Evidence. *Molecules*. Mar 21 2021;26(6).
15. Reddy P, Jialal I. Biochemistry, Fat Soluble Vitamins. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2022.
16. Information NCfB. PubChem Compound Summary for CID 5280793, Ergocalciferol. 2022.
17. Information NCfB. PubChem Substance Record for SID 349988875, (+)-Vitamin D3, Source: Therapeutic Target Database (TTD). . 2022.
18. Information NCfB. PubChem Compound Summary for CID 5280453, Calcitriol. 2022.
19. Martineau AR, Thummel KE, Wang Z, et al. Differential Effects of Oral Boluses of Vitamin D2 vs Vitamin D3 on Vitamin D Metabolism: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 1 2019;104(12):5831-5839.
20. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. Dec 2004;80(6 Suppl):1689S-1696S.
21. Kohrle J, Rauner M, Lanham-New SA. 100 YEARS OF VITAMIN D: Light and health: a century after the therapeutic use of UV light and vitamin D, hormones advanced medical care. *Endocr Connect*. Jan 31 2022;11(1).
22. Deluca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep*. Jan 8 2014;3:479.
23. Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: A metabolic outlook. *Indian J Endocrinol Metab*. Jan 2013;17(1):76-82.
24. Quadro L, Spiegler EK. Maternal-Fetal Transfer of Vitamin A and Its Impact on Mammalian Embryonic Development. *Subcell Biochem*. 2020;95:27-55.

25. Endocr Rev. 2013;34(1).
26. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev.* Nov 1986;7(4):434-448.
27. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol.* Dec 5 2011;347(1-2):25-29.
28. Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D on calcium absorption in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct 2012;97(10):3550-3556.
29. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients.* Feb 22 2020;12(2).
30. Ksiazek A, Zagrodna A, Slowinska-Lisowska M. Vitamin D, Skeletal Muscle Function and Athletic Performance in Athletes-A Narrative Review. *Nutrients.* Aug 4 2019;11(8).
31. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev.* Feb 2013;34(1):33-83.
32. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* Aug 2011;59(6):881-886.
33. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci.* Sep 12 2017;18(9).
34. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* Sep 8 2018;19(9).
35. Roy NM, Al-Harhi L, Sampat N, et al. Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD. *Front Biosci (Landmark Ed).* Jan 1 2021;26(3):566-611.
36. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response (dagger). *Nutr Neurosci.* Nov 2019;22(11):750-759.
37. Camargo CHF, Ladeira MA, Serpa RA, et al. The Effectiveness of Reality Orientation Therapy in the Treatment of Parkinson Disease Dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* Oct 4 2018:1533317518802461.
38. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J.* Apr 2008;22(4):982-1001.
39. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, et al. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology.* Aug 2010;62(3):139-150.
40. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* May 2017;14:35-45.
41. Feige J, Moser T, Bieler L, Schwenker K, Hauer L, Sellner J. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients.* Mar 16 2020;12(3).
42. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med.* Apr 16 2018;50(4):1-14.
43. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, Fisher N, Forman JP. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens.* Apr 2017;35(4):822-829.
44. Ali AM, Alobaid A, Malhis TN, Khattab AF. Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia - Randomized controlled trial. *Clin Nutr.* Apr 2019;38(2):557-563.

45. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:351385.
46. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:634195.
47. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Curr Diab Rep*. Sep 10 2019;19(10):101.
48. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. Jul 15 2020;12(7).
49. Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, Lumb GA, Stanbury SW. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci*. Sep 1972;43(3):413-431.
50. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. Aug 2008;88(2):582S-586S.
51. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. Feb 2009;19(2):73-78.
52. Desmarchelier C, Margier M, Preveraud DP, et al. Comparison of the Micellar Incorporation and the Intestinal Cell Uptake of Cholecalciferol, 25-Hydroxycholecalciferol and 1-alpha-Hydroxycholecalciferol. *Nutrients*. Oct 23 2017;9(10).
53. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Oct 2014;144 Pt A:132-137.
54. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. May 18 2004;101(20):7711-7715.
55. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem*. Sep 26 2003;278(39):38084-38093.
56. Okuda KI. Liver mitochondrial P450 involved in cholesterol catabolism and vitamin D activation. *J Lipid Res*. Mar 1994;35(3):361-372.
57. Gupta RP, Patrick K, Bell NH. Mutational analysis of CYP27A1: assessment of 27-hydroxylation of cholesterol and 25-hydroxylation of vitamin D. *Metabolism*. Sep 2007;56(9):1248-1255.
58. Bland R, Markovic D, Hills CE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. May 2004;89-90(1-5):121-125.
59. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci*. Aug 2010;47(4):181-195.
60. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep*. Apr 2008;10(2):110-117.
61. Pike JW, Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Dec 2017;46(4):815-843.
62. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J*. Jul 2017;19(7):438-443.

63. Szpirer J, Szpirer C, Riviere M, et al. The Sp1 transcription factor gene (SP1) and the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene (VDR) are colocalized on human chromosome arm 12q and rat chromosome 7. *Genomics*. Sep 1991;11(1):168-173.
64. Howles SA, Wiberg A, Goldsworthy M, et al. Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease. *Nat Commun*. Nov 15 2019;10(1):5175.
65. Prosser DE, Kaufmann M, O'Leary B, Byford V, Jones G. Single A326G mutation converts human CYP24A1 from 25-OH-D3-24-hydroxylase into -23-hydroxylase, generating 1alpha,25-(OH)2D3-26,23-lactone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jul 31 2007;104(31):12673-12678.
66. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. Sep 8 2020;21(18).
67. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. Mar 20 2014;21(3):319-329.
68. Hawkes CP, Li D, Hakonarson H, Meyers KE, Thummel KE, Levine MA. CYP3A4 Induction by Rifampin: An Alternative Pathway for Vitamin D Inactivation in Patients With CYP24A1 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1 2017;102(5):1440-1446.
69. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. Apr 15 2007;460(2):213-217.
70. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*. Mar 2011;91(2):115-124.
71. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. Apr 2015;16(4):341-349.
72. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients*. Mar 20 2013;5(3):949-956.
73. Daniel D, Bikle MD P. Vitamin D Insufficiency/Deficiency in Gastrointestinal Disorders. *JBMR*. 2007;22(S2):V50-V54.
74. Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. Mar 2008;24(2):176-183.
75. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszkiwicz J, Pludowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:550.
76. Sayer JA, Carr G, Simmons NL. Nephrocalcinosis: molecular insights into calcium precipitation within the kidney. *Clin Sci (Lond)*. Jun 2004;106(6):549-561.
77. Lewis GF, Brubaker PL. The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era. *J Clin Invest*. Jan 4 2021;131(1).
78. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*. Aug 2013;13(3):368-370.
79. *International Diabetes Federation, 2021*. 10th Edition.
80. Vieira R, Souto SB, Sanchez-Lopez E, et al. Sugar-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome-Review of Classical and New Compounds: Part-I. *Pharmaceuticals (Basel)*. Oct 10 2019;12(4).
81. Kerner W, Bruckel J, German Diabetes A. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Jul 2014;122(7):384-386.

82. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* May 2019;131(Suppl 1):6-15.
83. Hou JC, Min L, Pessin JE. Insulin granule biogenesis, trafficking and exocytosis. *Vitam Horm.* 2009;80:473-506.
84. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol.* Jul 2 2018;217(7):2273-2289.
85. . Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Insulin-human>.
86. Paredes-Flores MA, Mohiuddin SS. Biochemistry, Glycogenolysis. *StatPearls.* Treasure Island (FL); 2022.
87. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract.* Aug 2011;93 Suppl 1:S52-59.
88. Manco M, Calvani M, Mingrone G. Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Obes Metab.* Nov 2004;6(6):402-413.
89. Charlton M, Nair KS. Protein metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr.* Feb 1998;128(2 Suppl):323S-327S.
90. Holger JS, Dries DJ, Barringer KW, Peake BJ, Flottesmesch TJ, Marini JJ. Cardiovascular and metabolic effects of high-dose insulin in a porcine septic shock model. *Acad Emerg Med.* Apr 2010;17(4):429-435.
91. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ.* Dec 2016;40(4):480-490.
92. Brands MW. Role of Insulin-Mediated Antinatriuresis in Sodium Homeostasis and Hypertension. *Hypertension.* Dec 2018;72(6):1255-1262.
93. Weiss M, Steiner DF, Philipson LH. Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA); 2000.
94. Judge A, Dodd MS. Metabolism. *Essays Biochem.* Oct 8 2020;64(4):607-647.
95. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care.* Feb 2001;24(2):382-391.
96. Han HS, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med.* Mar 11 2016;48:e218.
97. Posner BI. Insulin Signalling: The Inside Story. *Can J Diabetes.* Feb 2017;41(1):108-113.
98. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* Dec 13 2001;414(6865):799-806.
99. Kalwat MA, Cobb MH. Mechanisms of the amplifying pathway of insulin secretion in the beta cell. *Pharmacol Ther.* Nov 2017;179:17-30.
100. Najjar SM, Perdomo G. Hepatic Insulin Clearance: Mechanism and Physiology. *Physiology (Bethesda).* May 1 2019;34(3):198-215.
101. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* Jan 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
102. Fonolleda M, Murillo M, Vazquez F, Bel J, Vives-Pi M. Remission Phase in Paediatric Type 1 Diabetes: New Understanding and Emerging Biomarkers. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(5):307-315.
103. Maddaloni E, Moretti C, Mignogna C, Buzzetti R. Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: An update. *Maturitas.* Jul 2020;137:37-44.

104. Stamper IJ, Jackson E, Wang X. Phase transitions in pancreatic islet cellular networks and implications for type-1 diabetes. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* Jan 2014;89(1):012719.
105. Aly H, Gottlieb P. The honeymoon phase: intersection of metabolism and immunology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* Aug 2009;16(4):286-292.
106. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. Available at: www.diabetesatlas.org.
107. Pugliese A. Insulinitis in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* Jul 2016;17 Suppl 22:31-36.
108. Taplin CE, Barker JM. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity.* Feb 2008;41(1):11-18.
109. Rowe PA, Campbell-Thompson ML, Schatz DA, Atkinson MA. The pancreas in human type 1 diabetes. *Semin Immunopathol.* Jan 2011;33(1):29-43.
110. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep 2010;39(3):481-497.
111. Philips JC, Radermecker RP. [Type 1 diabetes: from genetic predisposition to hypothetical environmental triggers]. *Rev Med Liege.* May-Jun 2012;67(5-6):319-325.
112. Principi N, Berio MG, Bianchini S, Esposito S. Type 1 diabetes and viral infections: What is the relationship? *J Clin Virol.* Nov 2017;96:26-31.
113. Zheng P, Li Z, Zhou Z. Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review. *Diabetes Metab Res Rev.* Oct 2018;34(7):e3043.
114. Dedrick S, Sundaresh B, Huang Q, et al. The Role of Gut Microbiota and Environmental Factors in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:78.
115. Hall K, Frederiksen B, Rewers M, Norris JM. Daycare attendance, breastfeeding, and the development of type 1 diabetes: the diabetes autoimmunity study in the young. *Biomed Res Int.* 2015;2015:203947.
116. Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, Patelarou A, Androulaki Z, Vardavas C. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Nutr Rev.* Sep 2012;70(9):509-519.
117. Xiao L, Van't Land B, van de Worp W, Stahl B, Folkerts G, Garssen J. Early-Life Nutritional Factors and Mucosal Immunity in the Development of Autoimmune Diabetes. *Front Immunol.* 2017;8:1219.
118. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Mar 2014;43(1):205-232.
119. Laakso M. Biomarkers for type 2 diabetes. *Mol Metab.* Sep 2019;27S:S139-S146.
120. da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep.* Oct 2020;8(19):e14607.
121. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* Mar 2 2012;148(5):852-871.
122. Kojta I, Chacinska M, Blachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients.* May 3 2020;12(5).
123. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194127.

124. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* Aug 30 2020;21(17).
125. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther.* Nov 2008;88(11):1254-1264.
126. American Diabetes A. Diabetes type 1, Symptoms.
127. Dhatariya K. Blood Ketones: Measurement, Interpretation, Limitations, and Utility in the Management of Diabetic Ketoacidosis. *Rev Diabet Stud.* Winter 2016;13(4):217-225.
128. Qiu S, Cai X, Yin H, et al. Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* May 2 2018;17(1):64.
129. Gabriel R, Boukichou Abdelkader N, Acosta T, et al. Early prevention of diabetes microvascular complications in people with hyperglycaemia in Europe. ePREDICE randomized trial. Study protocol, recruitment and selected baseline data. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231196.
130. Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* Apr 18 2018;17(1):57.
131. Boulton AJ. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med Clin North Am.* Sep 2013;97(5):775-790.
132. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther.* Nov 2012;3(1):4.
133. Hunt DL. Diabetes: foot ulcers and amputations. *BMJ Clin Evid.* Aug 26 2011;2011.
134. Tsai MC, Chuang HL, Huang CY, et al. Exploring the Relationship of Health Beliefs and Self-Care Behaviors Related to Diabetic Foot Ulcers of Type II Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* Jul 5 2021;18(13).
135. Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med.* Mar 2017;110(3):104-109.
136. Kumar S, Ashe HA, Parnell LN, et al. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. *Diabet Med.* Jun 1994;11(5):480-484.
137. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* Jan 2007;50(1):18-25.
138. Bowering CK. Diabetic foot ulcers. Pathophysiology, assessment, and therapy. *Can Fam Physician.* May 2001;47:1007-1016.
139. Reardon R, Simring D, Kim B, Mortensen J, Williams D, Leslie A. The diabetic foot ulcer. *Aust J Gen Pract.* May 2020;49(5):250-255.
140. Nather A, Cao S, Chen JLW, Low AY. Prevention of diabetic foot complications. *Singapore Med J.* Jun 2018;59(6):291-294.
141. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* Sep 7 1999;100(10):1134-1146.
142. Rubin J, Nambi V, Chambless LE, et al. Hyperglycemia and arterial stiffness: the Atherosclerosis Risk in the Communities study. *Atherosclerosis.* Nov 2012;225(1):246-251.

143. Ι. Καφαντάρης ΕΜ, Δ. Βογιατζόγλου, Χ. Λούπα. Λανθάνουσα στεφανιαία νόσος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. *Ελληνικά Διαβητολογικά χρονικά*. 2011;24(1):43-49.
144. Folsom AR EJ, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG. Relation of carotid artery wall thickness in diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators*. 1994;25:66-73.
145. Ε. Κολλάρη ΜΓ, Ε. Σαμπάνη, Κ. Τσέπης, Χ. Μπουτάρη, Κ. Ιμπριάλος, Ι. Ζωγράφου, Β. Λεκάκης, Χ. Σαμπάνης, Α. Καραγιάννης. Συσχέτιση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών με το στάδιο της διαβητικής νεφροπάθειας. *Ελληνικά Διαβητολογικά χρονικά*. 29.
146. Bell DS. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care*. Mar 1994;17(3):213-219.
147. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *BMJ*. Apr 15 2000;320(7241):1062-1066.
148. Ι. Καφαντάρης ΕΜ, Δ. Βογιατζόγλου, Χ. Λούπα. Λανθάνουσα στεφανιαία νόσος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. *Ελληνικά Διαβητολογικά χρονικά*. 24(1):43-49.
149. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin*. Jan 2019;40(1):1-8.
150. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Jan 2017;40(1):136-154.
151. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. Aug 27 2019;19(10):86.
152. Seyedizadeh SH, Cheragh-Birjandi S, Hamedia Nia MR. The Effects of Combined Exercise Training (Resistance-Aerobic) on Serum Kinesin and Physical Function in Type 2 Diabetes Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy (Randomized Controlled Trials). *J Diabetes Res*. 2020;2020:6978128.
153. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. Aug 2014;14(8):473.
154. Smith BE. Focal and entrapment neuropathies. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:31-43.
155. Sheikh AAE, Sheikh AB, Tariq U, et al. Paraneoplastic Mononeuritis Multiplex: A Unique Presentation of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cureus*. Jun 26 2018;10(6):e2885.
156. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. Apr 2020;127(4):589-624.
157. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. Oct 2010;33(10):2285-2293.
158. Chan YC, Lo YL, Chan ES. Immunotherapy for diabetic amyotrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. Jul 26 2017;7:CD006521.
159. Diaz LA, Gupta V. Diabetic Amyotrophy. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2022.
160. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:205.

161. Bharucha AE, Kudva YC, Prichard DO. Diabetic Gastroparesis. *Endocr Rev.* Oct 1 2019;40(5):1318-1352.
162. Chandrasekharan B, Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil.* Dec 2007;19(12):951-960.
163. Daneshgari F, Liu G, Birder L, Hanna-Mitchell AT, Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J Urol.* Dec 2009;182(6 Suppl):S18-26.
164. Sarma AV, Townsend MK, Grodstein F, Breyer BN, Brown JS. Urologic Diseases and Sexual Dysfunction in Diabetes. In: rd, Cowie CC, Casagrande SS, et al., eds. *Diabetes in America.* Bethesda (MD); 2018.
165. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud.* Spring-Summer 2015;12(1-2):110-118.
166. Herdade AS, Silva IM, Calado A, et al. Effects of Diabetes on Microcirculation and Leukostasis in Retinal and Non-Ocular Tissues: Implications for Diabetic Retinopathy. *Biomolecules.* Nov 21 2020;10(11).
167. Han SB, Yang HK, Hyon JY. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clin Interv Aging.* 2019;14:53-63.
168. Mansoor H, Tan HC, Lin MT, Mehta JS, Liu YC. Diabetic Corneal Neuropathy. *J Clin Med.* Dec 6 2020;9(12).
169. Butovich IA. Meibomian glands, meibum, and meibogenesis. *Exp Eye Res.* Oct 2017;163:2-16.
170. Misra SL, Patel DV, McGhee CN, et al. Peripheral neuropathy and tear film dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 2014;2014:848659.
171. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* Oct 26 2018;19(11).
172. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* Nov 2012;8(11):639-649.
173. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health.* Dec 21 2020;17(24).
174. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J.* Apr 2015;36(4):399-406.
175. Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, German MS. beta-Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes Obes Metab.* Sep 2016;18 Suppl 1:63-70.
176. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* Jul-Aug 2003;19(4):259-270.
177. Zhang C, Tobias DK, Chavarro JE, et al. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study. *BMJ.* Sep 30 2014;349:g5450.
178. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol.* Jun 2011;204(6):479-487.
179. Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P, Calvo F, Gautier JF. Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct 2006;91(10):3718-3724.

180. Hiden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat.* Jul 2009;215(1):60-68.
181. Gascho CL, Leandro DM, Ribeiro EST, Silva JC. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet.* Feb 2017;39(2):60-65.
182. Vain NE, Chiarelli F. Neonatal Hypoglycaemia: A Never-Ending Story? *Neonatology.* 2021;118(5):522-529.
183. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, et al. Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatr.* Oct 1 2017;171(10):972-983.
184. Szmuiłowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep 2019;48(3):479-493.
185. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep.* Mar 2015;15(3):9.
186. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* May 13 2020;369:m1361.
187. Lorenzo-Almoros A, Hang T, Peiro C, et al. Predictive and diagnostic biomarkers for gestational diabetes and its associated metabolic and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Diabetol.* Oct 30 2019;18(1):140.
188. Feingold KR. Atypical Forms of Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA); 2000.
189. Manousaki D, Harroud A, Mitchell RE, et al. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med.* Feb 2021;18(2):e1003536.
190. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients.* Sep 11 2019;11(9).
191. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* Mar 2003;17(3):509-511.
192. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* Jun 2007;92(6):2017-2029.
193. Contreras-Bolivar V, Garcia-Fontana B, Garcia-Fontana C, Munoz-Torres M. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients.* Oct 1 2021;13(10).
194. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Sliwinska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *Int J Mol Sci.* Sep 11 2020;21(18).
195. Aguilar-Recarte D, Palomer X, Wahli W, Vazquez-Carrera M. The PPARbeta/delta-AMPK Connection in the Treatment of Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* Aug 9 2021;22(16).
196. Zemel MB. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem.* Nov 1998;188(1-2):129-136.

197. Petersen OH, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Gryshchenko O, Peng S. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. *Physiol Rev.* Oct 1 2021;101(4):1691-1744.
198. Bhat M, Ismail A. Vitamin D treatment protects against and reverses oxidative stress induced muscle proteolysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* Aug 2015;152:171-179.
199. Cojic M, Kocic R, Klisic A, Cvejanov-Kezunovic L, Kavaric N, Kocic G. A novel mechanism of vitamin D anti-inflammatory/antioxidative potential in type 2 diabetic patients on metformin therapy. *Arch Med Sci.* 2020;16(5):1004-1012.
200. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract.* Jul 2007;77(1):47-57.
201. Rizzo G, Garzon S, Fichera M, et al. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus: Is There a Link? *Antioxidants (Basel).* Oct 25 2019;8(11).
202. Rodrigues MRK, Lima SAM, Mazeto G, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213006.
203. Yoon HK. Gestational Diabetes Mellitus, Fetal Growth and Vitamin D. *J Bone Metab.* Aug 2017;24(3):155-159.
204. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* Mar 24 2018;58(5):755-769.